

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Effetto degli SGLT2-i sull'ematocrito: “Trick or Treat”?

◆ Effect of SGLT2-i on hematocrit: “Trick or Treat”?

Andrea Sablone^{1,2,3}, Fabrizio Febo³,
Federica Carrieri^{1,2,3}

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi “G. d'Annunzio”, Chieti-Pescara; ²Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli Studi “G. d'Annunzio”, Chieti-Pescara; ³UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Pescara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503g>

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors (SGLT2i) are widely used for type 2 diabetes (T2D) due to their cardiovascular and renal benefits. This case series aims to highlight the diagnostic and therapeutic challenges related to SGLT2i-induced erythrocytosis. We retrospectively analyzed 53 T2D patients with this condition. Most cases were benign and self-limiting, with Hb/Hct normalization after drug discontinuation. No thrombotic events were observed. Clinical monitoring is warranted to avoid unnecessary discontinuations and optimize management.

KEYWORDS

Erythrocytosis, type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, real-world evidence.

INTRODUZIONE

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno acquisito un ruolo di rilievo nella gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) grazie a molteplici e documentati benefici. Oltre a migliorare il controllo glicemico, questi farmaci esercitano significativi effetti protettivi sul sistema cardiovascolare e renale, dimostrando di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e progressione della malattia renale cronica (1, 2).

Robuste evidenze accumulate negli ultimi anni hanno profondamente modificato le linee guida nazionali e internazionali, portando gli SGLT2i a essere raccomandati come terapia di prima linea nei pazienti con scompenso

cardiaco, malattia cardiovascolare accertata, malattia renale cronica (3) e in presenza di molteplici fattori di rischio (4, 5). Questi benefici, dimostratisi indipendenti dalla diagnosi di DMT2 (6-8), hanno condotto all'inclusione degli SGLT2i anche nelle linee guida di ambito nefrologico e cardiologico (9, 10), ampliandone l'utilizzo a popolazioni di pazienti sempre più estese e favorendo la prescrizione da parte di un numero crescente di specialisti.

In tale contesto, è essenziale sensibilizzare le categorie mediche meno avvezze all'impiego di questa classe di farmaci, in particolare riguardo ai possibili eventi avversi. Tra questi, si segnalano infezioni genitourinarie, ipotensione da diuresi osmotica e incremento del rischio di chetoacidosi diabetica (11, 12). Un effetto raro ma clinicamente rilevante, oggetto della presente discussione, è l'eritrocitosi, caratterizzata da un aumento anomalo della massa eritrocitaria con potenziale rischio trombotico (13). L'eritrocitosi è definita come un'espansione del compartimento eritroide, con incremento dei livelli di emoglobina (Hb) e/o ematocrito (Hct) oltre i valori di riferimento per età e sesso. L'eritrocitosi da SGLT2i rientra tra le forme secondarie acquisite (14) e, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è definita come un aumento reale della massa eritrocitaria (RCM) con Hb >16,5 g/dL e/o Hct >49% negli uomini e Hct >48% nelle donne (15).

I principali meccanismi fisiopatologici postulati includono:

1. Recupero della funzione renale e tubulo-interstiziale con aumento della produzione di eritropoietina (EPO): riduzione della glucotossicità e del consumo di ossigeno da parte della pompa Na⁺/K⁺ nelle cellule epiteliali dei tubuli renali prossimali (PTEC), meccanismo che allevia lo stress metabolico e migliora la condizione di ipossia, favorendo il rilascio di eritropoietina (EPO) da parte dei fibroblasti peritubulari (16).
2. Attivazione dei fattori inducibili dall'ipossia (HIF): stimolazione selettiva di HIF-2 α , che favorisce la trascrizione del gene EPO evitando gli effetti indesiderati associati a HIF-1 α e migliorando la sopravvivenza delle cellule progenitrici eritroidi (17).
3. Riduzione dei livelli di epcidina: maggiore biodisponibilità di ferro per l'eritropoiesi attraverso la riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo (18).
4. Miglior utilizzo del ferro: aumento della transferina e dell'espressione dei recettori transferrinici, con più efficiente captazione del ferro da parte dei precursori eritroidi (18).
5. Modulazione delle vie di segnalazione da deprivazione nutrizionale: attivazione di SIRT1 e HO-1, con miglioramento della funzione mitocondriale, riduzione dello stress ossidativo e aumento della disponibilità di ferro (17).
6. Attivazione di SIRT1 e autofagia: mantenimento dell'omeostasi cellulare e produzione di globuli rossi funzionali attraverso la rimozione di organelli danneggiati e la protezione dallo stress ossidativo (19).

È noto che l'aumento dell'ematocrito osservato con gli SGLT2i rappresenta uno dei meccanismi ipotizzati alla base dei loro effetti cardio- e nefroprotettivi (20). Tuttavia, risulta fondamentale approfondire questo fenomeno per identificare, tra i pazienti in trattamento con SGLT2i e con eritrocitosi, quali necessitino di un work-up diagnostico volto a escludere una policitemia vera e quali, invece, possano essere a maggior rischio trombotico, al fine di prevenire sospensioni farmacologiche non necessarie.

L'obiettivo del presente lavoro è sollevare una riflessione sulla frequenza del riscontro di eritrocitosi nei pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT2i e sulle attuali implicazioni diagnostico-terapeutiche in un contesto di reale pratica clinica.

MATERIALI E METODI

In questa *case series* sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente i dati clinici di pazienti seguiti presso la UOC di Endocrinologia e Metabolismo di Pescara che, nel periodo compreso tra gennaio 2024 e marzo 2025, hanno iniziato la terapia con SGLT2i e presentato almeno un riscontro di eritrocitosi.

I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi di DMT2, trattamento in corso con uno degli SGLT2i disponibili in commercio e presenza di almeno un valore di Hct $\geq 48\%$ per le donne e $\geq 49\%$ per gli uomini.

I dati clinici sono stati acquisiti mediante attenta consultazione della cartella clinica elettronica, attualmente in uso nella quasi totalità degli ambulatori di diabetologia in Italia (Metaclinic/METEDA, San Benedetto del Tronto, AP, Italia). Trattandosi di una osservazione retrospettiva, le scelte diagnostiche e terapeutiche descritte sono state effettuate secondo normale pratica clinica, in accordo con le linee guida vigenti, l'esperienza del centro e le esigenze cliniche individuali.

Sono state raccolte, al baseline, informazioni relative a sesso, età, caratteristiche antropometriche, tipo di diabete, durata della malattia, abitudine tabagica, presenza di complicanze macrovascolari (arteriopatia periferica, infarto miocardico acuto, ictus), anamnesi per patologie concomitanti quali malattia renale cronica, malattie ematologiche, splenomegalia, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) e uso di ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP), patologia neoplastica. Sono state inoltre registrate le terapie concomitanti, con particolare attenzione alla terapia diabetologica e ai farmaci potenzialmente in grado di influenzare l'ematocrito (diuretici, steroidi, testosterone, eritropoietina).

Sono stati raccolti parametri laboratoristici quali emoglobina glicata (HbA1c), glicemia, creatinina, ematocrito (Hct), emoglobina (Hb), globuli rossi (GR), volume corpuscolare medio (MCV), globuli bianchi (GB), piastrine (PLT) e lattato deidrogenasi (LDH). È stato inoltre valutato l'andamento temporale di Hct, Hb, creatinina e HbA1c: prima dell'inizio della terapia con SGLT2i, al momento del riscontro di eritrocitosi, dopo 1, 3, 6 e 12 mesi dal primo riscontro di valori di Hct $\geq 48\%$ nelle donne e ≥ 49 negli uomini, da 1 a 3 mesi dopo la sospensione del farmaco e, se applicabile, dopo lo switch a un altro SGLT2i.

Nel follow-up sono state raccolte anche informazioni relative alla gestione dell'eritrocitosi, comprendenti l'eventuale sospensione del farmaco, salassoterapia o switch a un altro SGLT2i.

La *case series* è stata condotta in conformità ai principi della Good Clinical Practice e alla Dichiarazione di Helsinki, e ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale.

Per la descrizione della popolazione in studio è stata utilizzata statistica descrittiva. Le variabili continue sono presentate come mediane e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono riportate come frequenze e percentuali. Non sono state eseguite analisi statistiche inferenziali.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra gennaio 2024 e marzo 2025, presso l'UOC di Endocrinologia e Metabolismo di Pesca-

ra, sono stati valutati 4.276 pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT2i. Tra questi, 200 (4,7%) presentavano almeno un valore di Hct compatibile con un quadro di eritrocitosi. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte in Tabella 1.

I dati preliminari, oggetto di questa *case series*, riguardano i primi 53 pazienti analizzati di cui 45 uomini (85,0%) e 8 donne (15,0%), con età mediana di 69 anni (IQR 62-77), indice di massa corporea (BMI) mediano pari a 28,7 kg/m² (IQR 24,8-33,0) e durata mediana della malattia di 9,6 anni (IQR 5,8-18,0).

Le principali comorbidità rilevate sono state: abitudine tabagica attiva o pregressa nel 22,6% dei pazienti; arteriopatia obliterante periferica (AOCP) in 20 soggetti (37,7%); sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) in 5 pazienti (9,4%), di cui 1 con forma lieve (1,9%), 2 moderata (3,8%) e 2 grave (3,8%), tutti in trattamento con CPAP; scompenso cardiaco in 13 pazienti (24,5%). La malattia renale cronica è

Tabella 1 ♦ Riassunto delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapie concomitanti al baseline. Riassunto delle strategie di gestione dell'eritrocitosi

Le variabili categoriche sono espresse come numeri (percentuali), le variabili continue come mediane (range interquartile).

Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea, BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva, OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno, CPAP: Pressione Positiva Continua delle Vie Aeree, GLP1-RA: agonisti del recettore del Glucagon Like Peptide 1, DPP4i: inibitori della dipeptidil dipeptidasi 4, SGLT2i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, JAK2: Janus Kinase 2.

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE N (%) O MEDIANA (IQR)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL BASELINE		
Genere, n	Uomo	45 (84.9%)
	Donna	8 (15.4%)
Età, anni		69 (62-77)
BMI, kg/m ²		28.7 (24.8-33.0)
Durata diabete, anni		9.6 (5.8-18.0)
Abitudine tabagica	Sì No Ex	6 (11.3%) 41 (77.4%) 6 (11.3%)
Arteriopatia periferica, n		20 (37.7%)
Infarto miocardico acuto, n		20 (37.7%)
Ictus, n		3 (5.7%)
Malattia renale cronica, n	G2 G3A G3B G4 G5	6 (11.3%) 6 (11.3%) 18 (34.0%) 4 (7.5%) 0

(segue)

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE N (%) O MEDIANA (IQR)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL BASELINE		
Malattia renale cronica, n	Macroalbuminuria No	2 (3.8%) 17 (32.1%)
Malattie ematologiche, n		1 (1.9%)
Splenomegalia, n		0
Scompenso cardiaco, n	NYHA1 NYHA2 NYHA3 NYHA4 No	3 (5.7%) 6 (11.3%) 3 (5.7%) 1 (1.9%) 40 (75.5%)
BPCO, n		0
OSAS, n	Lieve Moderato Grave No	1 (1.9%) 2 (3.8%) 2 (3.8%) 48 (90.6%)
Uso di CPAP, n		5 (9.4%)
Malattia neoplastica		7 (13.2%)
TERAPIE CONCOMITANTI		
Metformina, n		20 (37.7%)
GLP1-RA, n		23 (43.4%)
Pioglitazone, n		0
DPP4i, n		3 (5.7%)
Insulina basale, n		22 (41.5%)
Insulina rapida, n		15 (28.3%)
Tipo di SG LT 2i, n	Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ertugliflozin	21 (39.6%) 19 (35.8%) 8 (15.1%) 5 (9.4%)
Diuretici, n	Tiazidici Diuretici dell'ansa Risparmiatori di potassio No	6 (11.3%) 17 (32.1%) 1 (1.9%) 29 (54.7%)
Eritropoietina, n		0
Testosterone, n		0
Terapia corticosteroidica cronica		0
GESTIONE ERITROCITOSI		
Tempo di diagnosi eritrocitosi, mesi		11.2 (5.7-25.30)
Trattamento, n	Nulla Sospensione permanente Sospensione temporanea Sa lasso	43 (81.1%) 6 (11.3%) 2 (3.8%) 2 (3.8%)
Mutazioni gene JAK, n	Sì No Non valutata	0 16 (30.2%) 37 (69.8%)

risultata la comorbidità più frequente essendo presente in 36 pazienti (67,9%). Una percentuale ridotta, invece, aveva una diagnosi concomitante di malattia neoplastica e/o ematologica (rispettivamente 13,2% e 1,9%).

Nessun paziente era in trattamento con eritropoietina, testosterone o corticosteroidi, mentre 23 soggetti (45,3%) assumevano almeno una delle tre principali classi di diuretici.

Per quanto riguarda la distribuzione degli SGLT2i, dapagliflozin è risultato il più rappresentato (39,6%; n=21), seguito da empagliflozin (35,8%; n=19), canagliflozin (15,1%; n=8) ed ertugliflozin (9,4%; n=5). La terapia diabetologica concomitante comprendeva prevalentemente metformina (37,7%), agonisti del recettore del GLP-1 (43%) e insuline basali (41,5%) (Tabella 1).

Il tempo mediano intercorso tra l'inizio della terapia con SGLT2i e il primo riscontro di eritrocitosi è stato di 11 mesi (5,7-25,3). 16 pazienti (30,2%) hanno effettuato consulenza ematologica nel sospetto di policitemia vera su consiglio

del proprio medico di medicina generale, in nessuno dei casi è stata riscontrata mutazione del gene JAK2.

Dopo il riscontro di eritrocitosi, 8 pazienti (15,1%) hanno sospeso il trattamento, di cui 2 (3,8%) temporaneamente, con successivo tentativo di *switch* a un'altra molecola della stessa classe (entrambi dapagliflozin), con esiti contrastanti: in un caso l'Hct è migliorato, nell'altro è rimasto sostanzialmente stabile. 43 pazienti (81,1%) hanno proseguito la terapia senza modifiche; in 2 casi (3,8%) è stata eseguita salassoterapia senza però portare a remissione dell'eritrocitosi.

L'analisi dei parametri ematologici ha evidenziato un incremento progressivo di Hb e Hct dall'inizio della terapia fino al follow-up a 12 mesi: i valori di Hb sono passati da 15,5 g/dL (IQR 14,6-16,2) prima dell'inizio del trattamento a 17,0 g/dL (IQR 16,2-17,7) dopo un periodo di 12 mesi; similmente, l'Hct è incrementato da 46,0% (IQR 44,0-47,0) a 50,0% (IQR 48,0-52,5) a 12 mesi. Nei 6 pazienti che hanno sospeso il trattamento, Hb e Hct sono rientrati ad un

Figura 1 ♦ Follow-up dei parametri laboratoristici ematologici dopo il primo riscontro di eritrocitosi

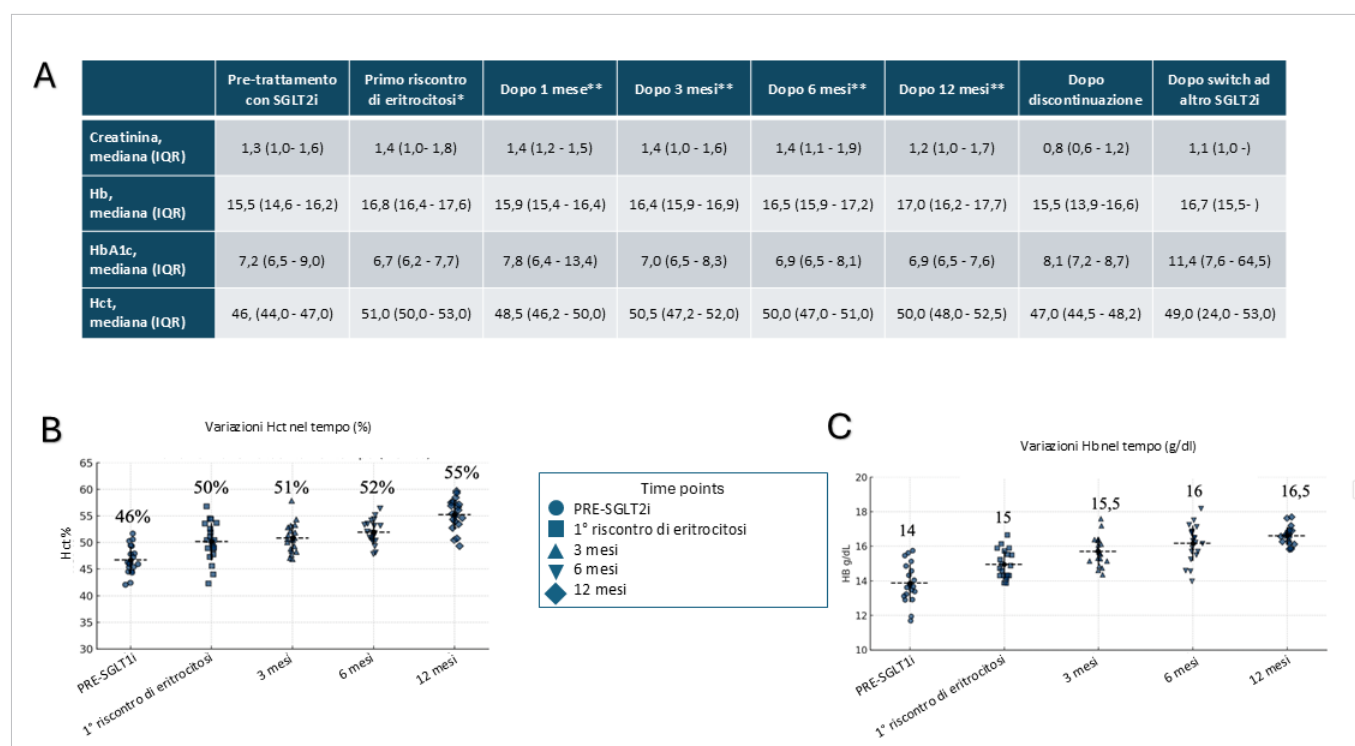


Figura 1A: principali variabili esaminate e andamento durante il follow-up.

Figura 1B: dettaglio sulle variazioni dell'ematocrito durante il follow-up.

Figura 1C: dettaglio sulle variazioni dell'emoglobina durante il follow-up.

*Il tempo mediano intercorso tra l'inizio della terapia con SGLT2i e il primo riscontro di eritrocitosi è stato di 11 mesi (5,7-25,3).

** Considerato follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo il primo riscontro di eritrocitosi.

Abbreviazioni: Hb: emoglobina, HbA1c: emoglobina glicata, Hct: ematocrito.

valore mediano nel range di normalità: Hb 15,5 g/dL (IQR 13,9-16,6), Hct 47,0% (IQR 44,5-48,2) (Fig. 1).

L'emoglobina glicata (HbA1c) ha mostrato un miglioramento nel corso della terapia (pre-SGLT2i 7,2% [IQR 6,5-9,0] vs 6,9% [IQR 6,5-7,6] a 12 mesi). Nei pazienti che hanno interrotto il trattamento si è osservato un peggioramento dei valori (8,1% [IQR 7,2-8,7]) (Fig.1).

La creatinina è rimasta sostanzialmente stabile durante il follow-up. La riduzione dei livelli di creatininemia osservata dopo la sospensione del farmaco potrebbe riflettere sia un effetto protettivo residuo degli SGLT2i sia un aumento della filtrazione glomerulare successivo alla loro interruzione (Fig. 1). Nessun paziente ha riportato nel follow-up un evento trombotico o cardiovascolare maggiore.

DISCUSSIONE

Nella presente *case series*, l'eritrocitosi indotta da SGLT2i emerge come un evento relativamente comune (~5% dei casi) e generalmente autolimitante alla sospensione del trattamento, confermando quanto atteso dalla letteratura (21, 22). Tuttavia, da questi dati di reale pratica clinica emerge come circa il 30% dei pazienti giunga a consulenza ematologica, su consiglio del proprio medico curante, prima di accedere ai Servizi di Diabetologia, con conseguente esecuzione di approfondimenti diagnostici non sempre necessari: in particolare, il 30% dei soggetti con primo riscontro di eritrocitosi, è stato sottoposto alla ricerca della mutazione di JAK2, l'11,3% ha interrotto in modo permanente la terapia con peggioramento del compenso glicemico, e il 3,8% del totale (2 casi su 53) è stato sottoposto a salassoterapia senza, tuttavia, ottenere un miglioramento del profilo ematologico.

Questi risultati si collocano in un contesto privo di linee guida ematologiche specifiche per la gestione dell'eritrocitosi secondaria a terapia farmacologica, lasciando l'inquadramento diagnostico e terapeutico alla discrezionalità del clinico di riferimento. In Italia, dove la prescrivibilità degli SGLT2i si è recentemente ampliata in maniera significativa, tale mancanza può tradursi in percorsi diagnostici e terapeutici talvolta non necessari e non supportati da estesa letteratura. Le uniche linee guida focalizzate sulla gestione dell'eritrocitosi sono state pubblicate dalla British Society of Haematology nel 2005 (23), successivamente aggiornate nel 2007 (24) con l'inclu-

sione del test per la mutazione JAK2, data la sua rilevanza nella diagnosi di policitemia vera, principale forma primaria di eritrocitosi. Le raccomandazioni prevedono un'anamnesi accurata, un esame obiettivo completo volto a indagare possibili comorbidità cardiache, polmonari e renali, l'esecuzione di emocromo con striscio periferico, il dosaggio dell'eritropoietina e l'analisi della mutazione JAK2 (23, 24). Più recentemente, le linee guida sono state ulteriormente aggiornate per includere indicazioni sulla gestione di diverse forme di eritrocitosi secondaria, tuttavia, non affrontano l'eritrocitosi indotta da farmaci (25).

Una meta-analisi pubblicata nel 2025 (22) ha preso in considerazione 45 studi che hanno indagato l'eritropoiesi indotta da farmaci con l'obiettivo di tirare le somme sulle attuali evidenze in merito alla diagnosi, il trattamento e possibili outcome clinici. Cinque di questi studi si sono focalizzati sull'utilizzo degli SGLT2i (22).

Quello che emerge è che si tratta di un evento avverso relativamente comune, con una frequenza variabile tra il 2,4% e il 22% a seconda della popolazione in studio, e generalmente autolimitante. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che proseguono la terapia con SGLT2i raggiungono un plateau nei livelli di Hb, mentre fino al 26% interrompono il trattamento mostrando un miglioramento o una risoluzione dell'eritrocitosi (26-28). Restano tuttavia incerte sia le modalità ottimali di gestione dell'eritrocitosi, sia le sue possibili implicazioni cliniche (22). Nello studio di Gangant et al, il 29% dei pazienti con eritrocitosi è stato sottoposto a salassoterapia, il 68% ha ricevuto terapia antiaggregante e il 16% terapia anticoagulante. Eventi trombotici si sono verificati nel 10% dei pazienti, senza che fosse evidenziata una correlazione con i livelli di Hb o Hct al momento dell'evento, né differenze significative tra i soggetti trattati con molecole antiaggreganti o anticoagulanti; al contrario, la frequenza risultava maggiore nei pazienti sottoposti a salassoterapia (26).

Un ulteriore aspetto da evidenziare è che, sebbene l'eritrocitosi sia tradizionalmente associata a un aumentato rischio trombotico, dato dall'incremento della viscosità ematica, nei pazienti trattati con SGLT2i tale associazione non sembra confermata (29). Nello studio di Wong et al (30) l'eritrocitosi indotta da SGLT2i non si correlava a un incremento del rischio cardiovascolare; anzi, si associava comunque a un rischio ridotto simile a quello osservato nei pazienti senza eritrocitosi. In particolare,

tra i soggetti che sviluppavano eritrocitosi durante la terapia, si osservava una significativa riduzione del rischio di scompenso cardiaco (tasso relativo di incidenza, IRR=0,38; $p=0,049$) rispetto a coloro che non sviluppano eritrocitosi. Tali risultati potrebbero riflettere un miglioramento dell'ossigenazione tissutale e una modulazione favorevole della funzione endoteliale, meccanismi che nel complesso contribuiscono a spiegare l'effetto favorevole sul rischio cardiovascolare nonostante l'aumento della viscosità ematica (30).

Inoltre, come riportato da Gordeuk et al, nella policitemia il rischio trombotico è molto elevato e ben documentato, e la riduzione dell'ematocrito al di sotto del 45% si associa a una significativa riduzione degli eventi trombotici (31). Al contrario, le eritrocitosi congenite o secondarie spesso non determinano un incremento rilevante del rischio trombotico, anche in presenza di valori di Hct elevati, e la flebotomia non sempre conferisce protezione (32). Quindi, l'Hct da solo non spiega tutto: il rischio trombotico varia notevolmente in base alla causa dell'eritrocitosi (31). Nella nostra *case series*, infatti, nessun paziente ha presentato eventi trombotici durante il periodo di follow-up nonostante i livelli di ematocrito elevati.

Un altro spunto di osservazione è relativo al possibile effetto dello switch tra le varie molecole. Non sono presenti in letteratura studi di confronto, tuttavia in una meta-analisi (33) che ha esaminato 22 paper ed ha coinvolto 14.000 pazienti con DMT2, sono stati confrontati gli effetti di SGLT2i (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) sull'Hb e sull'Hct. Il canagliflozin 100 mg ha avuto l'effetto maggiore sull'incremento dell'ematocrito, mentre canagliflozin 200 mg l'ha avuto sull'incremento dell'emoglobina, che potrebbe essere dovuto alla sua duplice inibizione di SGLT1 e SGLT2. L'inibizione del cotrasportatore SGLT1 nell'intestino potrebbe influenzare l'ambiente intestinale e la flora batterica, alterando l'assorbimento del ferro e i suoi livelli sistemici, con potenziale impatto su Hb ed Hct. Pertanto, considerare lo switch ad una molecola selettiva per SGLT2 potrebbe mitigare l'effetto sull'ematocrito anche se il reale beneficio clinico di questa possibile scelta resta ancora non noto.

Alla luce dei limiti delle attuali linee guida (23, 24, 34) e della mancanza di raccomandazioni specifiche condizionate sulla gestione dell'eritrocitosi secondaria a SGLT2i, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'eritrocitosi indotta da SGLT2i resta un tassello fon-

damentale per identificare i pazienti a rischio di sviluppare tale complicanza e definire adeguate strategie di monitoraggio. Alcune condizioni croniche risultano più frequentemente associate all'eritrocitosi, quali BPCO, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, OSAS e abitudine tabagica (35). Oltre a tali comorbidità, che emergono come predominanti all'interno della nostra popolazione, anche fattori predisponenti individuali e terapie concomitanti possono favorire l'insorgenza di eritrocitosi. In particolare, soggetti geneticamente predisposti a un'elevata produzione eritrocitaria possono sviluppare una risposta eritropoietica meno regolata in seguito all'inizio della terapia con SGLT2i o con testosterone. L'associazione tra SGLT2i e terapia sostitutiva con testosterone (TRT) determina un rischio significativamente più elevato di eritrocitosi rispetto ai due trattamenti somministrati singolarmente; tra le formulazioni di TRT, la somministrazione topica è risultata associata a un rischio maggiore rispetto a quella iniettabile (36). Pertanto, l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare un'eritrocitosi severa risulta fondamentale per una corretta personalizzazione della cura e del follow-up.

La meta-analisi di Liu et al conclude che è consigliabile monitorare i pazienti per l'eritrocitosi indotta da farmaci attraverso un emocromo completo dopo l'inizio del trattamento. La frequenza del monitoraggio successivo dovrebbe essere determinata in base al tipo di farmaco e alla relativa indicazione. Il ruolo del salasso o della terapia antiaggregante/anticoagulante rimane incerto e necessita di studi dedicati (22). In aggiunta, nei pazienti con eritrocitosi severa, la gestione clinica richiede un attento bilanciamento tra i benefici della terapia con SGLT2i e i potenziali rischi legati all'aumento della massa eritrocitaria, e tale valutazione dovrebbe necessariamente coinvolgere un team multidisciplinare comprendente internisti, diabetologi ed ematologi (22).

I principali limiti dello studio osservazionale riguardano la necessità di ampliare la dimensione del campione e di includere un gruppo di controllo, al fine di identificare fattori di rischio e potenziali marcatori predittivi.

CONCLUSIONI

Sulla base dei nostri risultati preliminari e delle evidenze disponibili in letteratura, l'aumento dell'ematocrito

associato all'impiego di SGLT2i non sembra configurarsi come un fattore di rischio clinico significativo, ma piuttosto come un effetto collaterale generalmente benigno, reversibile e potenzialmente correlato ai benefici emodinamici di questa classe farmacologica. In un contesto di reale pratica clinica, tuttavia, la rilevazione di valori di Hct compatibili con eritrocitosi rappresenta una sfida diagnostico-terapeutica che può tradursi in invii inappropriati a consulenze ematologiche o in sospensioni non necessarie del trattamento, con conseguente incremento dei costi sanitari e possibile perdita del beneficio cardio- e nefroprotettivo per il paziente.

Il monitoraggio clinico dovrebbe includere la valutazione dei fattori di rischio per eritrocitosi, della storia di eventi tromboembolici e dei valori basali di Hb ed Hct, affiancata da controlli periodici per l'identificazione precoce di eventuali alterazioni meritevoli di approfondimento (37). Restano tuttavia irrisolti alcuni aspetti gestionali: la definizione della soglia di sicurezza oltre la quale intervenire (con sospensione del farmaco e/o salassoterapia), l'opportunità di uno switch verso un'altra molecola della stessa classe e l'identificazione di parametri predittivi utili a stimare il rischio individuale di eritrocitosi già in fase di prescrizione.

Questi interrogativi sottolineano la necessità di ulteriori studi prospettici e di un approccio condiviso e multidisciplinare che coinvolga endocrinologi, cardiologi, nefrologi ed ematologi, al fine di uniformare la gestione clinica e ottimizzare i benefici terapeutici degli SGLT2i.

BIBLIOGRAFIA

- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(11):845-854.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*. 2021; 372.
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2 - aggiornata a dicembre 2022.
9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48:S181-206.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec 1; 65(12):1925-1966.
- Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Cher-tow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8; 383(15):1436-1446.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19; 144(16):1284-1294.
- Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023 Jan 12; 388(2): 117-127. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204233>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14; 44(39):4043-4140.
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov 1; 102(5):S1-127.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(24):2295-2306.
- Gupta R, Gupta A, Shrikhande M, Tyagi K, Ghosh A, Misra A. Marked erythrocytosis during treatment with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors-report of two cases. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162:108127.
- Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol. 192, *CMAJ*. 2020.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health

- Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127, Blood. 2016.
16. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016; 8(12):844-847.
 17. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Vol. 44, *European Heart Journal*. 2023.
 18. Chanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105(4):dgaa057.
 19. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: Identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. Vol. 117, *Cardiovascular Research*. 2021.
 20. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. Vol. 139, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. pp. 1985-1987.
 21. Wong CKH, Lau KTK, Tang EHM, Lee CH, Lee CYY, Woo YC, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, interaction with metformin and role of erythrocytosis: a self-controlled case series study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1; 21(1):92.
 22. Liu J, Chin-Yee B, Ho J, Lazo-Langner A, Chin-Yee IH, Iansavitchene A, et al. Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. *Blood Adv*. 2025 May 13; 9(9):2108-2118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39913688/>
 23. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005 Jul 1; 130(2):174-195. Available from: /doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
 24. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007 Sep 1; 138(6):821-822. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06741.x.
 25. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019; 184(2):161-175.
 26. Gangat N, Abdallah M, Szuber N, Saliba A, Alkhateeb H, Al-Kali A, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and JAK2 unmutated erythrocytosis in 100 consecutive cases. *Am J Hematol*. 2023 Jul 1; 98(7):E165-7.
 27. Chin-Yee B, Matyashin M, Cheong I, Bhai P, Lazo-Langner A, Almanaseer A, et al. Secondary causes of elevated hemoglobin in patients undergoing molecular testing for suspected polycythemia vera in southwestern Ontario: a chart review. *Canadian Medical Association Open Access Journal*. 2022 Oct 1; 10(4):E988-92. <https://www.cmajopen.ca/content/10/4/E988>.
 28. Gill M, Leung M, Luo CY, Cheung C, Beauchesne A, Chang D, et al. Erythrocytosis and thrombotic events in kidney transplant recipients prescribed a sodium glucose cotransport-2 inhibitor. *Clin Transplant*. 2023 Aug 1; 37(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170711/>.
 29. Liu J, Chin-Yee B, Ho J, Lazo-Langner A, Chin-Yee IH, Iansavitchene A, et al. Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. Vol. 9, *Blood Advances*. American Society of Hematology, pp. 2108-2118, 2025.
 30. Wong CKH, Lau KTK, Tang EHM, Lee CH, Lee CYY, Woo YC, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, interaction with metformin and role of erythrocytosis: a self-controlled case series study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1; 21(1):92.
 31. Gordeuk VR, Key NS, Prchal JT. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *Haematologica*. 2019 Mar 31; 104(4):653-658.
 32. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2023 Jun 1; 98(6):965-981.
 33. Luo Y, Bai R, Zhang W, Qin G. Selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the improvement of hemoglobin and hematocrit in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Vol. 15, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024.
 34. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2019 Jan 1; 184(2):161-175. doi: 10.1111/bjh.15647.
 35. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol.

- 192, CMAJ. Canadian Medical Association, pp. E913-8, 2020.
36. Gosmanov AR, Gemoets DE, Schumacher KA. Increased risk of erythrocytosis in men with type 2 diabetes treated with combined sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and testosterone replacement therapy. *J Endocrinol Invest.* 2024 Oct 1; 47(10):2615-2621.
37. Heyman SN, Khamaisi M, Rosenberger C, Szalat A, Abassi Z. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *J Clin Med Res.* 2017; 9(2):176-177.