

INIBITORI SGLT₂ E CHETO-ACIDOSI DIABETICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La cheto-acidosi diabetica (DKA) è una grave complicanza, a volte con pericolo di vita, dovuta a carenza insulinica, che si osserva tipicamente nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 (DM1), quasi mai nei pazienti con DM2.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) già dal luglio 2015 ha segnalato la possibilità di casi atipici di DKA a seguito dell'utilizzo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT₂i), la nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti di recente introdotta per il trattamento del DM2. Attualmente, i medicinali appartenenti a questa classe autorizzati nell'Unione Europea sono canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga) ed empagliflozin (Jardiance), anche in associazione con metformina (rispettivamente Vokanamet, Xigduo e Synjardy).

Nel maggio del 2015 la FDA emise un *alert* a seguito dell'osservazione di 20 casi di DKA rilevati dal sistema di sorveglianza della stessa FDA. Il mese successivo l'EMA iniziò una sua revisione, che portò all'identificazione di altri 101 casi. Il 9 luglio 2015 le aziende farmaceutiche AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim e Janssen-Cilag SpA, in accordo con EMA e AIFA, diffusero una nota informativa sulla **possibile associazione tra SGLT₂i e rischio di DKA**, sottolineando che la DKA si può **presentare in maniera atipica**, solo con un moderato aumento dei livelli ematici di glucosio. Il meccanismo sottostante l'associazione tra inibitore SGLT₂ e DKA non è noto. In circa metà dei casi la complicanza si è presentata durante i primi due mesi di terapia. Un terzo dei casi si è presentato durante l'utilizzo *off-label* in pazienti con DM1 (in associazione alla terapia insulinica). In alcuni casi, immediatamente prima o nel momento stesso in cui si è verificata DKA, i pazienti avevano manifestato disidratazione, scarsa assunzione di cibo, perdita di peso corporeo, infezioni, vomito, erano stati sottoposti a interventi chirurgici, era stata ridotta la dose di insulina o vi era uno scarso controllo glicemico.

Da allora, l'EMA ha continuato a esaminare questo aspetto. Qualche giorno fa il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha emanato le **raccomandazioni per minimizzare il rischio di DKA** in questi pazienti; tali raccomandazioni saranno poi trasmesse al Comitato per i Medicinali per Uso Umano, che adotterà un parere definitivo. In sintesi, poiché l'insorgenza di tale complicanza è del tutto atipica e può passare completamente inosservata all'inizio, i pazienti devono essere informati di **contattare al più presto il medico curante al comparire di sintomi** come rapida perdita di peso, nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione accelerata e profonda, confusione, inusuale sonnolenza e stanchezza, odore dolciastro dell'alito, sapore dolce o metallico in bocca o diverso odore di urine o sudore. D'altra parte, gli stessi medici devono **trattare con cautela i pazienti con fattori di rischio per DKA**, come bassa riserva insulinica, condizioni che limitano l'assunzione di cibo o possono portare a grave disidratazione, improvvisa riduzione di insulina o aumentata richiesta di insulina dovuta a malattia, chirurgia o abuso di alcol. Inoltre, è opportuno **interrompere l'assunzione di tali farmaci in pazienti ospedalizzati per procedure chirurgiche importanti o per gravi patologie**.

In conclusione, è importante **porre attenzione ai fattori di rischio per DKA e a istruire il paziente** per una precoce diagnosi. Le raccomandazioni del PRAC si concludono affermando che i benefici degli SGLT₂i continuano comunque a superare i loro rischi nel trattamento del DM2.

Bibliografia

1. EMA. Inibitori SGLT₂: raccomandazioni del PRAC per minimizzare il rischio di chetoacidosi diabetica. [EMA/100751/2016 \(12/2/2016\)](http://ema.europa.eu/ema/100751/2016/12/2/2016).



Vincenzo Novizio (enzo.novizio@libero.it) & Commissione Farmaci AME
Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandiffio@libero.it)
Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis,
Barbara Pirali, Agostino Specchio