

L'innovazione degli inibitori dei trasportatori renali sodio-glucosio: Focus su Dapagliflozin

Claudio Lambiase

*Centro Diabetologico ASL Salerno DS 67
Mercato S. Severino, Salerno*

Parole chiave

SGLT2i

Dapagliflozin

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia cronica caratterizzata da aumento dei livelli circolanti di glucosio. La sua storia naturale vede una fase iniziale di insulino-resistenza (IR), indotta da fattori genetici e ambientali, in cui, nonostante una funzione β -cellulare già in parte compromessa, si assiste a un compensatorio aumento dei livelli di insulina circolanti. Con il progredire della malattia, la funzione β -cellulare tende a deteriorarsi sempre più, causando la comparsa di franca iperglicemia. S'innesta quindi un meccanismo di glucotossicità, in cui la riduzione di secrezione insulinica e l'aumento della IR vengono sostenute dallo stato di iperglicemia cronica ¹.

Il controllo glicemico ottimale nei pazienti con diabete mellito è molto importante per minimizzare il rischio di complicanze micro vascolari e macrovascolari. Il diabete è associato a un sostanziale aumento del rischio cardiovascolare, per contrastare il quale viene molto enfatizzato un approccio multifattoriale che vada al di là del solo controllo della glicemia ma consideri anche altri parametri, quali il peso, la pressione arteriosa, la dislipidemia. Una lezione che abbiamo imparato dai risultati dei trials di trattamento intensivo nel diabete è l'importanza di ridurre la glicemia in maniera sicura, mantenendo al minimo il rischio di eventi ipoglicemici e tutto ciò viene chiaramente espresso dai recenti indirizzi terapeutici ².

La terapia del DMT2 ha avuto negli ultimi dieci anni un'impennata di conoscenze importanti che ha consentito al diabetologo di migliorare il suo approccio alla malattia diabetica e questa rivoluzione appare come la migliore risposta a molte delle suddette problematiche presenti nella patologia diabetica.

In quest'ottica si pone la recente introduzione di farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2i) a livello renale. Gli SGLT2i agiscono a livello del tubulo contorto prossimale del rene, dove bloccano il riassorbimento del glucosio e del sodio e permettono un'eliminazione del glucosio per via urinaria. Essi incrementano l'escrezione renale di glucosio, quindi, in maniera insulino-indipendente e, pertanto questi farmaci hanno un meccanismo d'azione complementare ad altri farmaci antidiabetici (Fig. 1).

Nell'uso clinico si apprezza un'azione molto rapida di riduzione della glicemia, ma nullo rischio ipoglicemico intrinseco e recenti evidenze condotte dal gruppo del professor Ralph De Fronzo ³ (Fig. 2) hanno evidenziato che il capostipite di queste molecole, il dapagliflozin, riducendo la glicemia, migliora la funzione beta cellulare dopo sole 2 settimane di tratta-

Indirizzo per la corrispondenza

CLAUDIO LAMBIASE
clalamb@libero.it



mento. Questa innovazione focalizza il rene come importante attore nella fisiopatologia del diabete. Infatti a livello renale il meccanismo di riassorbimento del glucosio risulta aumentato nei soggetti diabetici e inducendo glicosuria è teoricamente possibile sulla base di queste evidenze anche impattare sul decorso della malattia diabetica.

Gli SGLT2i attualmente disponibili sono:

- dapagliflozin: Forxiga®: 10 mg
- canagliflozin: Invokana®: 100 mg e 300 mg
- empagliflozin: Jardiance®: 10 mg e 25 mg

Essi si differenziano, come descrivono le loro schede tecniche, per la selettività SGLT2 vs SGLT1: Forxiga® > 1400 volte, Invokana®: non descritto in RCP, Jardiance® 5000 volte. La selettività è considerata un fattore importante in quanto l'SGLT2 è pressoché esclusivamente espresso a livello renale mentre l'SGLT1 è anche espresso in maniera importante a livello intestinale e la sua inattivazione potrebbe indurre malassorbimento di glucosio e galattosio.

Tutti questi farmaci vengono assunti una volta al giorno e, pur essendo approvati per uso sia in monoterapia sia in varie combinazioni con altri ipoglicemizzanti, sono in realtà rimborsate in Italia solo in monoterapia, in combinazione con metformina, e in combinazione con insulina con o senza metformina.

L'efficacia degli SGLT2i dipende da una funzionalità renale adeguata, e, pertanto, la soglia di inizio della terapia è un eGFR > 60 mL/min/1,73m². Questi farmaci hanno invece un'efficacia direttamente legata ai livelli di HbA_{1c} di parten-

za che arriva anche oltre il punto percentuale di riduzione, superando quella ben nota regola per cui i farmaci ipoglicemizzanti orali finora noti, nei trial registrativi non arrivavano mai a superare la riduzione di 0,8% di punti percentuali di emoglobina glicata. L'effetto è duraturo, come dimostrano i dati per il dapagliflozin su efficacia su glicemia, peso e pressione arteriosa in uno studio pubblicato che è stato condotto fino a 4 anni ⁴.

A causa del loro effetto, poiché con gli SGLT2i si determina glicosuria associata a una diuresi osmotica, è possibile avere infezioni genitali e del tratto urinario e vaginiti nelle donne e va consigliata al paziente una corretta idratazione e di monitorare possibili interazioni con farmaci anti-ipertensivi e diuretici, specialmente i diuretici dell'ansa.

Lo studio EMPA-REG recentemente presentato al congresso dell' *European Association for the Study of Diabetes* a Stoccolma e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ⁵, ha valutato l'utilizzo di un inibitore degli SGLT2, l'empagliflozin a dosaggi di 10-25 mg verso placebo, in 7020 pazienti diabetici tipo 2 con elevato rischio di eventi cardiovascolari per un periodo di osservazione di 3,1 anni. Empagliflozin ha ridotto il rischio di un endpoint composito a 3 componenti (morte cardiovascolare, infarto e stroke non fatali) o 3-point MACE del 14%, ha mostrato riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%.

Il dato ha sorpreso la comunità scientifica ma non era del tutto inatteso, alla luce delle evidenze finora accumulate su altri SGLT2i e rischio cardiovascolare.

Di particolare interesse a riguardo uno studio pubblicato di recente su *Diabetes Care*, in cui si è valutata efficacia e sicurezza nel lungo termine di dapagliflozin in pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare ⁶.

In questo studio internazionale multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, un totale di 922 pazienti diabetici tipo 2 con preesistente malattia cardiovascolare e una storia di ipertensione in trattamento, sono stati arruolati e randomizzati 1 : 1 al trattamento con dapagliflozin 10 mg (n = 455) una volta al giorno o al trattamento con placebo (n = 459) per 24 settimane e con un periodo di estensione di altre 28 settimane. Per i pazienti che erano in trattamento con insulina, la dose di insulina è stata ridotta del 25% al momento della randomizzazione. Molteplici fattori sono stati usati per stratificare i pazienti; essi includevano età (65 anni), uso di insulina alla randomizzazione (no o sì), e il tempo intercorso dal più recente evento cardiovascolare qualificante (> 1 o ≤ 1 anno).

Più del 40% dei pazienti in entrambi i gruppi avevano più di 65 anni di età. Gli endpoint primari che sono stati valutati includevano diminuzione assoluta dal livello di HbA_{1c} al basale, percentuale di pazienti con una riduzione combinata di HbA_{1c} di 0,5% o più (5,5 mmol/mol), con riduzione di peso corporeo pari o superiore al 3%, e di pressione arteriosa sistolica di 3 mmHg o più.

A 24 settimane, rispetto al placebo, che ha avuto un leggero aumento di HbA_{1c} rispetto al valore basale (0,08% [2,8 mmol/mol]), dapagliflozin ha ridotto il livello di HbA_{1c} di -0,38% [-4,8 mmol/mol] rispetto al basale (8,18%). Più pazienti nel gruppo dapagliflozin vedevano soddisfatte le tre condizioni dell'endpoint composito rispetto al placebo (11,7% vs 0,9%, rispettivamente, dato statisticamente significativo). Le modifiche si sono confermate oltre le 52 settimane. Risultati simili sono stati osservati in entrambi i gruppi per categorie di età. I tassi simili di eventi avversi gravi, ipoglicemia, infezioni delle vie urinarie, e disturbi cardiaci sono stati osservati in entrambi i gruppi.

In conclusione, in questo studio rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto significativamente HbA_{1c}, il peso corporeo, pressione arteriosa sistolica, senza compromettere la sicurezza cardiovascolare. Questi dati indicano che il profilo di sicurezza del dapagliflozin lo rende adatto per l'uso in una popolazione di pazienti con DMT2 in fase avanzata di malattia, con comprovata malattia cardiovascolare, e ipertensione, e, come tale, fornisce significativamente nuove informazioni cliniche su questa classe di farmaci.

In una precedente analisi aggregata su oltre 9000 pazienti diabetici tipo 2 da studi condotti con dapagliflozin (con dati fino a 4 anni), suggerisce che il dapagliflozin non aumenta il rischio cardiovascolare in termini di MACE (morte cardiovascolare, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo ⁷. Buone notizie arrivano anche dal recente meeting annuale della Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) te-

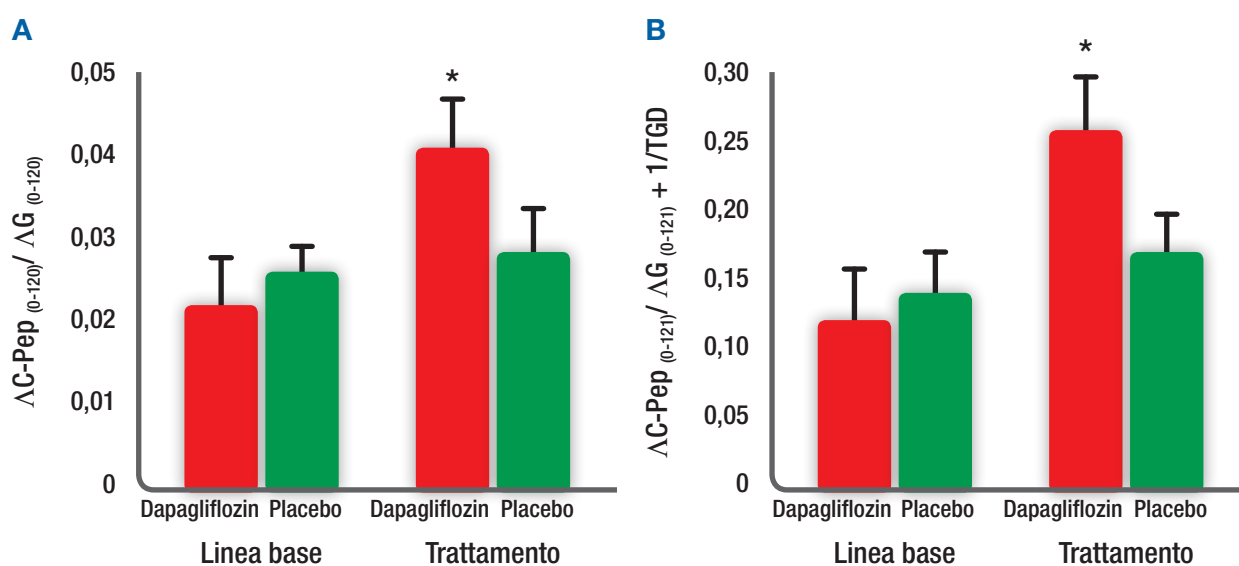


Figura 2.

nutosi a Stoccolma, dove sono stati mostrati i dati di una post-hoc analisi ⁸ di una maggiore riduzione di HbA_{1c} e pressione arteriosa sistolica (SBP) in pazienti con DMT2 e ipertensione con dapagliflozin, 5 e 10 mg/die rispetto al placebo. I pazienti analizzati avevano ipertensione stabile, vari livelli di albuminuria al basale ed erano trattati con ACE-inibitori o ARB e avevano ricevuto dapagliflozin 5 mg (n = 85), 10 mg (n = 165) o placebo (PBO; n = 185) per 12 settimane. L'effetto del trattamento con dapagliflozin su albuminuria e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) a 12 settimane ha prodotto una maggiore riduzione dell'albuminuria rispetto al placebo, nonostante una leggera ma reversibile diminuzione di eGFR.

L'analisi secondaria di questi dati ha dimostrato che l'effetto del trattamento con dapagliflozin sull'albuminuria sembra essere indipendente delle variazioni di HbA_{1c}, pressione arteriosa sistolica ed eGFR, marcatori di rischio cardiovascolare e renale. Questo risultato si è ottenuto in aggiunta alla terapia antipertensiva in corso con un ACE-inibitore o un sartano, che è considerato lo standard di cura per le persone diabetiche ipertese.

Molti meccanismi pleiotropici sono stati indicati per avanzare ipotesi meccanicistiche sul potenziale effetto cardiovascolare degli SGLT2i ⁹.

Per valutare l'impatto di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari è attualmente in corso lo Studio DECLARE – *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 58 e valuterà in maniera prospettica la capacità di dapagliflozin di ridurre il rischio cardiovascolare anche in prevenzione primaria (pazienti con multipli fattori di rischio) oltre che in prevenzione secondaria (pazienti con malattia cardiovascolare documentata) ¹⁰.

Conclusione

Gli SGLT-2i sono farmaci che sia in monoterapia che in associazione a terapia con metformina o con metformina e insulina o con sola insulina nei vari schemi terapeutici (basal, bolus o basal-bolus), anche in soggetti anziani, anche con T2DM avanzato e anche con comorbidità cardiovascolare preesistente, ma con almeno un GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², migliorano il controllo glicemico senza un aumento del rischio ipoglicemico, promuovono

la perdita di peso e il controllo della pressione arteriosa e risultano ben tollerati.

Il futuro di questi nuovi farmaci nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico è ancora tutta da scrivere.

Bibliografia

- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Glucose toxicity*. *Diabetes Care* 1990;13:610-30.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;jc20143472.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. *Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension*. *Diabetes Care* 2015;38:1218-27.
- Sonesson C, Frederich R, Johansson P, et al. *Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk [Abstract nop. P6094]*. *Eur Heart J* 2014;35:1072.
- Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypertensive diabetic patients [Poster 1176-P]*. *Diabetes* 2015;64:A303.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 Inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing trials*. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100. doi:10.1177/1479164114559852.
- DECLARE-TIMI58 study; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>.