



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

Dipartimento di medicina interna e specialità mediche - DIMI

“Ruolo degli inibitori di SGLT2 sulla progressione della malattia renale cronica: analisi secondaria dello studio EMPA-KIDNEY”

Relatore

Prof. Roberto Pontremoli

Candidato

Luca Contino

anno accademico 2025/2026

ABSTRACT

Contesto e Obiettivi: La malattia renale cronica (CKD) è una sfida sanitaria globale per l'elevata prevalenza e per il rischio evolutivo e cardiovascolare. Gli SGLT2i hanno mostrato chiare proprietà nefroprotettive, ma le prime evidenze riguardavano prevalentemente popolazioni diabetiche o con marcata proteinuria. Questo lavoro analizza l'efficacia e sicurezza di empagliflozin nello studio EMPA-KIDNEY, focalizzandosi sulle eGFR slopes per valutare il rallentamento del danno renale anche in coorti a basso rischio di progressione.

Metodi: EMPA-KIDNEY è un trial randomizzato, in doppio cieco, condotto su 6.609 pazienti con CKD a rischio di progressione (eGFR 20-45 mL/min/1,73 m², o 45-90 con uACR ≥ 200 mg/g). Più del 50% dei soggetti non presentava diabete e quasi la metà aveva un'albuminuria < 300 mg/g. L'endpoint primario comprendeva la progressione della CKD o la morte cardiovascolare. Sono stati valutati anche gli esiti cardiovascolari secondari, i ricoveri complessivi e l'andamento dinamico del filtrato (eGFR slopes).

Risultati: A un follow-up mediano di 2 anni, empagliflozin (10 mg/die) ha ridotto del 28% l'outcome primario (HR 0,72; 95% CI 0,64-0,82; p<0,001), con un beneficio coerente tra i diversi stadi di eGFR a prescindere dal diabete. L'analisi delle eGFR slopes ha mostrato che, superata una flessione emodinamica iniziale (acute dip), il trattamento ha dimezzato la perdita di funzione renale a lungo termine (chronic slope: -1,37 vs -2,75 mL/min/1,73 m²/anno; p<0,001), confermando l'efficacia anche nei soggetti normo/micro-albuminurici. Le ospedalizzazioni sono diminuite (-14%) così come gli episodi di danno renale acuto, con un ottimo profilo di tollerabilità.

Conclusioni: Empagliflozin offre una nefroprotezione trasversale, efficace anche a bassi livelli di albuminuria. Lo slope dell'eGFR si rivela uno strumento fondamentale per rilevare precocemente la risposta clinica, consolidando gli SGLT2i come nuovo pilastro per preservare la riserva funzionale renale.

Background and Objectives: Chronic kidney disease (CKD) is a global health challenge due to its high prevalence and its evolutionary and cardiovascular risk. SGLT2i have shown clear nephroprotective properties, but initial evidence was predominantly limited to diabetic populations or those with marked proteinuria. This work analyzes the efficacy and safety of empagliflozin in the EMPA-KIDNEY study, focusing on eGFR slopes to evaluate the slowing of renal damage even in cohorts at low risk of progression.

Methods: EMPA-KIDNEY is a randomized, double-blind trial conducted on 6,609 patients with CKD at risk of progression (eGFR 20-45 mL/min/1.73 m², or 45-90 with uACR $\geq$ 200 mg/g). More than 50% of subjects did not have diabetes, and nearly half had albuminuria < 300 mg/g. The primary endpoint included CKD progression or cardiovascular death. Secondary cardiovascular outcomes, overall hospitalizations, and the dynamic trajectory of filtration (eGFR slopes) were also evaluated.

Results: At a median follow-up of 2 years, empagliflozin (10 mg/day) reduced the primary outcome by 28% (HR 0.72; 95% CI 0.64-0.82; $p < 0.001$), with a consistent benefit across different eGFR stages regardless of diabetes. Analysis of eGFR slopes showed that, following an initial transient hemodynamic dip (acute dip), treatment halved long-term renal function loss (chronic slope: -1.37 vs -2.75 mL/min/1.73 m²/year; $p < 0.001$), confirming efficacy even in normo/micro-albuminuric subjects. Hospitalizations decreased (-14%) as did acute kidney injury events, with an excellent safety profile.

Conclusions: Empagliflozin offers cross-cutting nephroprotection, effective even at low levels of albuminuria. The eGFR slope proves to be an essential tool for detecting clinical response early, consolidating SGLT2i as a new cornerstone for preserving functional renal reserve.

INDICE

1. INTRODUZIONE

2. MALATTIA RENALE CRONICA

2.1 Cenni di anatomia e fisiologia renale

2.2 Definizione, criteri diagnostici e classificazione KDIGO

2.3 Epidemiologia e impatto economico-sanitario

2.4 Eziologia, fattori di rischio e fisiopatologia della progressione

2.5 Manifestazioni cliniche e complicanze sistemiche

2.5.1 Alterazioni Idro-elettrolitiche e dell'Equilibrio Acido-Base

2.5.2 Disordini Endocrino-Metabolici

2.5.3 Alterazioni del metabolismo calcio e fosforo

2.5.4 Coinvolgimento e rischio Cardiovascolare

2.5.5 Sindrome Uremica Terminale

2.6 Approccio diagnostico e strategie terapeutiche

3. INIBITORI DEL COTRASPORTO SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT-2 INIBITORI)

3.1 Evoluzione storica e background terapeutico: dal controllo glicemico alla cardionefroprotezione

3.2 Meccanismo d'azione e profilo farmacologico

3.3 Gestione clinica e profilo di sicurezza: indicazioni, tollerabilità ed effetti avversi

3.4 Evidenze di cardioprotezione e nefroprotezione nei grandi Trial Clinici

3.4.1 La Cardioprotezione nei Trial Cardiovascolari e nello Scompenso Cardiaco

3.4.2 La Nefroprotezione: Dalle Analisi Post-Hoc ai Trial Renali Dedicati

4. LO STUDIO EMPA-KIDNEY

4.1 Obiettivo dello studio

4.2 Metodi

4.2.1 Disegno dello studio e sorveglianza

4.2.2 Pazienti e criteri di elegibilità

4.2.3 Procedimento dello studio

4.2.4 Outcome dello studio

4.2.5 Analisi statistica

4.3 Risultati

4.3.1 Reclutamento e Follow-Up

4.3.2 Endpoint primari e secondari

4.3.3 Endpoint terziari ed esplorativi

4.3.4 Endpoint di sicurezza ed eventi avversi

4.3.5 Analisi degli endpoint secondari

4.4 Discussione

5. IMPLICAZIONI CLINICHE

6. CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

1. Introduzione

La Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) si configura al momento come una vera e propria emergenza di sanità pubblica su scala mondiale, caratterizzata da un'elevata prevalenza (superiore al 10% nella popolazione generale) e da un impatto epidemiologico in costante crescita (1).

La CKD è caratterizzata da una progressiva e irreversibile perdita della funzione renale, il cui decorso è marcatamente accelerato non solo dalla presenza di una ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), ma anche dall'aumento dell'escrezione urinaria di albumina. Questi parametri sono entrambi correlati a un elevato rischio di evoluzione verso la malattia renale allo stadio terminale e alla conseguente necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto) (1; 2). La CKD, inoltre, rappresenta un fattore di rischio indipendente e determinante per lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità per tutte le cause (1).

Considerata l'elevata gravità del quadro clinico della CKD e le sue ripercussioni socio-economiche, l'obiettivo primario della gestione nefrologica risiede nell'identificazione di strategie terapeutiche precoci, capaci di attenuare il decadimento funzionale e prevenire le fasi finali della malattia (1; 3). Poiché i processi fibrotici e la perdita parenchimale determinano lesioni strutturali permanenti e non rigeneranti, la condotta clinica deve necessariamente mirare alla salvaguardia dei nefroni residui ancora funzionali, al fine di preservare la riserva renale nel lungo termine (3). L'ottenimento di tale protezione d'organo richiede una strategia integrata, basata sulla sinergia tra interventi farmacologici mirati e la modifica degli stili di vita. Se da un lato si intende disattivare direttamente le cascate fisiopatologiche intracellulari ed emodinamiche responsabili della progressione del danno, dall'altro risulta indispensabile garantire il rigoroso controllo dei fattori di rischio metabolici e vascolari associati (1; 3).

Per molto tempo il punto cardine del trattamento nefroprotettivo è stato rappresentato dall'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) (3; 4). Tuttavia, pur riducendo la pressione intraglomerulare e l'albuminuria, l'impiego dei soli RAASi ha lasciato un importante "rischio residuo" di decadimento funzionale progressivo (3; 4).

L'introduzione degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) ha segnato un punto di svolta nella terapia cardionefrologica (5). Sviluppati originariamente come farmaci ipoglicemizzanti, gli SGLT2i hanno dimostrato nei grandi trial clinici di ridurre gli eventi cardiovascolari e renali con un meccanismo d'azione pleiotropico e indipendente dal controllo glicemico, agendo prevalentemente sul ripristino del feedback tubulo-glomerulare e sulla riduzione dell'iperfiltrazione capillare (5; 6).

Le prime tappe di questo percorso cardionefrologico sono state tracciate dallo studio EMPA-REG OUTCOME, che ha dimostrato per la prima volta una marcata riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2, e dal programma CANVAS, il quale ha confermato l'azione protettiva di canagliflozin sia a livello miocardico sia sul versante renale (5; 6). Successivamente, l'ambito applicativo degli SGLT2i si è esteso al trattamento della patologia cardiaca strutturale indipendente dal profilo glicemico: studi cardine quali DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced hanno infatti comprovato l'efficacia di dapagliflozin ed empagliflozin nel ridurre significativamente gli eventi avversi e le ospedalizzazioni ricorrenti in pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, sia diabetici che non diabetici (5; 6). Parallelamente, il trial CREDENCE ha documentato l'utilità di canagliflozin nel rallentare l'evoluzione verso la terapia sostitutiva della funzione renale nei pazienti affetti da nefropatia diabetica ad alto rischio (5; 7).

In questo scenario, lo studio EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) ha ridefinito i confini dell'indicazione terapeutica (8; 9). L'elemento innovativo dello studio risiede nell'arruolamento di un'ampia coorte di pazienti (N = 6.609) caratterizzata da un'elevata eterogeneità eziologica (comprendente nefropatia diabetica, ipertensiva, glomerulonefriti e forme idiopatiche) (9) e, soprattutto, dall'inclusione di soggetti a stadio lieve-moderato o con livelli bassi/assenti di albuminuria (rapporto albumina/creatinina urinaria, uACR < 200 mg/g) (8; 10).

Il presente lavoro di tesi si propone di esaminare il ruolo degli SGLT2i nella prevenzione della progressione della malattia renale anche nelle fasi lievi-moderate (a basso rischio di progressione) attraverso l'analisi secondaria dello studio EMPA-KIDNEY (8; 10).

2. Malattia renale cronica

2.1 Cenni di anatomia e fisiologia renale

I reni costituiscono organi parenchimatosi pari, posizionati in sede retroperitoneale nella regione paravertebrale compresa approssimativamente tra il margine superiore della dodicesima vertebra toracica (T12) e il margine inferiore della terza vertebra lombare (L3) (11). Nell'adulto, ciascun rene presenta una lunghezza media di circa 12 cm, una larghezza di 6 cm e uno spessore di 3 cm, con il rene sinistro localizzato in posizione leggermente più craniale rispetto al destro in virtù dell'ingombro epatico (11). Il margine mediale concavo ospita l'ilo renale, dal quale transitano: l'arteria renale, la vena renale, i vasi linfatici, il plesso nervoso autonomico e la pelvi renale, la quale prosegue inferiormente nell'uretere (11).

Il parenchima renale si organizza in una regione corticale esterna e una regione midollare interna suddivisa nelle piramidi renali di Malpighi, le cui apici (papille renali) aggettano nei calici minori per convogliare l'urina verso la pelvi (11). Il nefrone, presente in numero di circa 0.8–1.2 milioni per ciascun rene, è l'unità strutturale e funzionale del rene ed è costituito da un corpuscolo renale e da un sistema tubulare (11).

Il corpuscolo renale è formato da una rete capillare, il glomerulo, interposto tra arteriola afferente ed efferente e dalla capsula di Bowman. Si trova a questo livello la barriera di filtrazione glomerulare che è formata da un endotelio capillare fenestrato, dalla membrana basale glomerulare, dai podociti e dal foglietto viscerale della capsula (11).

Il sistema tubulare origina dal polo urinario della capsula di Bowman da cui parte il tubulo prossimale e prosegue con l'ansa di Henle (costituita dal segmento discendente e ascendente) nel tubulo distale e nel sistema dei dotti collettori. Il tubulo distale durante il suo decorso entra in rapporto con il polo vascolare del proprio corpuscolo renale e forma, insieme alle cellule iuxtaglomerulari e le cellule mesangiali extraglomerulari, l'apparato iuxtaglomerulare. Questo è fondamentale nella regolazione della filtrazione glomerulare e della pressione arteriosa. Il tubulo distale prosegue successivamente nel sistema dei dotti collettori, che attraversano la midollare conflueno nei dotti papillari (11).

Dal punto di vista fisiologico questa organizzazione anatomica permette al rene di filtrare il plasma e successivamente modificare l'ultrafiltrato mediante processi di riassorbimento e secrezione, contribuendo alla regolazione del volume extracellulare, dell'equilibrio idroelettrolitico e dell'omeostasi acido-base e delle funzioni endocrine (12). La funzione renale si articola in tre processi integrati essenziali per l'omeostasi dell'organismo: la filtrazione glomerulare, il riassorbimento e secrezione tubulare e il feedback tubulo glomerulare (12; 13).

La Filtrazione Glomerulare consiste nel passaggio passivo di acqua e soluti a basso peso molecolare dal capillare glomerulare allo spazio capsulare di Bowman, guidato dalla pressione idrostatica capillare (12). Il volume di ultrafiltrato prodotto nell'unità di tempo rappresenta la Velocità di Filtrazione Glomerulare, la quale nell'adulto sano si attesta su valori fisiologici di circa 90-120 mL/min/1.73m² (12). La barriera di filtrazione impedisce selettivamente il passaggio delle proteine ad alto peso molecolare (come l'albumina) e degli elementi figurati del sangue (11; 12).

Durante il processo di Riassorbimento e Secrezione Tubulare l'ultrafiltrato primario (circa 180 litri al giorno) viene drasticamente modificato lungo il sistema tubulare (12). A livello del tubulo contorto prossimale, avviene il riassorbimento obbligatorio del 60–70% dell'acqua e del sodio filtrati, nonché la quasi totalità del glucosio e degli amminoacidi (12; 13). Il riassorbimento del glucosio è accoppiato a quello del sodio tramite i cotrasportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2, responsabili di circa il 90% del riassorbimento) e tipo 1 (SGLT1, responsabili del restante 10%) (13). L'ansa di Henle e il tubulo distale generano e mantengono il gradiente osmotico cortico-midollare indispensabile per la concentrazione e diluizione delle urine (12). Nel dotto collettore, sotto la modulazione dell'ormone antidiuretico (ADH/vasopressina) e dell'aldosterone, avvengono la regolazione fine del riassorbimento idrico, dell'escrezione del potassio e dell'equilibrio acido-base (12).

Il Feedback Tubulo-Glomerulare (TGF) rappresenta un meccanismo intrinseco di autoregolazione emodinamica (12; 13). Le cellule della macula densa, rilevando il carico osmotico e la concentrazione di sodio e cloro nel fluido tubulare distale, modulano il tono vascolare dell'arteriola afferente (13). Un ridotto apporto di sodio alla macula densa induce la vasodilatazione dell'arteriola afferente (aumentando la pressione intraglomerulare e l'iperfiltrazione), mentre un incremento del carico di sodio determina

vasocostrizione riflessa dell'arteriola afferente, ripristinando la corretta pressione capillare (13).

Il rene, infine, ricopre un ruolo chiave come organo endocrino. Stimola l'eritropoiesi attraverso la sintesi di eritropoietina da parte dei fibroblasti peritubulari, controlla la pressione e la volemia attraverso la regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e permette l'idrossilazione in posizione 1- α del calcifediolo ottenendo il calcitriolo, la forma attiva della Vitamina D (12).

2.2 Definizione, criteri diagnostici e classificazione KDIGO

La malattia renale cronica si configura come una condizione eterogenea patologica ad andamento progressivo che interessa maggiormente la popolazione adulta, in particolare i soggetti affetti da diabete mellito, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari (3).

Le linee guida Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) hanno definito la malattia renale cronica come la presenza per almeno tre mesi di alterazioni persistenti della struttura o funzione renale, associate a implicazioni per la salute. Di conseguenza si può porre diagnosi in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 60 ml/min/1.73m² oppure, nel caso il GFR fosse conservato, in presenza di documentati marcatori persistenti di danno renale. Questi comprendono: albuminuria, alterazioni del sedimento urinario, ematuria persistente, disturbi elettrolitici conseguenti a patologie tubulari, reperti istologici o anomalie strutturali rilevate mediante tecniche di imaging; anche il trapianto renale costituisce un criterio di CKD (3).

Storicamente, la valutazione della patologia renale si limitava al riscontro del declino della velocità di filtrazione glomerulare (3; 14). Tuttavia, la sola misurazione dell'eGFR si è dimostrata insufficiente per definire accuratamente la gravità e la prognosi evolutiva del singolo paziente (3; 14). Per superare questa visione puramente funzionale, la comunità scientifica ha introdotto un modello di stratificazione multifattoriale (classificazione CGA: Causa, GFR, Albuminuria) che integra la misura della funzione filtrante residua con l'entità del danno barriera, stimato attraverso l'escrezione di albumina (3; 14).

In questo sistema integrato, la funzione renale viene suddivisa in sei stadi di eGFR (G1-G5) compresi tra la condizione di normale filtrazione o iperfiltrazione (< 90

mL/min/1.73m², stadio G1) e le fasi di severa compromissione o insufficienza terminale (< 15 mL/min/1.73m², stadio G5) (3; 14) (Tab 2.1). Parallelamente, l'albuminuria viene categorizzata in tre livelli di gravità: normo-albuminuria o lieve incremento (< 30 mg/g, A1), moderato incremento o micro-albuminuria (30-300 mg/g, A2) e severo incremento o macro-albuminuria (> 300 mg/g, A3) (3; 14) (Tab 2.2).

STADIO	eGFR (mL/min/1.73m ²)	FUNZIONE RENALE
1	>90	Funzione normale o aumentata
2	60-89	Lieve compromissione funzionale
3a	45-59	Compromissione funzionale moderata
3b	30-44	Compromissione funzionale moderata
4	15-29	Compromissione funzionale grave
5	<15	Insufficienza renale terminale

Tab. 2.1: Stadiazione della malattia renale cronica (CKD) in base ai valori di eGFR.

STADIO	ALBUMINURIA
A1	≤30 mg/g u ACR
A2	31-300 mg/g u ACR
A3	≥300 mg/g u ACR

Tab. 2.2: Stadiazione della malattia renale cronica (CKD) in base ai valori di albuminuria.

L'incrocio dinamico tra le categorie di GFR e i livelli di albuminuria configura una vera e propria matrice di rischio (3; 14) (Fig. 2.1). Sebbene le combinazioni caratterizzate da eGFR superiore a 60 mL/min/1.73m² in presenza di normo-albuminuria (stadi G1-A1 e G2-A1) non definiscano la presenza di CKD in assenza di altri marker strutturali, l'insorgenza di micro- o macro-albuminuria (stadi A2 ed A3) sposta immediatamente il paziente verso classi di rischio clinico progressivamente superiori, indipendentemente dalla stabilità del filtrato (3; 14).

Dal punto di vista prognostico, il valore di questo approccio bidimensionale risiede nella sua capacità di predire non soltanto la velocità di decadimento funzionale verso l'insufficienza renale terminale e la necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto), ma anche il tasso di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (1; 3; 14). La perdita di eGFR e l'aumento dell'escrezione proteica agiscono infatti come

determinanti di rischio indipendenti e sinergici: mentre il calo del filtrato indica la perdita netta della massa nefronica funzionante, la presenza di proteinuria segnala lo stato di sovraccarico emodinamico e di danno endoteliale intra-glomerulare, identificando i soggetti caratterizzati da una traiettoria evolutiva più rapida ed infausta (1; 3; 14).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Fig. 2.1: Griglia di stratificazione prognostica della malattia renale cronica (CKD) in base alle categorie di filtrato glomerulare (GFR) e albuminuria secondo le linee guida KDIGO 2012. I colori indicano il livello di rischio cardiovascolare e di progressione della patologia: verde (rischio basso), giallo (rischio moderatamente aumentato), arancione (rischio alto), rosso (rischio molto alto) (15).

2.3 Epidemiologia e impatto economico-sanitario

La malattia renale cronica costituisce una delle patologie croniche non trasmissibili più diffuse a livello mondiale, interessando oltre il 10% della popolazione mondiale, per un totale superiore a 800 milioni di persone (1; 3).

Una metanalisi di studi osservazionali ha stimato una prevalenza globale compresa approssimativamente tra l'11% e il 13%, con una parte non trascurabile dei casi collocata nelle fasce di popolazione più vulnerabili e anziane (1; 3). Le stime di prevalenza mostrano un'ampia variabilità geografica e demografica in stretta correlazione con la diffusione dei principali fattori di rischio cardiometabolici (diabete mellito, ipertensione arteriosa, obesità e malattie cardiovascolari), con l'accessibilità ai servizi sanitari di prevenzione e con i criteri di laboratorio impiegati per definire la cronicizzazione del danno (1; 3). Nonostante la sua elevata incidenza, la reale diffusione

della CKD è probabilmente sottostimata a causa della sua asintomaticità nelle fasi iniziali e alla scarsa attività di screening nei gruppi a rischio (1; 3).

Secondo i dati forniti dal Global Burden of Disease Study nel 2017 la CKD ha causato direttamente circa 1,2 milioni di decessi nel mondo, con un incremento sostanziale rispetto al 1990 (1). Il suo impatto è tuttavia più ampio in quanto la riduzione della GFR e l'aumento dell'albuminuria, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio, contribuiscono a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità (1; 3). La CKD contribuisce pertanto al carico globale di cardiopatia ischemica, ictus e scompenso cardiaco (1; 3).

Le informazioni relative alla prevalenza della CKD in Italia sono state ottenute grazie allo studio CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey) (16) (Fig. 2.2). Questa indagine, condotta dalla Società Italiana di Nefrologia in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, ha documentato una prevalenza complessiva della CKD pari al 7,5% nella popolazione maschile e al 6,5% in quella femminile, con una quota consistente di soggetti non consapevoli della propria condizione (16). Nel complesso questo studio ha dimostrato come nel 60% dei casi la patologia venisse riscontrata ancora nelle sue fasi precoci, in seguito ad analisi eseguite per altre condizioni cliniche (16).

Dal punto di vista dell'impatto sanitario, la progressione della CKD verso il kidney failure impone il ricorso a trattamenti sostitutivi invasivi e ad alto valore assistenziale, quali l'emodialisi, la dialisi peritoneale e la valutazione per il trapianto di rene (1; 3). Tali interventi comportano l'impiego elevato di risorse con numerose ospedalizzazioni e rilevanti conseguenze sulla qualità di vita della persona assistita.

Table 2. Crude prevalence estimates of CKD in the adult Italian population overall and by disease stage and demographic characteristics

	Total CKD		G1 A2-3		G2 A2-3		G3a		G3b		G4		G5	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Total	7.05	6.48-7.65	2.64	2.29-3.02	1.52	1.26-1.83	2.11	1.79-2.45	0.50	0.36-0.69	0.16	0.08-0.28	0.12	0.05-0.23
Male	7.54	6.72-8.42	2.68	2.19-3.24	2.10	1.68-2.61	1.95	1.54-2.44	0.47	0.28-0.74	0.21	0.09-0.41	0.13	0.04-0.30
Female	6.54	5.76-7.38	2.59	2.10-3.16	0.92	0.64-1.28	2.27	1.81-2.80	0.54	0.33-0.83	0.11	0.03-0.28	0.11	0.03-0.28
35-49 years	2.65	2.05-3.34	2.01	1.50-2.64	0.20	0.06-0.46	0.20	0.02-0.37	0.04	0.00-0.22	0.08	0.01-0.28	0.12	0.02-0.35
50-59 years	3.41	2.61-4.37	2.79	2.07-3.67	0.17	0.04-0.50	0.28	0.09-0.66	0.11	0.01-0.41	0.06	0.00-0.21	0.06	0.00-0.32
60-69 years	8.71	7.44-10.11	4.02	3.16-5.03	1.95	1.36-2.71	2.06	1.46-2.83	0.45	0.19-0.88	0.17	0.03-0.49	0.06	0.00-0.31
70-79 years	16.97	15.09-18.99	1.84	1.22-2.67	4.91	3.86-6.14	7.63	6.33-9.11	1.84	1.22-2.67	0.48	0.19-0.98	0.27	0.07-0.70

OEC/HES-CARHES 2008-12: 7552 subjects (3848 men and 3704 women) 35-79 years old.

Fig. 2.2: Stime di prevalenza grezza della malattia renale cronica (CKD) nella popolazione adulta italiana, complessiva e suddivisa per stadio di malattia e caratteristiche demografiche. I dati fanno riferimento all'indagine epidemiologica nazionale OEC/HES-CARHES 2008-2012 (16).

Prevenire la CKD, diagnosticarla precocemente e rallentarne la progressione costituiscono quindi obiettivi di salute pubblica oltre che clinici (17).

2.4 Eziologia, fattori di rischio e fisiopatologia della progressione

La Malattia Renale Cronica riconosce un'eziologia ampiamente eterogenea, poichè è causata dalla convergenza di patologie primarie del parenchima renale o, più frequentemente, da insulti sistemici a carico del circolo vascolare e del metabolismo (3). Sulla base dei registri epidemiologici e delle linee guida internazionali, le eziologie primarie vengono raggruppate in quattro macro-categorie: patologie vascolari e metaboliche sistemiche, glomerulopatie primarie e secondarie, malattie tubulo-interstiziali, malattie cistiche e congenite (3).

Le patologie vascolari e metaboliche sistemiche rappresentano la causa prevalente di CKD nei paesi industrializzati, dove la nefropatia diabetica, sia in corso di diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2, e la nefrosclerosi ipertensiva costituiscono da sole oltre il 50% dei casi di insufficienza renale terminale (3). A queste si affiancano le glomerulopatie primarie e secondarie che comprendono sia forme primitive, quali la nefropatia a IgA, la glomerulosclerosi focale e segmentaria, la glomerulonefrite membranosa, sia forme secondarie a malattie sistemiche autoimmuni come la nefrite lupica o le vasculiti ANCA-associate (3). Per quanto riguarda le malattie tubulo-interstiziali, queste includono le pielonefriti croniche di origine infettiva, da reflusso vescico-ureterale, le nefropatie da farmaci (es. uso cronico di FANS o analgesici) e le forme tossico-ambientali (3). Infine, il gruppo delle malattie cistiche e congenite sono rappresentate maggiormente dalla malattia renale policistica autosomica dominante e dalle displasie renali strutturali (3).

Nella valutazione clinica del paziente, le linee guida KDIGO raccomandano di distinguere i fattori di rischio tra quelli che predispongono all'insorgenza del danno (fattori di suscettibilità e di innesco) e quelli che ne accelerano il decadimento funzionale (fattori di progressione) (3). I fattori di suscettibilità e innesco includono l'età avanzata, la familiarità per patologie renali, il ridotto patrimonio nefronico alla nascita (dovuto per esempio a un basso peso alla nascita o prematurità), l'appartenenza a specifiche etnie ad alto rischio, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e le malattie cardiovascolari manifeste (3). I fattori di progressione invece, una volta instauratosi il danno primario,

determinano la diminuzione del filtrato glomerulare a causa di fattori ampiamente modificabili. Tra i principali si annoverano il mancato controllo dei valori pressori, il cattivo compenso glicemico, l'entità dell'albuminuria (che esercita una tossicità diretta a livello tubulare), la dislipidemia, il fumo di sigaretta e la reiterata esposizione ad agenti nefrotossici o ad episodi di danno renale acuto. (3).

Indipendentemente dalla natura dell'insulto eziologico iniziale (metabolico, immunologico, vascolare o infettivo), la progressione della CKD segue una via finale comune caratterizzata dalla perdita irreversibile di nefroni e dalla conseguente alterazione architetturale del parenchima (12; 18). Il modello fisiopatologico fondamentale di questo processo è rappresentato dalla teoria dell'iperfiltrazione nefronica formulata da Barry M. Brenner (18). Quando un contingente di nefroni viene distrutto dall'insulto primario, i nefroni superstiti mettono in atto una risposta emodinamica compensatoria per sostenere la filtrazione glomerulare complessiva dell'organismo (12; 18). Tale adattamento si realizza attraverso una vasodilatazione selettiva dell'arteriola afferente e una contestuale vasocostrizione dell'arteriola efferente (mediata principalmente dall'angiotensina II), che determinano ipertensione intraglomerulare e iperfiltrazione nefronica (12; 18).

Se nel breve termine questo meccanismo adattativo preserva il valore assoluto di eGFR mantenendo l'omeostasi, sul lungo periodo l'ipertensione intraglomerulare e lo stress da taglio sulle pareti capillari innescano un circolo vizioso dannoso (12; 18). Le elevate pressioni idrostatiche provocano la distensione meccanica del glomerulo, causando il distacco e la perdita dei podociti, cellule altamente specializzate e prive di capacità replicativa, portando la perdita dell'integrità della barriera di filtrazione e aumentando il passaggio di albumina e proteine nel fluido tubulare (12). Il riassorbimento eccessivo di proteine a livello del tubulo prossimale sovraccarica i lisosomi delle cellule tubulari, attivando vie di segnalazione pro-infiammatorie (es. NF- κ B) e stimolando la secrezione di citochine e chemochine (MCP-1, TGF- β) nel compartimento interstiziale (12). L'infiammazione interstiziale cronica recluta fibroblasti che, differenziandosi, conducono alla deposizione progressiva di matrice extracellulare, alla fibrosi tubulo-interstiziale e alla glomerulosclerosi (12; 18). Inoltre, l'aumentato riassorbimento di sodio e glucosio nel tubulo prossimale (dovuto all'iperfiltrazione) riduce il carico di sodio che raggiunge la macula densa (13). Questo segnale disattiva il feedback tubulo-glomerulare, prevenendo la vasocostrizione protettiva dell'arteriola afferente e

perpetuando lo stato di iperfiltrazione intraglomerulare (13). La perdita progressiva di ulteriori nefroni sovraccarica ulteriormente le unità residue, accelerando l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale e dimostrando come la CKD tenda ad autoperpetuarsi anche qualora la causa eziologica primaria sia stata controllata (12; 13).

2.5 Manifestazioni cliniche e complicanze sistemiche

La malattia renale cronica si caratterizza per un andamento clinico insidioso, restando prevalentemente asintomatica nelle fasi iniziali (stadi G1–G3a) (2; 3). Nelle fasi esordienti, la diagnosi avviene frequentemente in modo occasionale a seguito di esami ematochimici di routine o nell'ambito del monitoraggio di pazienti con comorbidità ad alto rischio, quali diabete ed ipertensione (2; 3). Tuttavia, con il declino del filtrato glomerulare e la perdita della massa nefronica funzionante si avrà un progressivo coinvolgimento multisistemico, tra cui il sovvertimento dell'omeostasi idroelettrolitica, dell'equilibrio acido-base e della funzione endocrina (2; 3; 12).

2.5.1 Alterazioni Idro-elettrolitiche e dell'Equilibrio Acido-Base

Nella malattia renale cronica, la progressiva riduzione del numero di nefroni funzionanti compromette fin dalle fasi iniziali la capacità del tubulo di concentrare e diluire le urine, manifestandosi clinicamente con nicturia e poliuria (2; 12).

Nelle fasi più avanzate (stadi G4–G5), la capacità di escrezione del sodio e dell'acqua si riduce drasticamente, causando ritenzione idrosalina con conseguente espansione del volume extracellulare, edema periferico e peggioramento dell'ipertensione arteriosa, che alimenta in modo bidirezionale il danno vascolare e glomerulare (2; 12).

La riduzione della secrezione tubulare distale espone il paziente al rischio di iperkaliemia grave, complicanza potenzialmente letale per via dei suoi effetti sull'eccitabilità cardiaca (2; 12). Tale rischio risulta ulteriormente amplificato dall'impiego dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), caposaldo della terapia nefroprotettiva tradizionale (2; 3). Parallelamente, il declino della filtrazione glomerulare e l'inadeguata sintesi e secrezione di ammonio tubulare determinano una progressiva ritenzione di anioni inorganici (fosfati, solfati), inducendo un'acidosi metabolica a gap anionico aumentato (2; 12). L'acidosi cronica stimola il

catabolismo proteico muscolare, accentua il riassorbimento osseo e accelera il decadimento funzionale renale (2; 12).

2.5.2 Disordini Endocrino-Metabolici

Tra le complicanze endocrine della CKD, l'anemia normocitica e normocromica rappresenta una manifestazione precoce e costante (2; 12). Essa deriva principalmente dalla carenza relativa o assoluta di eritropoietina (EPO), conseguente al progressivo deterioramento dei fibroblasti peritubulari renali deputati alla sua sintesi (2; 12). A questo quadro si associa lo stato infiammatorio cronico, con conseguente aumento dell'epcidina e blocco del ferro nei depositi, e la ridotta sopravvivenza eritrocitaria indotta dalle tossine uremiche (2; 12). L'anemia contribuisce in maniera determinante alla fatigue cronica e a un sovraccarico per il sistema cardiovascolare.

Il quadro metabolico si arricchisce infine di insulino-resistenza, dislipidemia aterogena, caratterizzata da ipertrigliceridemia e riduzione del colesterolo HDL, e iperuricemia, secondaria al ridotto clearance dell'acido urico. Questi elementi concorrono al danno endoteliale sistemico (2; 12).

2.5.3 Alterazioni del metabolismo calcio e fosforo

Un capitolo centrale della patologia sistemica è costituito dai disordini del metabolismo minerale e osseo (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD) (2; 3; 12), dove la riduzione della filtrazione glomerulare determina la ritenzione dei fosfati con l'insorgenza di iperfosfatemia. Contestualmente, la perdita di tessuto renale riduce l'attività dell'enzima 1- α -idrossilasi, compromettendo la conversione della vitamina D nella sua forma attiva (2; 12). Di conseguenza, l'associazione tra iperfosfatemia, ipocalcemia e deficit di calcitriolo (vitamina D attivata) stimola in maniera continuativa le ghiandole paratiroidi, innescando un iperparatiroidismo secondario (2; 12). Questa condizione causa il riassorbimento osseo patologico (osteodistrofia renale) e favorisce le calcificazioni vascolari, aumentando la rigidità arteriosa e il rischio cardiovascolare (2; 3; 12).

2.5.4 Coinvolgimento e rischio Cardiovascolare

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la prima causa di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da malattia renale cronica (1; 2; 3). L'interazione sinergica tra fattori di

rischio tradizionali (ipertensione, diabete, dislipidemia) e fattori non tradizionali legati all'ambiente uremico (flogosi sistemica, stress ossidativo, ipertrofia ventricolare, calcificazioni vascolari) configura una forma accelerata ed aggressiva di aterosclerosi e vasculopatia (2; 3; 12). Ne consegue un'elevata incidenza di infarto miocardico, scompensi cardiaci congestizi, aritmie complesse e morte cardiaca improvvisa. La grande maggioranza dei soggetti affetti da CKD muore per complicanze cardiovascolari prima di raggiungere lo stadio terminale della patologia renale (1; 2; 3).

2.5.5 Sindrome Uremica Terminale

Nelle fasi di insufficienza renale avanzata e terminale (stadio G5, $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$), l'accumulo nei tessuti di un'ampia gamma di tossine uremiche sfocia nella sindrome uremica (2; 12). Questa condizione si manifesta con una severa compromissione multisistemica che interessa in primis l'apparato gastrointestinale, dove la comparsa di anoressia, nausea, vomito, stomatite uremica e il caratteristico fetor uremico compromettono gravemente lo stato nutrizionale del paziente, conducendo al quadro di protein-energy wasting (PEW) (2; 12). Sul versante neurologico, la patologia esordisce tipicamente con una polineuropatia periferica sensitivo-motoria (sindrome delle gambe senza riposo) per poi evolvere verso l'encefalopatia uremica, contrassegnata da sonnolenza, asterissi, fino alle convulsioni e al coma (2; 12). A livello Ematologico la sindrome uremica porta a una disfunzione piastrinica qualitativa, che si manifesta con un deficit di aggregazione (indotto dall'uremia) e conseguente diatesi emorragica, causando sanguinamenti gastrointestinali ed ecchimosi (2; 12). Per quanto riguarda le sierose è caratteristica la pericardite uremica fibrinosa e la pleurite, mentre a livello cutaneo insorge con prurito uremico intrattabile e discromie (2; 12).

2.6 Approccio diagnostico e strategie terapeutiche

L'assenza di sintomatologia specifica nelle fasi esordienti rende la diagnosi precoce della malattia renale cronica una sfida clinica di primario rilievo (2; 3). L'inquadramento diagnostico moderno si fonda su programmi di screening mirati nei soggetti ad alto rischio cardiometabolico, quali pazienti affetti da ipertensione arteriosa, diabete mellito o cardiopatia ischemica e scompensativa. Nei pazienti a rischio il riscontro tempestivo delle alterazioni renali consente di attuare interventi di nefroprotezione efficaci, prima dell'instaurarsi di lesioni parenchimali irreversibili (2; 3; 17).

La stima della funzione renale poggia sulla determinazione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) mediante l'impiego delle equazioni CKD-EPI o MDRD basate sulla creatinina sierica (3). Tuttavia, nei contesti clinici caratterizzati da alterazioni marcate della massa muscolare, amputazioni degli arti, stati debilitanti o patologie epatiche avanzate, la sola creatininemia perde di accuratezza a causa di interferenze non renali (2; 3). In tali scenari, l'integrazione con la misurazione della cistatina C o l'impiego della stima combinata eGFR creatinina-cistatina C garantiscono una stratificazione del rischio significativamente più precisa e una migliore correlazione con l'insorgenza delle complicanze sistemiche (2; 3). Parallelamente, la valutazione del danno strutturale e della permeabilità barriera richiede la quantificazione dell'albuminuria mediante il rapporto albumina/creatinina urinaria (uACR) su campione estemporaneo mattutino (3). L'incrocio dinamico tra eGFR e uACR definisce la griglia di rischio KDIGO e guida la frequenza del monitoraggio clinico (3). Il completamento dell'iter diagnostico comprende l'esame del sedimento urinario, l'ecografia renale per l'analisi morfo-strutturale ed eventuale diagnostica per immagini di secondo livello (2; 3). La biopsia renale, quale procedura invasiva gravata da rischi complicanziali, resta riservata a casi selezionati in cui l'identificazione dell'istotipo patologico (es. glomerulopatie primitive o nefropatie immuno-mediate) sia indispensabile per orientare una terapia eziologica specifica (2; 3).

La gestione terapeutica della CKD ha subito una profonda evoluzione, passando da un approccio meramente sintomatico a una strategia di prevenzione secondaria e terziaria, volta a rallentare lo slope di decadimento funzionale e ad abbattere il rischio cardiovascolare (2; 3). L'intervento iniziale si basa sulle modifiche dello stile di vita, incluse la restrizione dell'apporto sodico idrico ($<2\text{g/die}$ di sodio), il raggiungimento di un peso target, l'astensione dal fumo e l'adeguamento dell'apporto proteico nelle fasi avanzate (per contenere il carico tossico uremico) (2; 3). Il controllo pressorio rigoroso rappresenta un caposaldo imprescindibile, con target di pressione arteriosa sistolica generalmente inferiori a 120 mmHg in condizioni standardizzate (3).

Dal punto di vista farmacologico, il caposaldo tradizionale della nefroprotezione è rappresentato dai farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), ovvero gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) (3; 4). Introdotti formalmente a partire dagli studi storici sulla nefropatia diabetica e sulle

glomerulopatie proteinuriche, i RAASi riducono la pressione intraglomerulare mediante la vasodilatazione dell'arteriola efferente, diminuendo l'escrezione proteica e rallentando la progressione del danno (3; 4). Nei pazienti con albuminuria persistente, la terapia con RAASi costituisce la prima linea di trattamento (3). A essa si è affiancata la classe degli antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi, come il finerenone, che agiscono riducendo la fibrosi e l'infiammazione parenchimale (3).

La vera rivoluzione nella gestione della malattia renale cronica è rappresentata dall'avvento degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) (2; 3). Nati come ipoglicemizzanti, le gliflozine hanno dimostrato straordinari effetti cardionefroprotettivi (2; 3). Agendo a livello del tubulo prossimale con il blocco del riassorbimento di sodio e glucosio, gli SGLT2i ripristinano il carico salino alla macula densa e riattivano il feedback tubulo-glomerulare, inducendo una vasocostrizione protettiva dell'arteriola afferente (2; 3; 13). Questo meccanismo riduce l'ipertensione intraglomerulare e l'iperfiltrazione, determinando una volta cominciata la terapia un iniziale e reversibile calo del filtrato, definito acute dip dell'eGFR, a cui segue, nel lungo termine, la stabilizzazione della funzione renale con un drastico rallentamento del chronic slope di decadimento, sia nei pazienti diabetici che non diabetici (2; 3; 10). L'integrazione tempestiva degli SGLT2i nello standard of care rappresenta oggi il nuovo paradigma della nefroprotezione moderna (2; 3).

3. Inibitori del cotrasporto sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2 inibitori)

3.1 Evoluzione storica e background terapeutico: dal controllo glicemico alla cardionefroprotezione

Per decenni, la gestione della nefropatia diabetica e della malattia renale cronica si è basata su due pilastri terapeutici fondamentali: il controllo metabolico della glicemia e il blocco emodinamico del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (3). Le prime evidenze sul ruolo della glucotossicità derivarono dal Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), che dimostrò come il controllo glicemico intensivo fosse in grado di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari, inclusa la nefropatia diabetica (3; 19). Tuttavia, nei successivi grandi trial clinici (ADVANCE, ACCORD, VADT), l'ottimizzazione dell'emoglobina glicata (*HbA1c*) mostrava un impatto positivo prevalentemente sul ridimensionamento dell'albuminuria, senza produrre un arresto decisivo nel decadimento della velocità di filtrazione glomerulare (3).

Sul versante nefroprotettivo, la vera svolta terapeutica degli anni '90 fu segnata dall'introduzione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) (3; 4). Lo studio storico di Lewis e collaboratori del 1993 dimostrò che l'impiego del Captopril, non solo riduceva il rischio di aumento della creatinina sierica, di morte o di evoluzione verso la dialisi nei pazienti con nefropatia diabetica macroalbuminurica, ma aveva anche un effetto nefroprotettivo indipendente dal solo abbassamento della pressione arteriosa sistemica (3; 4). Ciononostante, pur rappresentando lo standard of care per oltre un trentennio, la monoterapia con RAASi lasciava persistere un elevato rischio residuo di progressione verso l'insufficienza renale terminale e di complicanze cardiovascolari correlate (2; 3).

La storia dello sviluppo degli SGLT2i affonda le sue radici nella scoperta della florizina, un glucoside naturale isolato già nell'Ottocento dalla corteccia degli alberi da frutto, capace di indurre glicosuria attraverso l'inibizione non selettiva dei trasportatori renali del glucosio SGLT1 ed SGLT2 (2; 3). Le marcate limitazioni legate allo scarso assorbimento orale e ai severi disturbi gastrointestinali indotti dall'inibizione dell'SGLT1 intestinale, spinsero la ricerca farmacologica verso la sintesi di molecole sintetiche altamente selettive per il recettore SGLT2, situato nel segmento S1/S2 del tubulo contorto prossimale (13).

Inizialmente concepiti e registrati come meri agenti ipoglicemizzanti orali per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, gli SGLT2i offrivano una riduzione modesta dell'emoglobina glicata (HbA1c compresa tra $-0,5\%$ e $-1,1\%$), accompagnata da risvolti metabolici favorevoli come il calo ponderale e la riduzione dei valori pressori (2; 3).

Nel 2007 a seguito della pubblicazione di una nota meta-analisi condotta da Nissen e Wolski, che evidenziava un incremento significativo del rischio di infarto del miocardio e morte cardiovascolare associato all'uso del rosiglitazone (20), la Food and Drug Administration (FDA) imponeva a tutte le aziende farmaceutiche impegnate nello sviluppo di nuovi ipoglicemizzanti, di condurre ampi studi clinici randomizzati prospettici (Cardiovascular Outcome Trials, CVOT) volti a dimostrare tassativamente la sicurezza cardiovascolare e la non-inferiorità rispetto al placebo (21).

I risultati dei primi CVOT andarono ben oltre le aspettative della comunità scientifica. Pubblicato nel 2015, lo studio EMPA-REG OUTCOME condotto su 7.020 pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, trattati con empagliflozin, dimostrò per la prima volta una riduzione del 14% dell'endpoint primario composito MACE, un abbattimento del 38% della mortalità cardiovascolare e una riduzione del 35% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Un'analisi post-hoc prespecificata dello stesso studio rivelò un rilevante effetto nefroprotettivo, con una riduzione del 44% del rischio di raddoppio della creatinina sierica e di progressione della malattia renale (22).

I successivi trial con altre gliflozine confermarono la straordinaria riproducibilità di questi benefici, identificando nella riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e nel rallentamento del declino funzionale renale un vero e proprio effetto di classe (2; 3; 5).

Gli SGLT2i, come iconicamente sintetizzato da Eugene Braunwald, sono passati dall'essere considerati semplici ipoglicemizzanti a configurarsi come le "statine del ventunesimo secolo", pilastro imprescindibile della protezione cardionefrometabolica integrata (2; 10).

3.2 Meccanismo d'azione e profilo farmacologico

Gli inibitori SGLT2 agiscono bloccando selettivamente il riassorbimento di glucosio e sodio nel tubulo renale, favorendone l'escrezione urinaria (13). In condizioni fisiologiche, un individuo sano filtra giornalmente circa 180 grammi di glucosio attraverso il glomerulo, quota che viene integralmente riassorbita lungo il tubulo prossimale azzerando la presenza di zucchero nelle urine (13; 23). Circa il 90% di tale recupero è garantito dal cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, un simporto ad alta capacità e bassa affinità situato sulla membrana apicale delle cellule epiteliali dei segmenti S1 ed S2 del tubulo contorto prossimale (13). Il restante 10% viene recuperato dal cotrasportatore SGLT1, posizionato nel segmento S3 e dotato di alta affinità ma ridotta capacità (13).

Nel paziente affetto da diabete mellito o da nefropatia cronica con iperfiltrazione, l'aumentato carico glicemico e la stimolazione neuro-ormonale inducono un'iperpressione adattativa dei recettori SGLT2, mantenendo uno stato di iperglicemia sistemica e incrementando il consumo energetico delle cellule tubulari (23).

Le gliflozine di sintesi sono state progettate con una struttura molecolare in grado di garantire una spiccata selettività per il recettore renale SGLT2 rispetto al recettore gemello SGLT1 (24). Questa elevata selettività evita l'inibizione dell'SGLT1 intestinale, prevenendo i fenomeni di malassorbimento di glucosio e galattosio e i conseguenti disturbi gastroenterici, che avevano limitato l'impiego dei primi composti non selettivi (24).

L'inibizione farmacologica dell'SGLT2 blocca il riassorbimento accoppiato di sodio e glucosio, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio fino a 50–80 grammi al giorno (13; 23). Questo meccanismo idraulico determina una riduzione diretta della glucotossicità sistemica, con un calo moderato dell'emoglobina glicata (*HbA1c* compreso tra $-0,5\%$ e $-1,0\%$) e un rilevante miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione β -cellulare (23). Poiché l'entità della glicosuria indotta dipende strettamente dal carico di glucosio filtrato, l'effetto ipoglicemizzante puro tende ad attenuarsi progressivamente al ridursi della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) (13). Nonostante l'effetto metabolico sulla glicemia si riduca nei pazienti con insufficienza renale avanzata, le azioni emodinamiche ed extraglicemiche degli SGLT2i rimangono pienamente operative, costituendo il vero motore della nefroprotezione a lungo termine (2; 3).

Il meccanismo fisiopatologico cardine si esplica attraverso il ripristino del feedback tubulo-glomerulare (TGF) (13). Nello stato di iperfiltrazione renale, tipico della nefropatia diabetica e dei nefroni residui nella CKD, l'iperattivazione dei trasportatori SGLT2 nel tubulo prossimale porta al riassorbimento di quantità eccessive di sodio insieme al glucosio (13; 18). Ciò determina una drastica riduzione del contenuto di sodio e cloro nel fluido tubulare che raggiunge la macula densa dell'apparato iuxtaglomerulare, portando a una falsa percezione di una condizione di ipoperfusione renale (13). Di conseguenza, la macula densa disattiva il segnale di vasocostrizione e promuove la vasodilatazione dell'arteriola afferente (13). Questo fenomeno, unito alla vasocostrizione dell'arteriola efferente guidata dall'angiotensina II, genera un aumento vertiginoso della pressione idrostatica nei capillari glomerulari (ipertensione intraglomerulare) e uno stress da taglio sui podociti (13; 18).

Somministrando un inibitore SGLT2, il blocco del riassorbimento prossimale ripristina il corretto apporto di sodio e cloro alla macula densa (13). A questo livello il sodio viene riassorbito attraverso il cotrasportatore NKCC2, accumulando energia e liberando adenosina nel compartimento interstiziale (13). L'adenosina si lega ai recettori A_1 situati sulle cellule muscolari lisce dell'arteriola afferente, inducendone una vasocostrizione selettiva e protettiva (13). Il risultato fisiologico diretto è la riduzione immediata della pressione intraglomerulare e il decongestionamento del letto capillare (13; 18). Clinicamente, questo riassetto emodinamico si traduce in un calo iniziale e reversibile del filtrato glomerulare stimato (acute dip dell'eGFR, generalmente compreso tra 2 e 5 mL/min/1,73 m²), a cui segue nel tempo la stabilizzazione strutturale del parenchima e un netto rallentamento del decadimento cronico (chronic slope) (10).

Oltre all'azione emodinamica intraglomerulare, la natriuresi e la diuresi osmotica indotte dagli SGLT2i determinano importanti modificazioni emodinamiche e metaboliche sistemiche (25). L'eliminazione urinaria di sodio e fluido provoca un ridimensionamento selettivo del volume extracellulare, con una contrazione che interessa prevalentemente il compartimento interstiziale rispetto a quello intravascolare, riducendo il precarico cardiaco senza innescare un'attivazione simpatica riflessa (25). Ciò si traduce in una riduzione costante dei valori di pressione arteriosa sistemica (in media -4/-6 mmHg per la sistolica e -1/-2 mmHg per la diastolica), un effetto che persiste nelle 24 ore (25).

A livello metabolico e vascolare, le gliflozine esercitano ulteriori azioni protettive, quali la riduzione dell'iperuricemia, la protezione dell'Endotelio e l'ottimizzazione del profilo energetico (23; 26). Per quanto riguarda la riduzione dell'iperuricemia, l'aumento del carico di glucosio nel lume del tubulo prossimale interagisce inibitoriamente con il trasportatore URAT1, favorendo l'escrezione urinaria di acido urico (23). Ciò determina una riduzione stabile dell'uremia, con potenziali benefici sulla disfunzione endoteliale e sul rischio di attacchi gottosi (23). A livello dell'endotelio, inoltre, gli SGLT2i riducono lo stress ossidativo vascolare e sopprimono l'espressione di molecole di adesione pro-infiammatorie, preservando l'integrità del glicocalice endoteliale (26). Infine, sotto l'aspetto dell'ottimizzazione del profilo energetico, le gliflozine, favorendo un viraggio del metabolismo cellulare verso l'impiego dei corpi chetonici e degli acidi grassi liberi, migliorano l'efficienza energetica miocardica e renale, riducendo l'ipossia tissutale peritubulare (23).

Dal punto di vista farmacocinetico, gli inibitori SGLT2 presentano proprietà ideali per la somministrazione orale in monosomministrazione giornaliera (27). Dopo l'assorbimento gastrointestinale, la biodisponibilità orale è elevata (superiore al 60–75%) e non viene influenzata in modo significativo dall'assunzione di cibo (27). Le molecole mostrano un elevato legame con le proteine plasmatiche e raggiungono le concentrazioni ematiche di picco entro 1–2 ore dalla somministrazione (27).

Il metabolismo epatico avviene prevalentemente attraverso vie di glucuronidazione mediate dalle UGT (uridin-difosfato-glucuronosiltransferasi) con un coinvolgimento del tutto marginale del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP3A4) (27). Questa caratteristica riduce al minimo il rischio di interazioni farmacologiche crociate, conferendo alla classe un'elevata sicurezza clinica anche nei pazienti anziani e politerapizzati (2; 27). L'emivita di eliminazione plasmatica varia tra le 11 e le 13 ore per dapagliflozin ed empagliflozin, garantendo una copertura terapeutica uniforme nelle 24 ore (27). L'eliminazione avviene per via renale sotto forma di metaboliti glucuronidati inattivi e per via fecale, con quote minime di principio attivo secreto inalterato (27). Poiché i parametri farmacocinetici principali non risentono dell'età, del sesso, dell'etnia o della presenza di insufficienza epatica lieve-moderata, non sono richiesti aggiustamenti posologici specifici in queste popolazioni (2; 27).

3.3 Gestione clinica e profilo di sicurezza: indicazioni, tollerabilità ed effetti avversi

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 hanno progressivamente esteso la propria applicazione clinica, evolvendo da agenti ipoglicemizzanti a presidi cardionefroprotettivi di prima linea. Nelle principali linee guida internazionali (KDIGO, ESC, ADA), la terapia con SGLT2i viene raccomandata nei pazienti con malattia renale cronica e nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca, sia in presenza sia in assenza di diabete mellito di tipo 2 (3; 28).

L'inizio del trattamento con SGLT2i richiede una valutazione preventiva della funzione renale basale, la quale definisce la soglia di eGFR sotto la quale la terapia non deve essere introdotta ex novo. Le attuali indicazioni regolatorie (EMA e AIFA) stabiliscono limiti di avvio specifici per le singole molecole (3; 29), mostrate nella Tab. 3.1.

Empagliflozin	eGFR $\geq$ 20 mL/min/1,73 m ²
Dapagliflozin	eGFR $\geq$ 25 mL/min/1,73 m ²
Canagliflozin	eGFR $\geq$ 30 mL/min/1,73 m ²

Tab. 3.1: Soglie minime di filtrato glomerulare stimato (eGFR) per l'inizio del trattamento con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) in pazienti con Malattia Renale Cronica.

Un principio di fondamentale rilievo clinico risiede nella continuità terapeutica. Una volta avviata la somministrazione di un SGLT2i al di sopra delle soglie consentite, il trattamento può essere proseguito anche qualora la funzione renale subisca un successivo declino al di sotto dei cut-off di inizio, mantenendo il farmaco fino all'eventuale avvio della terapia renale sostitutiva (dialisi o trapianto) o alla comparsa di reazioni avverse severe (3; 28; 29). Nonostante non siano richiesti adattamenti del dosaggio in base all'età avanzata o in presenza di insufficienza epatica di grado lieve-moderato, a titolo precauzionale, l'uso degli SGLT2i resta sconsigliato durante la gravidanza e l'allattamento (3; 29).

All'avvio della terapia con un SGLT2i si osserva di frequente una modesta e transitoria riduzione del filtrato glomerulare stimato, fenomeno noto come acute dip dell'eGFR (generalmente compreso tra 2 e 5 mL/min/1,73 m² o entro il 30% del valore basale). Tale fluttuazione non riflette un danno parenchimale o una tossicità

strutturale, bensì rappresenta l'effetto emodinamico diretto del ripristino del feedback tubulo-glomerulare, che riduce l'ipertensione intraglomerulare mediante vasocostrizione dell'arteriola afferente. Di conseguenza, la comparsa dell'acute dip non deve indurre la sospensione del farmaco, poiché ad esso fa seguito la successiva stabilizzazione del declino renale nel lungo periodo (chronic slope) (3; 30). Il monitoraggio della funzione renale ed ematochimico è raccomandato a distanza di 2–4 settimane dall'inizio del trattamento o dopo eventuali modifiche posologiche dei diuretici concomitanti (3; 28; 30).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e gli effetti avversi, la classe degli SGLT2i mostra un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole, caratterizzato da un'elevata maneggevolezza clinica e da un ridotto rischio di interazioni farmacologiche. Ciononostante, il loro meccanismo d'azione idraulico e metabolico richiede l'identificazione e la prevenzione di specifici eventi avversi (3; 31).

Prime tra tutte, le Infezioni micotiche genitali e del tratto urinario rappresentano l'effetto avverso più comune, derivante direttamente dalla glicosuria indotta dal blocco del recettore SGLT2. Si manifestano prevalentemente come vulvovaginiti nelle donne e balaniti o balanopostiti nei maschi. Nella maggioranza dei casi si tratta di infezioni di grado lieve-moderato, facilmente gestibili con terapie antimicotiche topiche o orali senza necessità di sospendere definitivamente il farmaco. Le infezioni batteriche del tratto urinario superiore (es. pielonefriti) o le complicanze severe (come la gangrena di Fournier o fascite necrotizzante del perineo) costituiscono eventi estremamente rari (3; 31).

Un'altra complicanza rara, ma potenzialmente grave, è la chetoacidosi diabetica euglicemica (euDKA), la quale si riscontra quasi esclusivamente nei pazienti affetti da diabete mellito. La euDKA si caratterizza per lo sviluppo di acidosi metabolica con iperchetonemia associata a valori glicemici apparentemente rassicuranti o solo lievemente elevati (< 200 mg/dL), elemento che può ritardarne il riconoscimento. Il meccanismo è legato alla riduzione dei livelli di insulina e al contestuale aumento del glucagone indotti dalla glicosuria, che stimolano la lipolisi e la chetogenesi epatica. Fattori precipitanti includono gli interventi chirurgici maggiori, le infezioni intercorrenti severe, il digiuno prolungato, la disidratazione o la brusca riduzione del dosaggio insulinico. Nei periodi di forte stress fisiologico o in previsione di procedure chirurgiche programmate, è raccomandata la sospensione temporanea del farmaco (3; 31).

L'effetto natriuretico e la diuresi osmotica possono inoltre comportare una riduzione della pressione arteriosa e del volume extracellulare. Tale riscontro richiede cautela nei pazienti anziani o in quelli trattati contemporaneamente con diuretici dell'ansa o anti-ipertensivi ad alto dosaggio, per i quali può rendersi opportuno rivedere il piano terapeutico al fine di prevenire episodi di ipotensione ortostatica (3; 31).

Per quanto riguarda le amputazioni degli arti inferiori e fratture ossee: il rischio di amputazione a carico degli arti inferiori (prevalentemente a livello delle dita dei piedi) era emerso in modo specifico nello studio CANVAS condotto con canagliflozin. Tale riscontro non è stato confermato come effetto di classe nei successivi trial clinici con dapagliflozin ed empagliflozin. Analogamente, il tasso di fratture ossee o di danno renale acuto (AKI) nei pazienti trattati con SGLT2i è risultato sovrapponibile a quello osservato nei gruppi placebo (3; 31).

3.4 Evidenze di cardioprotezione e nefroprotezione nei grandi Trial Clinici

L'introduzione degli inibitori SGLT2 ha segnato una delle innovazioni terapeutiche più rilevanti della medicina cardiovascolare e nefrologica moderna. Sebbene inizialmente sviluppati per indurre glicosuria nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, i grandi trial clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno progressivamente dimostrato come i loro benefici clinici prescindano dal solo controllo glicemico, esprimendo un potente effetto pleiotropico sulla protezione d'organo. La dimostrazione di tale efficacia si è articolata in tre fasi sequenziali: i primi trial di sicurezza cardiovascolare condotti su popolazioni diabetiche (CVOT), i trial focalizzati sullo scompenso cardiaco e le sperimentazioni specificamente disegnate sugli endpoint renali hard (3).

3.4.1 La Cardioprotezione nei Trial Cardiovascolari e nello Scompenso Cardiaco

Sulla scorta delle raccomandazioni regolatorie emesse dalla FDA nel 2008, i primi grandi studi clinici con SGLT2i avevano come obiettivo primario la dimostrazione della sicurezza cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio di eventi ischemici (3).

Publicato nel 2015, lo studio EMPA-REG OUTCOME, condotto con empagliflozin, ha rappresentato la pietra miliare di questo percorso, evidenziando una riduzione del 14% dell'endpoint composito MACE a tre punti (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali), accompagnata da una riduzione del 38% della mortalità per cause cardiovascolari e del 35% delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (3; 22). Successivamente, il CANVAS Program, con canagliflozin, e lo studio DECLARE-TIMI 58, con dapagliflozin, hanno confermato la spiccata e costante riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco, identificandola come un vero e proprio effetto di classe farmacologica. Anche lo studio VERTIS CV, con ertugliflozin, ha ribadito la sicurezza della molecola dimostrando un impatto analogo sulla prevenzione delle ospedalizzazioni scompensative (32; 33; 34).

Sulla base di tali evidenze, la sperimentazione clinica si è estesa ai pazienti affetti da insufficienza cardiaca manifesta, indipendentemente dalla presenza del diabete (3). Lo studio DAPA-HF ha dimostrato che l'aggiunta di dapagliflozin alla terapia standard nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) riduceva del 26% il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare, con un beneficio del tutto sovrapponibile nei soggetti non diabetici (35). Risultati analoghi sono stati ottenuti dallo studio EMPEROR-Reduced con empagliflozin, il quale ha evidenziato una riduzione del 25% dell'endpoint primario composito (36). La cardioprotezione della classe si è da ultimo completata con i trial EMPEROR-Preserved e DELIVER, i quali hanno dimostrato un'efficacia senza precedenti nel ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità cardiovascolare anche nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta (HFpEF e HFmrEF), colmando un vuoto terapeutico storicamente privo di presidi farmacologici efficaci (3; 37; 38).

La Fig. 3.1 sintetizza i dati dei principali trial clinici (DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF), mostrando un beneficio di classe coerente su mortalità e ospedalizzazioni indipendentemente dalla frazione di eiezione (39).

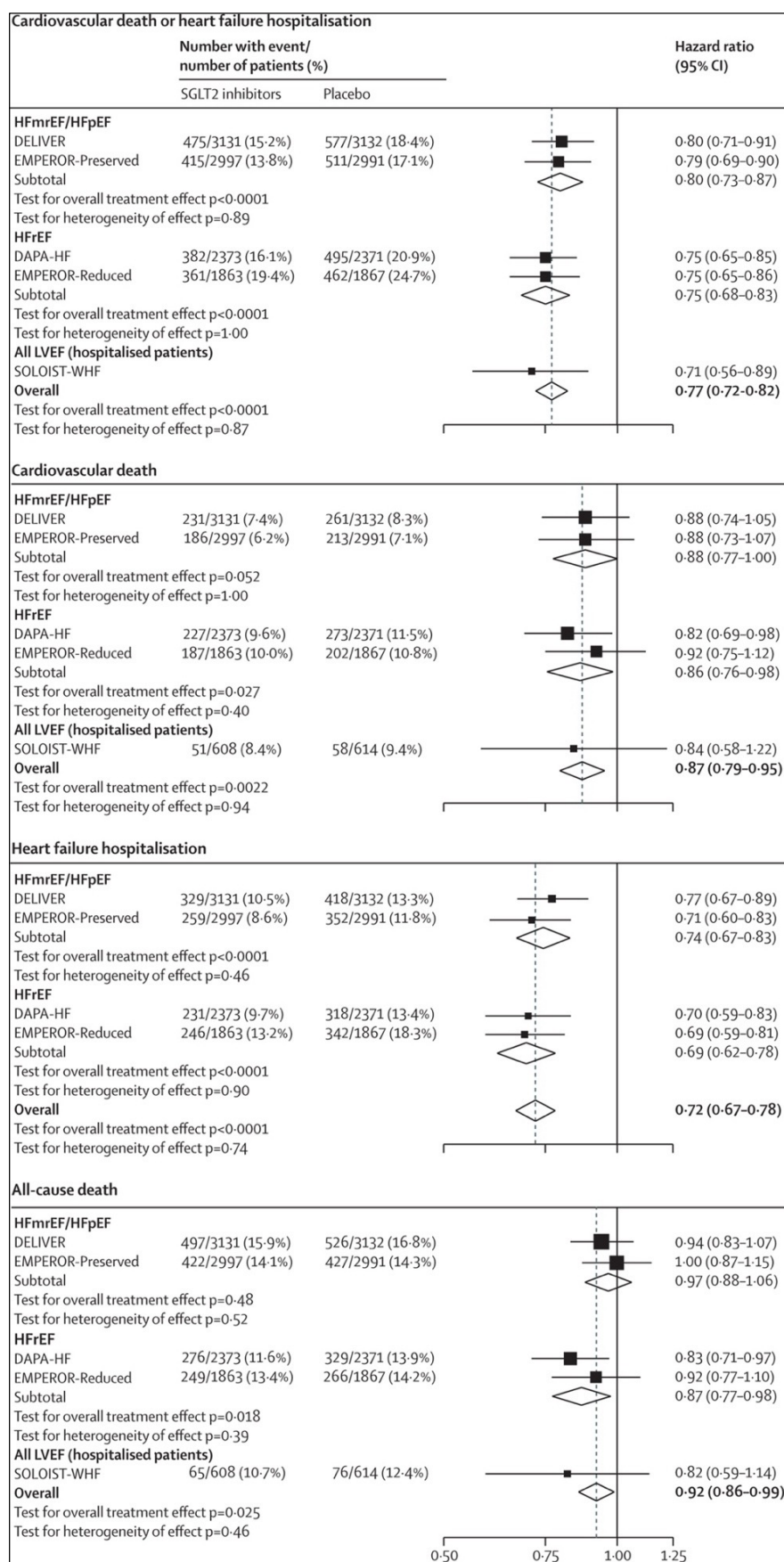


Fig. 3.1: Analisi cumulativa dell'efficacia degli SGLT2i sugli outcome clinici nell'insufficienza cardiaca. (39).

3.4.2 La Nefroprotezione: Dalle Analisi Post-Hoc ai Trial Renali Dedicati

L'interesse verso il potenziale nefroprotettivo degli SGLT2i è emerso parallelamente ai dati cardiovascolari (3). Già un'analisi post-hoc prespecificata dello studio EMPA-REG OUTCOME aveva evidenziato come empagliflozin riducesse del 44% il rischio di raddoppio della creatinina sierica e di evoluzione verso la dialisi o di morte renale (22). Tuttavia, nei primi CVOT la maggior parte della popolazione arruolata presentava una funzione renale ben conservata e livelli di albuminuria contenuti, rendendo necessaria una verifica diretta in popolazioni affette da malattia renale cronica avanzata ad alto rischio evolutivo (3).

Il primo studio specificamente progettato con un endpoint primario renale è stato lo studio CREDENCE, condotto su 4.401 pazienti con nefropatia diabetica macroalbuminurica (eGFR compreso tra 30 e 90 mL/min/1,73 m² e uACR > 300 mg/g) in trattamento con canagliflozin. Il trial è stato interrotto precocemente per raggiunta efficacia, dimostrando una riduzione del 30% del rischio di sviluppare l'endpoint composito primario (insufficienza renale terminale, raddoppio della creatininemia o morte renale/cardiovascolare) (7).

Il definitivo cambio di paradigma si è realizzato con lo studio DAPA-CKD, che ha valutato l'effetto di dapagliflozin su 4.304 pazienti con malattia renale cronica (eGFR compreso tra 25 e 75 mL/min/1,73 m² e uACR ≥ 200 mg/g), arruolando per la prima volta una quota sostanziale di soggetti non diabetici (pari al 32% della coorte). DAPA-CKD ha documentato una riduzione del 39% dell'endpoint primario renale e una riduzione del 31% della mortalità per tutte le cause, confermando come la nefroprotezione esercitata dagli SGLT2i rappresenti un beneficio fisiopatologico diretto, indipendente dall'eziologia diabetica e applicabile anche alle glomerulopatie primitive come la nefropatia a IgA (40). Nella fig.3.2 è possibile osservare il ruolo degli SGLT2i sulla progressione della malattia renale in base alla patologia nei diversi trial.

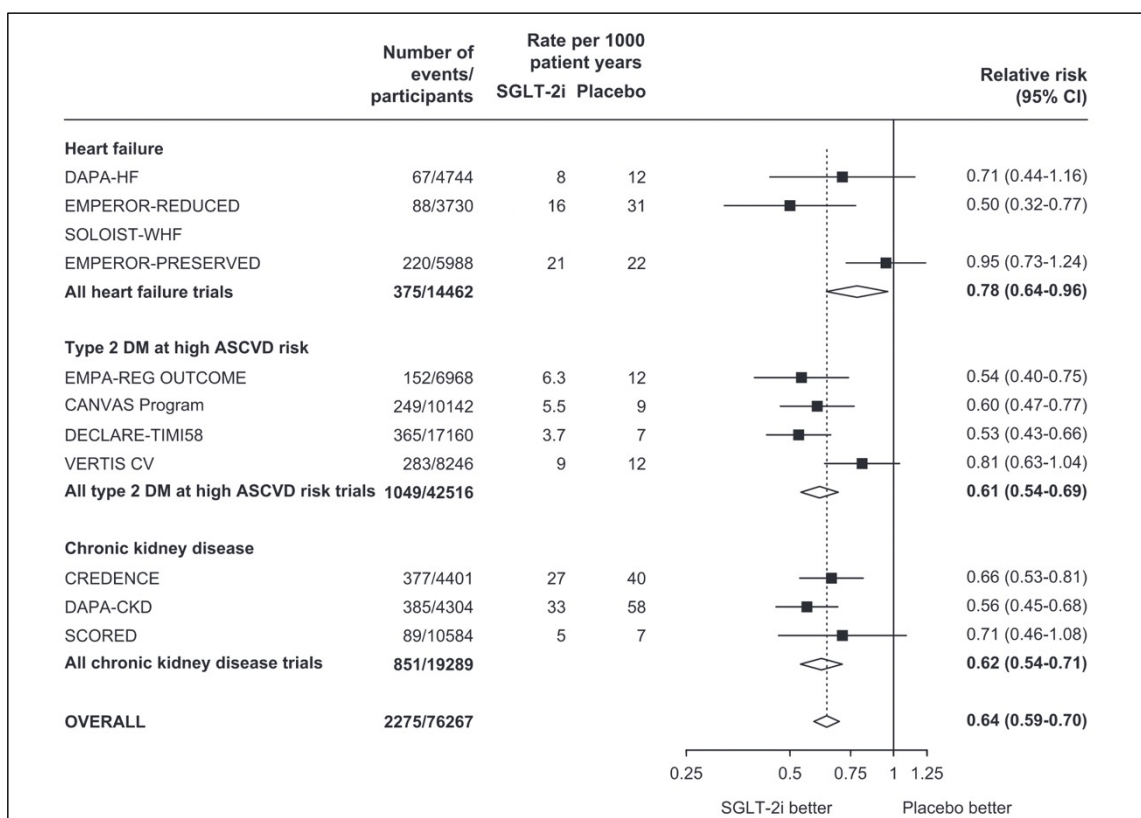


Fig. 3.2: Effetti degli SGLT-I sulla progressione di malattia renale in base alla patologia e al trial (31).

Il quadro delle evidenze cliniche ha trovato il suo naturale coronamento con la conduzione dello studio EMPA-KIDNEY, il più grande ed eterogeneo trial clinico condotto su pazienti con CKD, che ha ampliato le indicazioni arruolando soggetti con eGFR fino a 20 mL/min/1,73 m² e individui con bassi o normali livelli di albuminuria (3).

4. Lo studio EMPA-Kidney

Lo studio EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) ha rappresentato un punto di svolta nella ricerca clinica rivolta alla cardionefroprotezione, ampliando l'orizzonte applicativo degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) (8).

Fino al momento della sua concezione, la dimostrazione dell'efficacia nefroprotettiva degli SGLT2i derivava prevalentemente da studi condotti su popolazioni diabetiche, come il trial CREDENCE con canagliflozin (7), o su coorti di pazienti affetti da malattia renale cronica caratterizzati da livelli elevati o severi di proteinuria/albuminuria, come il trial DAPA-CKD con dapagliflozin (40), che richiedeva un valore di uACR ≥ 200 mg/g. Benché DAPA-CKD avesse arruolato una prima quota di soggetti non diabetici, una parte considerevole della popolazione globale affetta da CKD ad eziologia non diabetica o con ridotto/assente carico albuminurico (i cosiddetti "lenti progressori") rimaneva esclusa dalle evidenze dei grandi trial d'intervento dedicati.

L'esigenza di colmare questo sostanziale gap di conoscenza ha guidato il disegno dello studio EMPA-KIDNEY. Il trial è stato concepito con l'ambizione di verificare se il beneficio clinico e la capacità di modulare la progressione del danno d'organo renale da parte di empagliflozin fossero trasversali e indipendenti dallo stato glicemico basale, dall'eziologia sottostante della nefropatia e, soprattutto, dal grado di escrezione urinaria di albumina (8; 10).

4.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario del trial EMPA-KIDNEY era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di empagliflozin alla dose di 10 mg/die (in aggiunta allo standard of care rappresentato dal RAASi) nel ridurre il rischio di progressione della malattia renale o di morte per cause cardiovascolari, prendendo in considerazione un'ampia ed eterogenea coorte di soggetti con CKD a rischio evolutivo (8).

In primo luogo, il protocollo dello studio si è proposto di verificare l'impatto del farmaco sull'endpoint clinico composito primario: se l'aggiunta di empagliflozin riducesse in modo significativo l'incidenza della prima comparsa di progressione della CKD oppure di morte per cause cardiovascolari. Per progressione della CKD si intendeva

l'insorgenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD con avvio di dialisi di mantenimento o trapianto), la riduzione sostenuta dell'eGFR al di sotto della soglia di 10 mL/min/1.73 m², un calo sostenuto dell'eGFR $\geq$ 40% rispetto ai valori basali oppure la morte attribuibile a cause renali (8).

Un elemento di forte innovazione rispetto ai trial precedenti risiede nell'intento esplicito di estendere la dimostrazione di nefroprotezione a popolazioni di pazienti storicamente escluse o sottorappresentate. A questo scopo, le finalità del trial hanno previsto la valutazione dell'efficacia del trattamento nei soggetti affetti da CKD privi di storia di diabete mellito, nei pazienti con compromissione renale avanzata caratterizzati da eGFR basale compreso tra 20 e 30 mL/min/1.73 m², e in coloro che presentavano un fenotipo normo o micro-albuminurico con uACR < 300 mg/g a fronte di un eGFR ridotto (8; 10).

In parallelo, il disegno sperimentale ha compreso l'analisi sistematica degli endpoint secondari cardiovascolari e sistemici. Nello specifico, lo studio è stato orientato a misurare l'effetto di empagliflozin sull'incidenza dell'endpoint composito di ospedalizzazione per scompenso cardiaco o morte cardiovascolare, sulla frequenza dei ricoveri ospedalieri complessivi per qualsiasi causa (sia il primo evento che quelli successivi) e sulla mortalità globale (8).

Sul piano fisiopatologico, un obiettivo di fondamentale rilevanza è stato l'analisi dinamica della funzione renale mediante lo studio delle eGFR slopes. Tale valutazione è stata strutturata per scindere la caduta emodinamica iniziale del filtrato glomerulare, misurato tra 0 e 2 mesi, dal rallentamento reale della pendenza di decadimento della funzione renale nel lungo periodo, valutato dal secondo mese al termine del follow-up (10).

Infine, il trial si è prefissato di caratterizzare in modo rigoroso il profilo di sicurezza e tollerabilità a lungo termine di empagliflozin 10 mg/die in questa coorte complessa [8, 9]. Questa finalità è stata perseguita mediante il monitoraggio sistematico degli eventi avversi gravi e degli eventi di speciale interesse clinico, con particolare attenzione all'insorgenza di danno renale acuto, chetoacidosi diabetica, ipoglicemie severe, episodi di deplezione volemica ed infezioni genitourinarie (8; 9).

4.2 Metodi

4.2.1 Disegno dello studio e sorveglianza

Lo studio EMPA-KIDNEY (*Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*) è stato progettato e condotto come un *trial* clinico multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllato con placebo. La sperimentazione ha coinvolto un network globale di 241 centri distribuiti in otto Paesi, nello specifico Germania, Stati Uniti, Regno Unito, Cina, Malesia, Giappone, Canada e Italia, annoverando tra i siti reclutatori anche il Dipartimento di Medicina Interna dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Prima dell'inizio delle attività reclutative, il protocollo di studio, le procedure informate e i moduli di consenso sono stati sottoposti all'esame e all'approvazione formale delle rispettive autorità regolatorie nazionali e dei comitati etici locali di ciascuna istituzione partecipante (8; 29).

La progettazione, la conduzione e la pubblicazione dello studio sono state supervisionate da uno Steering Committee internazionale indipendente. Tale comitato direttivo comprendeva accademici e ricercatori di rilievo internazionale, inclusi rappresentanti del centro di coordinamento dell'Università di Oxford, coordinatori clinici di ciascuna regione geografica coinvolta, esperti clinici, statistici e i rappresentanti dello sponsor promotore, Boehringer Ingelheim. (8; 29)

La sorveglianza sulla sicurezza dei partecipanti e l'integrità scientifica dei dati sono state garantite dall'operato di un Independent Data and Safety Monitoring Committee (DSMC). Questo organismo terzo ha revisionato ad intervalli regolari i dati clinici e di laboratorio in forma non oscurata (unblinded) al fine di rilevare tempestivamente eventuali segnali di tossicità o eventi avversi inattesi. Inoltre, il DSMC è stato incaricato di eseguire un'analisi formale d'efficacia *ad interim*, prespecificata al raggiungimento di un determinato numero di eventi di malattia renale allo stadio terminale, con il compito di valutare la potenziale interruzione precoce dello studio qualora venissero soddisfatti criteri di efficacia straordinaria o di futilità matematicamente prestabiliti (8; 29).

Il protocollo dello studio e il testo completo di questo articolo sono disponibili su NEJM.org. Sul sito “www.empakidney.org” sono inoltre disponibili il protocollo e il piano completo di analisi statistica.

4.2.2 Pazienti e criteri di elegibilità

I criteri di inclusione ed esclusione dello studio EMPA-KIDNEY sono stati concepiti al fine di reclutare un campione altamente rappresentativo dell'eterogeneità clinica, che caratterizza la popolazione affetta da malattia renale cronica nella pratica medica reale (8). Erano considerati elegibili per la randomizzazione pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diagnosi confermata di CKD a rischio di progressione (8). La presenza di compromissione renale e il relativo rischio evolutivo venivano definiti sulla base di specifici cut-off di filtrato glomerulare stimato e di albuminuria (8).

In particolare, potevano accedere allo studio pazienti caratterizzati da valori di eGFR (calcolato mediante la formula CKD-EPI) compresi tra 20 e 45 mL/min/1.73 m², indipendentemente dai livelli di albuminuria (8). In alternativa, per i soggetti con funzione renale meno compromessa, ovvero con eGFR compreso tra 45 e 90 mL/min/1.73 m², era richiesta la contestuale presenza di una quota significativa di albuminuria, definita da un rapporto albumina/creatinina urinaria (uACR) pari ad almeno 200 mg/g alla visita di screening (8). Un pilastro fondamentale del protocollo prevedeva che i partecipanti assumessero una dose clinica appropriata e stabilizzata di un singolo farmaco inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitore o bloccante del recettore dell'angiotensina, ARB), salvo i casi in cui tali principi attivi fossero espressamente controindicati o non tollerati dal paziente (8; 29). L'arruolamento era aperto sia a soggetti affetti da diabete mellito sia a individui non diabetici (8).

Per preservare l'omogeneità metodologica ed evitare fattori di confondimento, il protocollo ha stabilito precisi criteri di esclusione (8). Non potevano essere reclutati soggetti affetti da malattia renale policistica autosomica dominante o sottoposti a trapianto renale, individui in terapia dialitica attiva o con un quadro di diabete mellito di tipo 1 (8). Costituivano ulteriore motivo di esclusione la pregressa esecuzione di interventi di chirurgia bariatrica, una storia di chetoacidosi diabetica nei cinque anni precedenti, la presenza di ipotensione sintomatica o di valori pressori non controllati (PAS < 90 mmHg o > 180 mmHg), e l'evidenza di alterazioni della funzionalità epatica con transaminasi superiori a tre volte il limite massimo della norma (8). Infine, venivano esclusi i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica recente o ad alto dosaggio, le donne in stato di gravidanza o allattamento e coloro per i quali si prevedeva una scarsa aderenza alle visite di follow-up o al regime di studio (8).

4.2.3 Procedimento dello studio

L'organizzazione operativa del trial ha compreso una sequenza strutturata di fasi temporali concepite per verificare la tollerabilità iniziale e garantire la massima aderenza al trattamento (8). I pazienti ritenuti idonei durante la prima valutazione di screening accedevano a una fase preliminare di run-in della durata di circa 15 settimane, durante la quale assumevano quotidianamente una compressa di placebo in aperto (8). Tale periodo consentiva agli sperimentatori dei singoli centri locali di monitorare la stabilità clinica del soggetto, verificare la continuità della terapia con RAAS-inibitori e confermare l'aderenza ai requisiti d'accesso prima della randomizzazione formale (8). Al termine di almeno sei settimane di run-in, previa conferma del consenso e prelievo dei campioni biologici basali, i soggetti venivano assegnati in rapporto 1:1 a ricevere empagliflozin alla dose di 10 mg una volta al giorno oppure un placebo di identico aspetto (8). La procedura di randomizzazione è stata condotta in cieco mediante un algoritmo centralizzato di minimizzazione con elemento stocastico al 10%, stratificando l'assegnazione per età, sesso, presenza di diabete, eGFR, uACR basale e regione geografica [8].

Durante la fase di follow-up in doppio cieco, la gestione clinica generale dei pazienti rimaneva affidata ai propri medici curanti di riferimento (8). Il calendario delle valutazioni prevedeva visite programmate a 2 e a 6 mesi dalla randomizzazione, seguite da controlli a cadenza semestrale fino alla conclusione del trial (8). Ad ogni visita, l'intervista strutturata del protocollo raccoglieva informazioni relative allo stato renale (eventuale avvio di dialisi o trapianto), all'aderenza alla terapia assegnata, all'impiego di farmaci concomitanti e all'insorgenza di eventi avversi gravi o di speciale interesse (8). Parallelamente, venivano effettuate le misurazioni dell'emodinamica clinica (pressione arteriosa e peso corporeo) e i prelievi ematici per le analisi di laboratorio locale dirette al monitoraggio della sicurezza (creatininemia, potassiemia e indici di citolisi epatica) (8).

L'efficacia biologica del trattamento veniva valutata mediante la raccolta standardizzata di campioni biologici ematici e urinari trasmessi a un laboratorio centrale specializzato (8; 10). Tale laboratorio eseguiva la determinazione centralizzata della creatinina sierica ad ogni visita e della titolazione dell'albuminuria urinaria ad intervalli prestabiliti : a 2 mesi, a 18 mesi e alla visita finale (8; 10). Qualora si fossero verificate interruzioni temporanee delle visite in presenza, come avvenuto durante la fase

emergenziale della pandemia da COVID-19, il protocollo ha garantito la continuità del monitoraggio mediante contatti telefonici e procedure di sorveglianza a distanza (8).

4.2.4 Outcome dello studio

Il disegno di EMPA-KIDNEY ha definito a priori una gerarchia rigida di outcome clinici e di laboratorio per valutare in modo completo l'impatto di empagliflozin (8). L'outcome primario prespecificato era rappresentato da un endpoint composito di efficacia, definito come la prima comparsa di progressione della malattia renale oppure di morte per cause cardiovascolari (8).

Nello specifico, la componente di progressione della CKD veniva identificata al verificarsi di uno dei seguenti eventi (8):

- L'insorgenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD), intesa come l'avvio della dialisi cronica di mantenimento o l'esecuzione di un trapianto di rene;
- Una riduzione sostenuta del filtrato glomerulare stimato a valori inferiori a 10 mL/min/1,73 m²;
- Una riduzione sostenuta dell'eGFR pari ad almeno il 40% rispetto ai valori misurati alla randomizzazione;
- La morte sopraggiunta per cause renali.

Il requisito di "riduzione sostenuta" dell'eGFR richiedeva la conferma del calo del filtrato glomerulare in due visite programmate consecutive distanziate da almeno 30 giorni, oppure alla visita finale di follow-up o all'ultimo controllo disponibile prima del decesso (8). Per il calcolo di tali parametri venivano impiegate le misurazioni centralizzate della creatinina (8).

Per quanto riguarda gli outcome secondari, sono stati analizzati: l'endpoint composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, il tasso di ospedalizzazione per qualsiasi causa (comprendente sia il primo ricovero che le riospedalizzazioni successive) e la mortalità globale per tutte le cause (8).

Un secondo obiettivo dello studio consisteva nell'analizzare, in modo indipendente, l'evoluzione del danno renale. Il protocollo ha previsto l'analisi dinamica della velocità di variazione annuale dell'eGFR (slope dell'eGFR), per distinguere

l'adattamento emodinamico iniziale (il calo acuto o 'acute dip' a 0-2 mesi) dal declino funzionale cronico nel lungo termine (chronic slope) (10). Tutti i potenziali eventi cardiovascolari, renali e gli eventi avversi di maggior rilievo sono stati valutati in cieco da una commissione medica indipendente (*Endpoint Adjudication Committee*), incaricata di revisionare e validare in modo centralizzato gli esiti clinici rilevanti per lo studio (8).

4.2.5 Analisi statistica

Il piano di analisi statistica è stato formalizzato dallo Steering Committee e depositato prima dello sblocco del cieco, al fine di tutelare il trial da qualsiasi distorsione interpretativa (8). Dal punto di vista della potenza statistica, è stato calcolato che l'osservazione di un numero minimo di 1070 eventi dell'outcome primario nella coorte complessiva avrebbe garantito una potenza del 90% (con valore di $p < 0,05$ a due code), per rilevare una riduzione relativa del rischio del 18% nel braccio empagliflozin rispetto al placebo per l'outcome primario (8).

Sul piano della sorveglianza e dell'etica della ricerca, il protocollo prevedeva l'esecuzione di un'unica analisi formale ad interim per efficacia. Tale analisi veniva affidata al comitato indipendente di monitoraggio dei dati (DSMC) al raggiungimento di 150 casi di malattia renale allo stadio terminale. In occasione di questa valutazione, condotta sulla base di 624 eventi primari accumulati, l'evidenza di un Hazard Ratio pari a 0,72 per l'endpoint primario composito con valore di $p < 0,001$ (ampiamente inferiore al limite prespecificato di 0,778 con $p < 0,0017$) unita al significativo beneficio rilevato sugli outcome secondari renali e cardiovascolari, ha condotto il DSMC a raccomandare l'interruzione anticipata dello studio per evidente efficacia (8).

Tutte le analisi di efficacia sono state condotte in accordo con il principio dell'intention-to-treat, includendo la totalità dei pazienti randomizzati indipendentemente dall'effettiva aderenza al trattamento assegnato o da eventuali interruzioni temporanee della terapia (8). Per la stima delle analisi time-to-event e la determinazione degli Hazard Ratio (HR) corredati dai relativi intervalli di confidenza al 95 % è stato impiegato il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox (8). Il modello è stato sistematicamente aggiustato per le variabili basali incorporate nell'algoritmo di minimizzazione, quali età, sesso, diabete, eGFR, uACR e macro-regione geografica (8).

Per garantire il rigore metodologico ed evitare la moltiplicazione dell'errore di tipo I derivante dai test multipli sugli outcome secondari, è stata applicata la procedura di aggiustamento sequenziale (step-up) di Hochberg . L'analisi del tasso complessivo di ospedalizzazione per qualsiasi causa è stata condotta mediante un modello di fragilità semiparametrico congiunto (joint frailty model), approccio ideale per gestire eventi ripetuti nel tempo in presenza di potenziali fattori di confondimento o decessi intercorrenti (8).

Infine, la stima della traiettoria temporale del filtrato glomerulare e la valutazione degli slopes dell'eGFR (fase acuta e cronica) sono state elaborate attraverso l'impiego di modelli a parametri condivisi (shared parameter models), indicato per gestire potenziali bias indotti da dati mancanti o da decessi intercorrenti durante il periodo di osservazione (8). L'insieme delle procedure di calcolo e l'archiviazione del database primario sono stati gestiti dal centro di analisi dell'Università di Oxford avvalendosi del software statistico SAS (versione 9.4) (8).

4.3 Risultati

4.3.1 Reclutamento e Follow-Up

Tra il mese di maggio 2019 e il mese di aprile 2021, la fase di screening dello studio EMPA-KIDNEY ha valutato un totale di 8.544 pazienti affetti da malattia renale cronica presso i 241 centri partecipanti (8). Al termine della fase preliminare di run-in, un campione complessivo di 6.609 pazienti è stato sottoposto a randomizzazione in doppio cieco, venendo assegnato in rapporto 1:1 a ricevere empagliflozin alla dose di 10 mg/die (3.304 soggetti) oppure il placebo corrispondente (3.305 soggetti) (8). Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale si sono dimostrate perfettamente bilanciate tra i due bracci di trattamento, riflettendo la validità del processo di minimizzazione adottato (8). L'età media dei partecipanti era di 63,8 anni, con una rappresentanza femminile pari al 33,2%, il 54,0% della popolazione in esame non aveva il diabete (8). Il valore medio ($\pm$ SD) di eGFR basale era pari a $37,3 \pm 14,5$ mL/min/1.73 m², con oltre un terzo della coorte (34,5%) caratterizzata da un eGFR inferiore a 30 mL/min/1.73 m² (8). Per quanto riguarda il rapporto albumina/creatinina urinaria (uACR) il valore medio si attestava a 329 mg/g. In particolare, il 20,1% dei pazienti presentava valori di uACR < 30 mg/g (normoalbuminuria) e il 28,2% rientrava nella fascia di microalbuminuria (uACR

tra 30 e 300 mg/g) garantendo una rappresentatività senza precedenti di soggetti con basso carico albuminurico (8).

In data 11 marzo 2022, su raccomandazione dell'Independent Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) a seguito dell'analisi ad interim prespecificata che ha evidenziato una netta e precoce efficacia del trattamento, lo Steering Committee ha decretato l'interruzione anticipata della sperimentazione (8). Il periodo mediano di osservazione in doppio cieco si è attestato a 2,0 anni (8). L'aderenza alla terapia assegnata è risultata eccezionalmente elevata durante tutto l'arco dello studio: alla visita finale di follow-up, l'89,6% dei pazienti assegnati a empagliflozin e il 90,3% di quelli nel braccio placebo continuava ad assumere regolarmente il trattamento in studio (8). La completezza del follow-up per l'outcome primario è stata pressoché totale, raggiungendo il 99,2% della coorte randomizzata (8). Le fig. 4.1 e 4.2 propongono uno schema riassuntivo di quanto descritto.

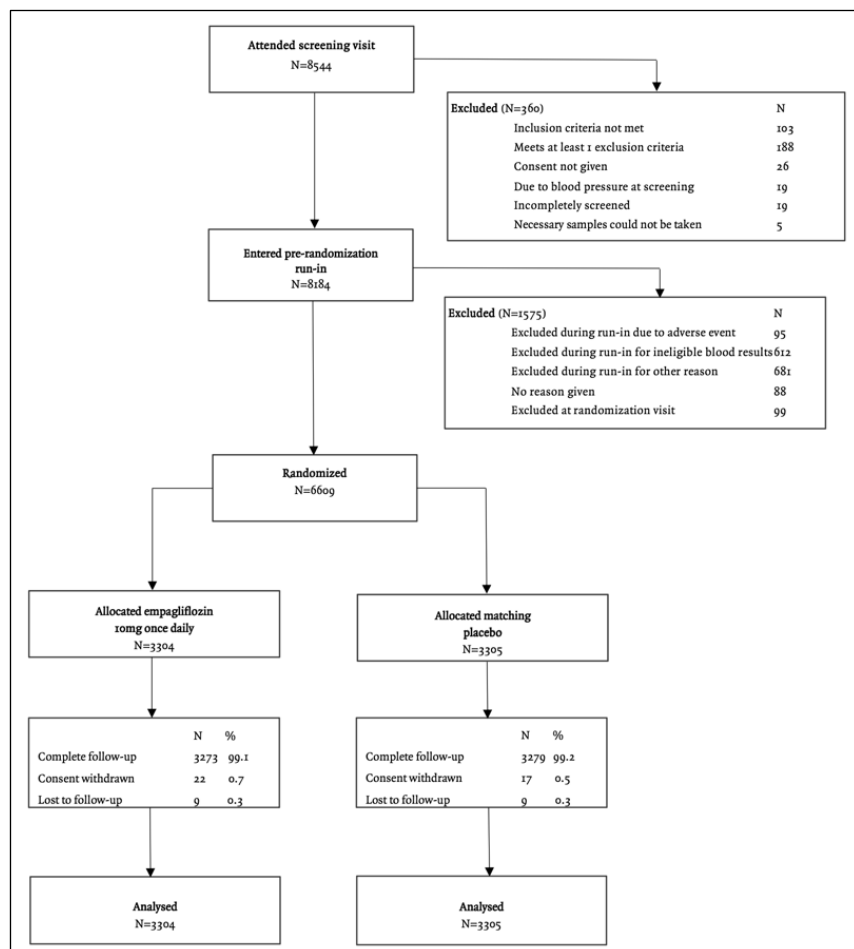


Fig. 4.1: Diagramma di flusso CONSORT del reclutamento, randomizzazione e follow-up dei pazienti nello studio EMPA-KIDNEY (8).

Characteristic	Empagliflozin (N = 3304)	Placebo (N = 3305)
Age — yr	63.9±13.9	63.8±13.9
Female sex — no. (%)	1097 (33.2)	1095 (33.1)
Race — no. (%)†		
White	1939 (58.7)	1920 (58.1)
Black	128 (3.9)	134 (4.1)
Asian	1194 (36.1)	1199 (36.3)
Multiple	14 (0.4)	7 (0.2)
Other	29 (0.9)	45 (1.4)
History of diabetes — no. (%)‡		
Yes	1525 (46.2)	1515 (45.8)
No	1779 (53.8)	1790 (54.2)
Diabetes type — no./total no. (%)		
Type 1	34/1525 (2.2)	34/1515 (2.2)
Type 2	1470/1525 (96.4)	1466/1515 (96.8)
Other or unknown	21/1525 (1.4)	15/1515 (1.0)
History of cardiovascular disease — no. (%)§		
Yes	861 (26.1)	904 (27.4)
No	2443 (73.9)	2401 (72.6)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.4±18.1	136.7±18.4
Diastolic	78.1±11.7	78.1±11.9
Body-mass index¶	29.7±6.7	29.8±6.8
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	37.4±14.5	37.3±14.4
Distribution — no. (%)		
<30 ml/min/1.73 m ²	1131 (34.2)	1151 (34.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m ²	1467 (44.4)	1461 (44.2)
≥45 ml/min/1.73 m ²	706 (21.4)	693 (21.0)
Urinary albumin-to-creatinine ratio **		
Geometric mean (95% CI)	219 (205–234)	226 (211–242)
Median (IQR)	331 (46–1061)	327 (54–1074)
Distribution — no. (%)		
<30	665 (20.1)	663 (20.1)
≥30 to ≤300	927 (28.1)	937 (28.4)
>300	1712 (51.8)	1705 (51.6)
Median NT-proBNP (IQR) — ng/liter	162 (70–421)	159 (68–417)
Baseline medications — no. (%)		
Renin–angiotensin system inhibitor	2831 (85.7)	2797 (84.6)
Any diuretic	1362 (41.2)	1453 (44.0)
Any lipid-lowering medication	2190 (66.3)	2188 (66.2)
Cause of kidney disease — no. (%)		
Diabetic kidney disease	1032 (31.2)	1025 (31.0)
Hypertensive or renovascular disease	706 (21.4)	739 (22.4)
Glomerular disease	853 (25.8)	816 (24.7)
Other	387 (11.7)	421 (12.7)
Unknown	326 (9.9)	304 (9.2)

* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. CI denotes confidence interval, IQR interquartile range, and NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

† Race was reported by the patients. The “other” category indicates that the race was not specified or the patient preferred not to answer.

‡ History of diabetes was defined as a patient-reported history of diabetes of any type, use of glucose-lowering medication, or a glycosylated hemoglobin level of at least 48 mmol per mole (6.5%) at the randomization visit.

§ History of cardiovascular disease was defined as a patient-reported history of myocardial infarction, heart failure, stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease.

¶ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

|| The values represent the measurement recorded at the randomization visit or the most recent local laboratory result recorded before randomization.

** For the urinary albumin-to-creatinine ratio, albumin was measured in milligrams and creatinine was measured in grams.

Fig. 4.2: Caratteristiche demografiche e cliniche al basale dei pazienti arruolati nello studio EMPA-KIDNEY (8).

4.3.2 Endpoint primari e secondari

L'analisi dell'outcome primario composito (definito come la prima comparsa di progressione della malattia renale o di morte per cause cardiovascolari) ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa e clinica del rischio nel braccio empagliflozin rispetto al placebo (8).

Durante il periodo di follow-up, l'evento composito primario si è verificato in 432 dei 3.304 pazienti (13,1%) trattati con empagliflozin e in 558 dei 3.305 pazienti (16,9%) assegnati al placebo (8). Tale differenza corrisponde a un Hazard Ratio (HR) di 0,72 (intervallo di confidenza (CI) al 95% , 0,64 – 0,82; $p < 0,001$), che si traduce in una riduzione relativa del rischio del 28% (8). L'effetto benefico del farmaco è emerso precocemente, con una divergenza delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier osservabile già nei primi mesi dall'inizio del trattamento (8) (Fig 4.3).

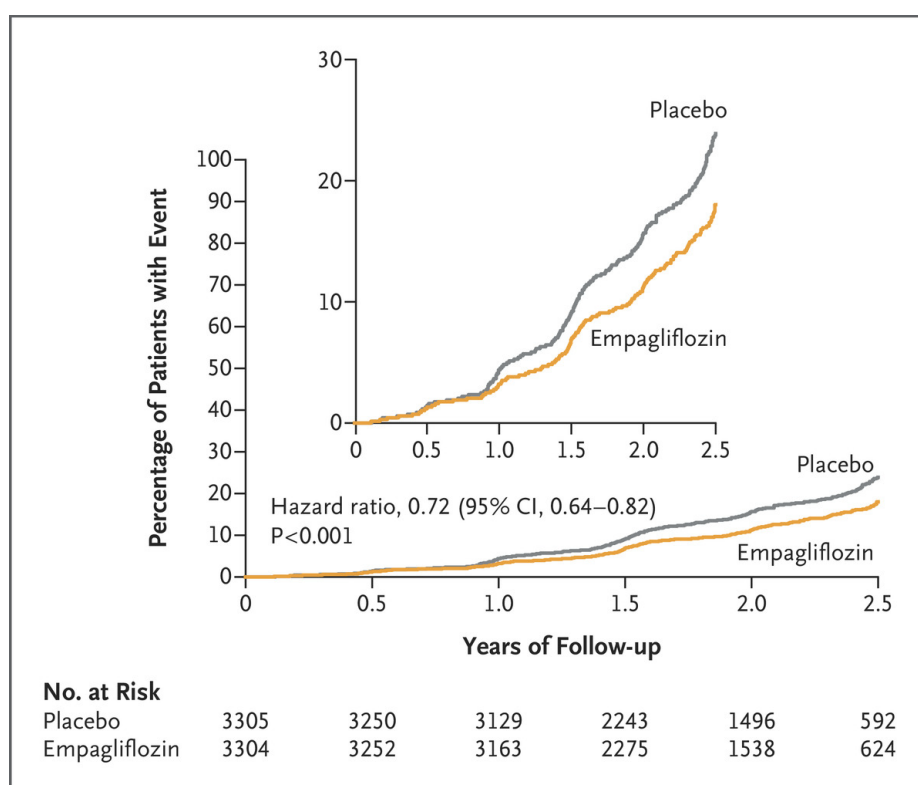


Fig. 4.3: Curve di Kaplan-Meier dell'outcome primario composito (progressione della malattia renale o morte per cause cardiovascolari) nello studio EMPA-KIDNEY (8).

Approfondendo i risultati ottenuti, a seconda di quale componente dell'endpoint composito primario si prendesse in considerazione, l'effetto del trattamento con empagliflozin rispetto al placebo risultava differente.

La progressione della CKD si è verificata nell'11,6% dei soggetti nel braccio empagliflozin contro il 15,2% nel braccio placebo (HR 0,71; 95% CI 0,62-0,81) (Fig 4.4), con una contrazione rilevante sia delle percentuali di evoluzione verso la malattia renale allo stadio terminale o riduzione sostenuta dell'eGFR al di sotto di 10 mL/min/1.73 m² (HR 0,67; 95% CI 0,54-0,83), sia dei cali sostenuti dell'eGFR $\geq$ 40% dal basale (HR 0,70; 95% CI 0,60-0,82) (8).

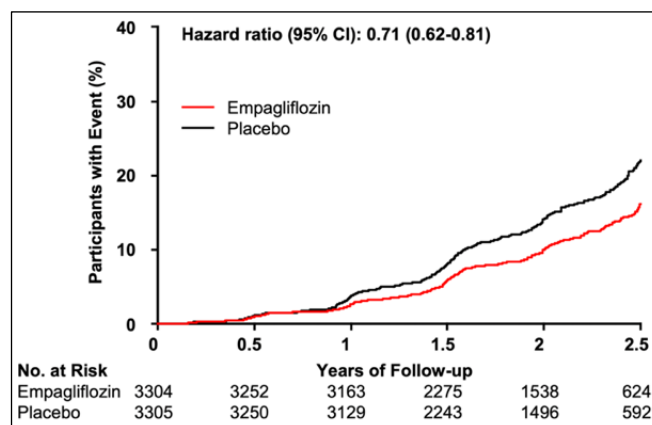


Fig. 4.4: Curve di Kaplan-Meier dell'effetto di empagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint di progressione della malattia renale cronica nello studio EMPA-KIDNEY (8).

Per quanto riguarda la mortalità per cause cardiovascolari è stata registrata nello 0,8% dei pazienti trattati con empagliflozin e nello 1,0% di quelli assegnati a placebo (HR 0,84 ; 95% CI 0,60-1,19), mostrando un vantaggio statisticamente non rilevante del trattamento con empagliflozin rispetto il placebo (8) (Fig. 4,5).

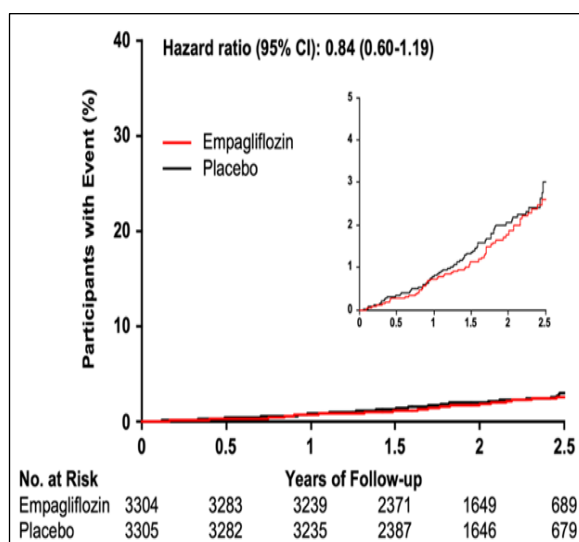


Fig. 4.5: Curve di Kaplan-Meier dell'effetto di empagliflozin rispetto al placebo sulla mortalità per cause cardiovascolari nello studio EMPA-KIDNEY

Tra gli outcome secondari prespecificati sottoposti ad aggiustamento gerarchico, empagliflozin ha mostrato una riduzione significativa del tasso complessivo di ospedalizzazione per qualsiasi causa (comprendente ricoveri primari e riospedalizzazioni ricorrenti), con un totale di 1.611 ricoveri nel gruppo attivo rispetto a 1.895 nel gruppo placebo, corrispondente a un rapporto tra tassi (Rate Ratio, RR) di 0,86 (95% CI 0,78-0,95; $p = 0,003$) (8). Per quanto concerne l'endpoint composito di ricovero per insufficienza cardiaca o morte per cause cardiovascolari, la frequenza degli eventi si è attestata al 4,0% nel braccio empagliflozin e al 4,6% nel braccio placebo (HR 0,84; 95% CI 0,67 – 1,07; $p = 0,15$), evidenziando un trend favorevole pur senza raggiungere la significatività statistica isolata, in ragione del numero contenuto di eventi cardiovascolari registrati nella coorte (8). Analogamente, la mortalità globale per tutte le cause è risultata pari al 4,5% nel gruppo empagliflozin rispetto al 5,1% nel gruppo placebo (HR 0,87; 95% CI 0,70 – 1,08; $p = 0,21$) (8).

4.3.3 Endpoint terziari ed esplorativi

L'analisi per sottogruppi ha confermato l'efficacia di empagliflozin sulla riduzione dell'endpoint primario sia nei soggetti diabetici sia nei non diabetici indipendente dai valori di eGFR al momento della randomizzazione (8) (Fig.4.6). Inoltre, la quantificazione dello slope cronico dell'eGFR ha dimostrato che il rallentamento della perdita funzionale renale si è mantenuto costante indipendentemente dalle categorie di uACR basale, estendendo la nefroprotezione anche alle coorti normo- e microalbuminuriche ($uACR < 300$ mg/g) (10). Parallelamente, l'analisi secondaria per eziologia ha documentato benefici omogenei nell'arrestare il decadimento dell'eGFR sia nelle forme vascolari e ipertensive, sia nelle glomerulonefriti (inclusa la nefropatia da IgA) e nella nefropatia diabetica (9).

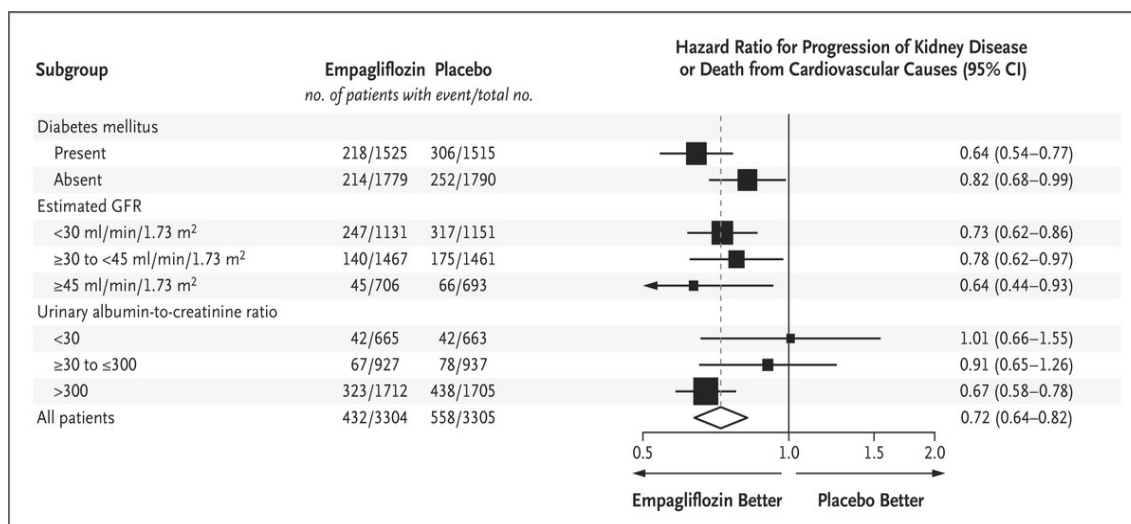


Fig. 4.6: Forest plot dell'analisi per sottogruppi dell'outcome primario composito (progressione della patologia renale o morte cardiovascolare) nello studio EMPA-KIDNEY, in base alla presenza di diabete, alle categorie di eGFR e ai livelli di uACR al basale.

L'analisi prespecificata delle eGFR slopes ha fornito una fondamentale caratterizzazione degli adattamenti emodinamici e dagli effetti protettivi esercitati da empagliflozin sui glomeruli (10). Coerentemente con il meccanismo d'azione della classe, l'avvio del trattamento con empagliflozin ha indotto un calo acuto iniziale del filtrato glomerulare (acute dip, misurato tra il basale e il secondo mese), pari a una differenza media di $-2,12 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ rispetto al placebo (10). Nella successiva fase cronica (valutata dal secondo mese fino al termine del follow-up), invece, il declino annuale dell'eGFR è risultato drasticamente rallentato nel gruppo in trattamento attivo rispetto al placebo, con una pendenza cronica (chronic slope) pari a $-1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ per empagliflozin contro $-2,75 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ per il placebo [10]. Ciò corrisponde a un risparmio netto della funzione renale (slope difference) di $+1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ (95% CI 1,11 – 1,63; $p < 0,001$), indicativo di una nefroprotezione sostenuta nel tempo (10) (Fig.4.7) (Fig. 4.8).

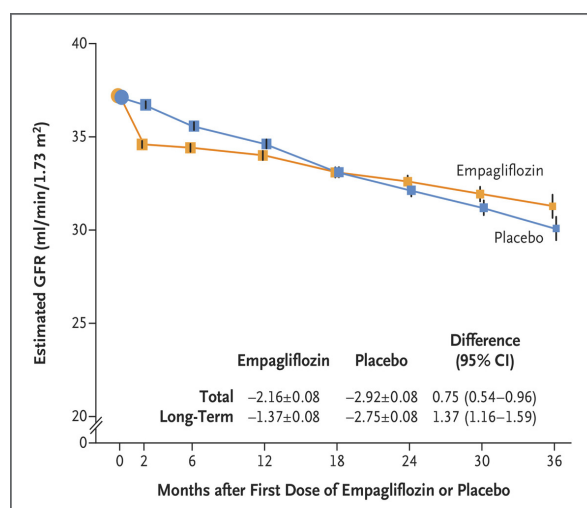


Fig. 4.7: Traiettoria media del filtrato glomerulare stimato (eGFR) nel tempo nei bracci empagliflozin e placebo dello studio EMPA-KIDNEY, con evidenza del calo acuto iniziale (acute dip, 0–2 mesi) e del netto rallentamento del decadimento cronico nel lungo termine (chronic slope, 2–36 mesi; differenza +1,37 mL/min/1,73 m²/anno) (8).

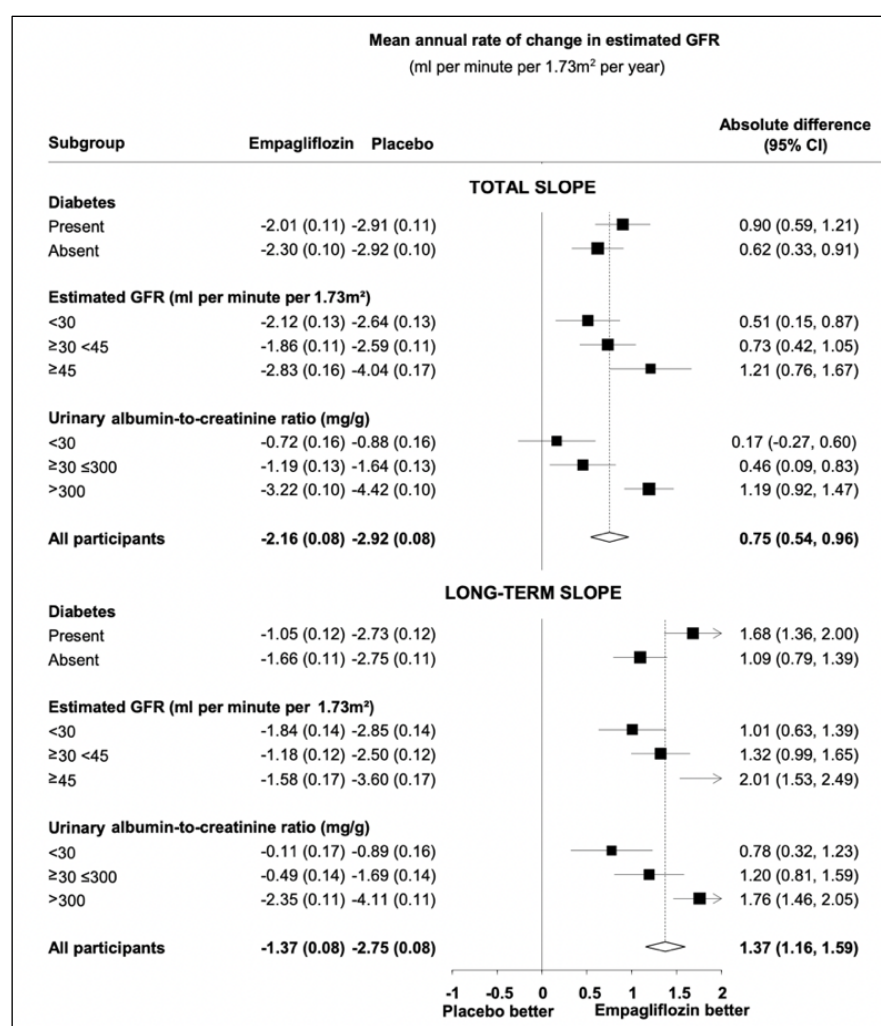


Fig. 4.8: Forest plot del tasso medio di variazione annuale dell'eGFR (total slope e long-term/chronic slope) nei sottogruppi di pazienti dello studio EMPA-KIDNEY, stratificati per stato diabetico, categorie di eGFR ed gestione di albuminuria (uACR) al basale (10).

4.3.4 Endpoint di sicurezza ed eventi avversi

Il profilo di sicurezza e tollerabilità di empagliflozin alla dose di 10 mg/die è risultato estremamente favorevole nei pazienti arruolati nello studio EMPA-KIDNEY, confermando le evidenze emerse nei precedenti trial di sicurezza cardiovascolare e renale della classe degli SGLT2i (8; 31). La percentuale di eventi avversi gravi complessivi si è dimostrata leggermente inferiore nel braccio empagliflozin rispetto al gruppo placebo (35,0% contro 38,1%), a testimonianza dell'eccellente tollerabilità sistemica del farmaco anche in presenza di disfunzione renale avanzata (8).

Un elemento di primario rilievo clinico riguarda l'incidenza di danno renale acuto, una complicanza particolarmente temuta nella gestione dei pazienti affetti da malattia renale cronica. Gli episodi di AKI grave hanno mostrato una frequenza ridotta nel gruppo empagliflozin rispetto al placebo, registrando un'incidenza dell'1,67 per 100 pazienti-anno contro il 2,11 per 100 pazienti-anno nel gruppo di controllo, corrispondente a un Hazard Ratio di 0,78 (intervallo di confidenza al 95%, 0,60 – 1,00). Questo dato conferma che la riduzione emodinamica iniziale del filtrato glomerulare non si traduce in un aumento del rischio di insufficienza renale parenchimale acuta (8).

Relativamente alle complicanze metaboliche e di deplezione volêmica, la verifica di eventi di chetoacidosi diabetica è risultata estremamente rara nell'intera coorte, venendo segnalata in 6 pazienti trattati con empagliflozin (0,09 eventi per 100 pazienti-anno) e in 1 paziente assegnato al placebo (0,02 eventi per 100 pazienti-anno). Tali episodi si sono manifestati quasi esclusivamente in soggetti con diagnosi basale di diabete mellito. Gli eventi ipoglicemici severi si sono mantenuti a frequenze basse e sovrapponibili tra i due bracci di trattamento, mentre gli episodi di disidratazione grave o sintomatica sono comparsi nello 0,9% dei soggetti nel braccio empagliflozin e nello 0,7% dei controlli (HR 1,25; 95% CI 0,73 – 2,14) (8).

Infine, l'analisi di sicurezza non ha evidenziato differenze clinicamente significative tra i gruppi di studio in merito ad altri eventi avversi di speciale interesse. Gli episodi di iperkaliemia grave sono risultati pari a 1,44 per 100 pazienti-anno con empagliflozin rispetto a 1,72 per 100 pazienti-anno con placebo (HR 0,83; 95% CI 0,63 – 1,09), indicando una potenziale azione stabilizzante sul bilancio potassico. Inoltre, l'incidenza di amputazioni a carico degli arti inferiori e di fratture ossee è apparsa analoga

nei due bracci. Per quanto riguarda le infezioni urinarie gravi, le analisi di sicurezza hanno mostrato frequenze identiche nei due gruppi (1,6%), mentre le infezioni genitali severe sono rimaste un riscontro eccezionale (<0,1%), a testimonianza di una gestione clinica della terapia priva di criticità emergente (8).

4.3.5 Analisi degli endpoint secondari

A completamento della caratterizzazione clinica, l'analisi dettagliata ed estesa degli endpoint secondari ha permesso di valutare l'impatto di empagliflozin sui parametri di carico assistenziale e sulla progressione delle singole componenti dell'outcome primario (8). L'effetto sulla riduzione delle ospedalizzazioni complessive ha evidenziato un beneficio consistente, traducendosi in una riduzione relativa del 14% di tutti i ricoveri pianificati e non pianificati per qualsiasi causa (RR 0,86) (8). Tale riduzione si è mantenuta omogenea indipendentemente dalla presenza di diabete al basale o dal grado di compromissione del filtrato glomerulare (8).

In merito alle singole componenti che definiscono l'endpoint renale di fase terminale, la somministrazione di empagliflozin ha determinato una riduzione relativa del 33% del rischio di evoluzione verso la malattia renale allo stadio terminale o di raggiungimento di un $eGFR < 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (HR 0,67; 95% CI 0,54 – 0,83) (8). L'analisi di sensibilità condotta escludendo le variazioni acute iniziali ha ribadito che il rallentamento della progressione del danno parenchimale è un effetto diretto e costante della terapia con SGLT2i (8). Infine, la valutazione integrata dei dati di mortalità e morbilità cardiovascolare, valutata in combinazione con i dati delle meta-analisi internazionali sui trial di cardionefroprotezione, ha confermato la capacità di empagliflozin di ridurre l'impatto clinico e sistemico della CKD in una popolazione ad elevato rischio di complicanze d'organo (8; 31).

4.4 Discussione

L'interpretazione dei risultati dello studio EMPA-KIDNEY segna un momento di svolta nella gestione della malattia renale cronica, estendendo formalmente l'indicazione degli SGLT2-inibitori a popolazioni storicamente escluse dai trial di fase III (8). L'evidenza di una riduzione relativa del 28% dell'endpoint primario composito (HR 0,72; 95% CI 0,64 – 0,82) conferma e amplifica quanto precedentemente

osservato in studi pionieristici come CREDENCE (7) e DAPA-CKD (40). Tuttavia, la vera discontinuità risiede nella composizione della coorte: per la prima volta, la nefroprotezione è stata dimostrata in un contesto in cui oltre la metà dei partecipanti non presentava diabete e quasi il 48% mostrava valori di $uACR < 300$ mg/g (8).

L'efficacia omogenea riscontrata sia nei pazienti diabetici (HR 0,64) sia nei non diabetici (HR 0,82) avvalora l'ipotesi che il beneficio renale di empagliflozin sia indipendente dal controllo glicemico (5; 8). Rispetto al paradigma classico basato sul blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, gli SGLT2-inibitori agiscono ripristinando il feedback tubulo-glomerulare (13). L'aumentato apporto di sodio alla macula densa induce la vasocostrizione dell'arteriola afferente, riducendo in modo diretto l'iperfiltrazione intraglomerulare (13; 18).

L'analisi prespecificata delle traiettorie temporali del filtrato glomerulare (eGFR slopes) rappresenta il perno interpretativo della tesi per comprendere l'impatto del farmaco nei "lenti progressori" (10). Nel primo periodo di trattamento si registra una flessione acuta dell'eGFR (acute dip, pari a $-2,12$ mL/min/1,73 m² rispetto al placebo) (10). Tale calo non indica un danno parenchimale, bensì è il marcatore fisiologico della decompressione emodinamica del glomerulo (30). Nella successiva fase cronica, empagliflozin ha dimezzato la velocità di decadimento funzionale (chronic slope), attestandosi a $-1,37$ mL/min/1,73 m²/anno contro i $-2,75$ mL/min/1,73 m²/anno del placebo, con un risparmio netto di $+1,37$ mL/min/1,73 m²/anno ($p < 0,001$) (10).

L'adozione dello slope dell'eGFR, come parametro dinamico, dimostra la sua utilità nei soggetti a bassa albuminuria ($uACR < 300$ mg/g), poichè in questa sottopopolazione, il tasso ridotto di eventi renali definitivi rende difficile cogliere il beneficio terapeutico mediante i soli endpoint compositi tradizionali (8; 10). La valutazione della chronic slope ha invece confermato che il rallentamento della perdita renale si mantiene costante a prescindere dall'albuminuria basale, superando il dogma che limitava la nefroprotezione alle sole forme marcatamente proteinuriche (3; 10).

Inoltre, i benefici sul rallentamento del decadimento renale si sono confermati trasversali tra le eziologie vascolari, ipertensive, diabetiche e nelle glomerulonefriti, con un riscontro particolarmente favorevole nella nefropatia da IgA (9). Tale omogeneità

suggerisce che l'emodinamica intraglomerulare modulata dagli SGLT2i intercetta la via finale comune del danno parenchimale (9; 18).

Sul piano della tollerabilità, EMPA-KIDNEY rassicura sull'impiego della molecola anche in presenza di compromissione renale severa (8; 31). La riduzione degli episodi di danno renale acuto, nei pazienti a cui è stato somministrato empagliflozin (HR 0,78), evidenzia come la riduzione della pressione intraglomerulare preservi il parenchima da insulti ischemici o tossici (31). Inoltre, l'assenza di segnali d'allarme inerenti a ipoglicemie severe o chetoacidosi nei soggetti non diabetici consolida la maneggevolezza del farmaco nella pratica clinica (8; 31) .

Infine, nell'esame delle limitazioni dello studio va considerata l'interruzione anticipata del trial su indicazione del comitato di monitoraggio (8). È importante considerare come la chiusura precoce ha ridotto la durata mediana del follow-up a 2,0 anni, condizionando la potenza statistica nel rilevare differenze su endpoint rigidi a lenta maturazione, quali la mortalità cardiovascolare (HR 0,84) e la mortalità globale (HR 0,87) [8]. Nondimeno, il beneficio riscontrato sulla riduzione delle ospedalizzazioni totali (RR 0,86) e la concordanza con i dati delle meta-analisi internazionali confermano che l'azione protettiva di empagliflozin supera l'ambito strettamente renale (2; 5; 31).

5. Implicazioni cliniche

I risultati derivanti dallo studio EMPA-KIDNEY e dalle sue analisi prespecificate delineano un'evoluzione fondamentale nel paradigma di gestione della malattia renale cronica (8; 10). Storicamente, le strategie di nefroprotezione si sono focalizzate sul controllo pressorio e sul blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, interventi efficaci ma concentrati prevalentemente sulle forme di nefropatia francamente proteinurica e in fase avanzata di decadimento funzionale (4; 18). Le evidenze emerse dal trial dimostrano come l'impiego di empagliflozin consenta di estendere il beneficio nefroprotettivo a uno spettro clinico nettamente più ampio, superando i tradizionali confini prescrittivi legati alla presenza di diabete mellito o a elevati livelli di albuminuria (8; 10).

La valorizzazione dell'analisi del filtrato glomerulare mediante lo studio delle eGFR slopes e l'utilizzo della sua variazione nel tempo come endpoint dinamico risolve una limitazione storica della ricerca nefrologica, rappresentata dalla difficoltà di documentare l'efficacia terapeutica nei pazienti caratterizzati da una lenta progressione del danno renale (10; 14).

Nei soggetti con normo o microalbuminuria ($\text{uACR} < 300 \text{ mg/g}$) l'incidenza di eventi renali gravi, come la dialisi o il trapianto, richiede tempi di osservazione estremamente prolungati per raggiungere la significatività statistica nei trial clinici (8; 10). Pertanto, il fatto che empagliflozin dimezzi il decadimento funzionale nella fase cronica anche in questa sottopopolazione (chronic slope, $-1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ rispetto a $-2,75 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ del placebo) conferma che la nefroprotezione si esplica precocemente e in modo indipendente dalla proteinuria di partenza (10).

Sul piano fisiopatologico, la corretta interpretazione dell'andamento dell'eGFR fornisce una guida fondamentale per la pratica clinica (10; 30). La flessione acuta iniziale del filtrato (acute dip, $-2,12 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), che si verifica nei primi due mesi dall'avvio della terapia, non costituisce un indice di tossicità renale o di danno parenchimale, ma rappresenta la riduzione dell'iperfiltrazione intraglomerulare mediata dal ripristino del feedback tubulo-glomerulare (13; 30). Di conseguenza, un calo modesto e contenuto del filtrato nella fase d'attacco non deve condurre a un'inappropriata

sospensione del farmaco, poiché costituisce il presupposto emodinamico necessario per garantire la preservazione del patrimonio nefronico a lungo termine (2; 30).

Un ulteriore elemento di rilievo clinico riguarda la sicurezza d'impiego e la maneggevolezza della molecola anche nelle fasi avanzate di insufficienza renale (8; 29). La dimostrazione di un profilo di tollerabilità favorevole fino a valori di eGFR di 20 mL/min/1,73 m², unita a una riduzione del 22% del rischio di danno renale acuto (HR 0,78), rassicura sulla maneggevolezza della molecola anche nei quadri di compromissione parenchimale severa [8, 30]. Di conseguenza, il riscontro di una contestuale riduzione del rischio di danno renale acuto (HR 0,78), associato a un profilo di tollerabilità privo di complicanze metaboliche significative nei soggetti non diabetici, colloca empagliflozin tra i presidi di prima linea per la prevenzione primaria e secondaria del danno d'organo (8; 31).

Inoltre, la capacità di ridurre il carico di ospedalizzazione globale (RR 0,86) evidenzia il valore aggiunto del trattamento nel mitigare la complessità assistenziale e la sostenibilità del sistema sanitario (2; 8). Sotto il profilo organizzativo, l'integrazione precoce di empagliflozin nella scheda terapeutica del paziente nefropatico rappresenta pertanto un intervento disease-modifying fondamentale, in grado di preservare la riserva funzionale del rene, differire l'ingresso in dialisi e ridurre il carico assistenziale sul sistema sanitario (2; 8).

6. Conclusioni

Il presente lavoro si propone di analizzare l'impatto clinico ed epidemiologico dello studio EMPA-KIDNEY nella gestione moderna della malattia renale cronica. L'ipotesi clinica di partenza mirava a verificare se i benefici nefroprotettivi degli SGLT2-inibitori, già documentati nei trial CREDENCE e DAPA-CKD su popolazioni affette prevalentemente da nefropatia diabetica o severa proteinuria, potessero estendersi a coorti finora escluse dalle sperimentazioni pregresse. In particolare, lo studio EMPA-KIDNEY ha coinvolto pazienti non diabetici, soggetti a lenta progressione caratterizzati da normo o microalbuminuria con rapporto albumina/creatinina urinaria inferiore a 300 mg/g (7; 8; 40). Il principale contributo di questo lavoro risiede nella dimostrazione che l'efficacia del farmaco va oltre i confini della sola nefropatia diabetica o delle forme caratterizzate da severa macroalbuminuria prospettando una nuova era nella prevenzione del danno d'organo.

In questa prospettiva, l'analisi prespecificata del tasso di variazione annuale del filtrato glomerulare (eGFR slopes) si rivela come uno strumento biostatistico e clinico di primario rilievo. Infatti, L'impiego dello *slope* dell'eGFR come parametro dinamico permette di intercettare il rallentamento della perdita funzionale renale anche nei cosiddetti "lenti progressori", nei quali l'incidenza di eventi renali gravi tradizionali richiederebbe decenni di osservazione per essere documentata.

Dal punto di vista fisiopatologico, il dimezzamento della velocità di decadimento renale nella fase cronica (chronic slope, $+1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{anno}$ di risparmio netto rispetto al placebo) testimonia come il ripristino del feedback tubulo-glomerulare e la conseguente attenuazione dell'iperfiltrazione glomerulare costituiscano il meccanismo effettore fondamentale della protezione nefronica. Di conseguenza, la corretta contestualizzazione della flessione acuta iniziale del filtrato (acute dip) garantisce la prosecuzione sicura della terapia a fronte di variazioni emodinamiche transitorie e privi di significato tossico.

Infine, l'eccellente profilo di tollerabilità, la riduzione degli episodi di danno renale acuto e la contrazione del tasso di ospedalizzazione globale consolidano la maneggevolezza e la sostenibilità di empagliflozin anche nelle fasi avanzate di insufficienza renale.

In conclusione, lo studio EMPA-KIDNEY e l'analisi delle eGFR slopes conferma gli SGLT2-inibitori come elementi fondamentali della nefroprotezione moderna (3; 8). Infatti, l'integrazione di empagliflozin nello schema terapeutico standard si è dimostrata in grado di modificare la storia naturale della malattia renale cronica garantendo un inizio tempestivo del trattamento, interpretando con rigore le variazioni di slope del filtrato ed estendendo l'indicazione ai pazienti a basso carico albuminurico. Queste misure cliniche e gestionali costituiscono oggi le premesse imprescindibili non solo per ridurre l'impatto epidemiologico della patologia, ma anche per differire di anni, o decenni, il ricorso alle terapie sostitutive della funzione renale (1; 2; 8; 10).

BIBLIOGRAFIA

1. *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Collaboration, GBD Chronic Kidney Disease. 10225, s.l. : The Lancet, 2020, Vol. 395, pp. 709–733. 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
2. *SGLT2 Inhibitors: The Statins of the 21st Century*. Braunwald, . 11, 2022, European Heart Journal, Vol. 43, pp. 1028–1030. 10.1093/eurheartj/ehab843.
3. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Group, KDIGO CKD Work. 4S, 2024, Kidney International, Vol. 105, pp. S117-S314. 10.1016/j.kint.2023.10.018.
4. *The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy*. Lewis, Edmund J., et al. 20, 1993, The New England Journal of Medicine, Vol. 329, pp. 1456-1462. 10.1056/NEJM199311113292004.
5. *Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials*. Group, Nuffield Department of Population Health Renal Studies and Consortium, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists'. 10365, 2022, The Lancet, Vol. 400, pp. 1788–1801. 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
6. *Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*. William G. Herrington, Gianluigi Savarese, Richard Haynes, et al. 8, 2021, European Journal of Heart Failure, Vol. 23, pp. 1260–1275. 10.1002/ejhf.2286.
7. *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. Perkovic, , et al. 24, s.l. : The New England Journal of Medicine, 2019, Vol. 380, pp. 2295-2306. 10.1056/NEJMoa1811744.
8. *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. EMPA-KIDNEY Collaborative Group (Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.). 2, 2023, The New England Journal of Medicine, Vol. 388, pp. 117–127. 10.1056/NEJMoa2204233.

9. *Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial.* EMPA-KIDNEY Collaborative Group (Judge PK, Staplin N, Haynes R, et al.). 1, 2024, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 12, pp. 51–60. 10.1016/S2213-8587(23)00322-4.
10. *Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial.* EMPA-KIDNEY Collaborative Group (Staplin N, Haynes R, Judge PK, et al.). 1, 2024, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 12, pp. 39–50. 10.1016/S2213-8587(23)00321-2.
11. Standring, Susan (Ed.). *Kidney and ureter.* [ed.] Elsevier. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. 2020, pp. 1240-1255.
12. Loscalzo, , et al. *Adaptation of the Kidney to Injury / Renal Physiology.* [ed.] McGraw-Hill. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. 2022, pp. 2285–2310.
13. *The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure.* Thomas, Mark C. and Cherney, David Z. I. 10, 2018, *Diabetologia*, Vol. 61, pp. 2098-2107. 10.1007/s00125-018-4669-0.
14. *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.* Levey, Andrew S., et al. 1, s.l. : Kidney International, 2011, Vol. 80, pp. 17-80. 10.1038/ki.2010.483.
15. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. 4, s.l. : Kidney International Supplements, 2012, Vol. 2, pp. 279-335. 2117-5225.
16. *Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008–12 National Health Examination Survey (traES).* De Nicola, , et al. 5, s.l. : *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015, Vol. 30, pp. 806–814. 10.1093/ndt/gfu383.

17. *Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease: A Cost-Effectiveness Analysis*. Cusick, Matthew M., et al. 6, s.l. : Annals of Internal Medicine, 2023, Vol. 176, pp. 788–797. 10.7326/M22-3228.
18. *The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology*. Brenner, Barry M., Lawler, Ellen V. and Mackenzie, Timothy S. 6, s.l. : Kidney International, 1996, Vol. 49, pp. 1774-1777. 10.1038/ki.1996.223.
19. *The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Group, The Diabetes Control and Complications Trial Research. 14, 1993, The New England Journal of Medicine, Vol. 329, pp. 977–986. 10.1056/NEJM199309303291401.
20. *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes*. Nissen, Steven E. and Wolski, . 24, 2007, The New England Journal of Medicine, Vol. 356, pp. 2457–2471. 10.1056/NEJMoa072761.
21. (FDA), US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes*. s.l. : US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2008. pp. 1–8.
22. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. Zinman, , et al. 22, 2015, The New England Journal of Medicine, Vol. 373, pp. 2117–2128. 10.1056/NEJMoa1504720.
23. *Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition*. DeFronzo, Ralph A., Norton, and Abdul-Ghani, . 1, 2017, Nature Reviews Nephrology, Vol. 13, pp. 11–26. 10.1038/nrneph.2016.170.
24. *Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Washburn, William N. and Poucher, Stephen M. 4, 2013, Expert Opinion on Investigational Drugs, Vol. 22, pp. 463–486. 10.1517/13543784.2013.774372.
25. *Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis*. Zaccardi, , et al. 8, 2016, Diabetes, Obesity and Metabolism, Vol. 18, pp. 783–794. 10.1111/dom.12670.

26. *Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro*. Cooper, , et al. 1-2, 2019, *Molecular and Cellular Biochemistry*, Vol. 459, pp. 121–130. 10.1007/s11010-019-03555-2.
27. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Plosker, Greg L. 17, 2012, *Drugs*, Vol. 72, pp. 2289–2312. 10.2165/11209910-000000000-00000.
28. *KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. Group, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work. 5S, 2022, *Kidney International*, Vol. 102, pp. S1–S127. 10.1016/j.kint.2022.06.008.
29. (EMA), European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics: Forxiga (dapagliflozin) and Jardiance (empagliflozin) EPAR updates for Chronic Kidney Disease*. s.l. : European Medicines Agency Official Publications, 2023. pp. 1–35. <https://www.ema.europa.eu/human-medicines/forxiga> / <https://www.ema.europa.eu/human-medicines/jardiance>.
30. *An acute fall in eGFR with SGLT2 inhibition is not associated with long-term renal function decline or adverse events*. Holtkamp, Frank A., et al. 4, 2017, *Kidney International*, Vol. 91, pp. 305–315. 10.1016/j.kint.2016.11.022.
31. *Safety and tolerability of SGLT2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: a collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials*. Staplin, , et al. 9, 2023, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 11, pp. 631–644. 10.1016/S2213-8587(23)00155-9.
32. *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. Neal, , et al. 7, 2017, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 377, pp. 644–657. 10.1056/NEJMoa1611925.
33. *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. Wiviott, Stephen D., et al. 4, 2019, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 380, pp. 347–357. 10.1056/NEJMoa1812389.
34. *Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS*

- CV trial*. Cherney, David Z.I., et al. 6, 2021, *Diabetologia*, Vol. 64, pp. 1256–1267. 10.1007/s00125-021-05407-5.
35. *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. McMurray, John J.V., et al. 21, 2019, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 381, pp. 1995–2008. 10.1056/NEJMoa1911303.
 36. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. Packer, , et al. 15, 2020, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 383, pp. 1413–1424. 10.1056/NEJMoa2022190.
 37. *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. Anker, Stefan D., et al. 16, 2021, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 385, pp. 1451–1461. 10.1056/NEJMoa2107038.
 38. *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. Solomon, Scott D., et al. 12, 2022, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 387, pp. 1089–1098. 10.1056/NEJMoa2206286.
 39. *SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials*. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez FA, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. 10354, 2022, *The Lancet* (o Lancet), Vol. 400, pp. 757–767. 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
 40. *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. Heerspink, Hiddo J.L., et al. 15, 2020, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 383, pp. 1436–1446. 10.1056/NEJMoa2024816.