

Per i pazienti in trattamento con le Glinidi/Sulfaniluree, quale Ipoglicemizzante per lo Switch Terapeutico?

La recente introduzione di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti ha ampliato la possibilità di portare a target i pazienti diabetici in sicurezza, grazie anche a una significativa minore incidenza di effetti indesiderati e di rischio ipoglicemico¹. Questa situazione pone i diabetologi di fronte a un quesito critico che è di natura etica, scientifica e di appropriatezza prescrittiva e cioè scegliere se continuare a far assumere ai propri assistiti le glinidi/sulfaniluree, soprattutto quelle di vecchia generazione e ciò anche in presenza di un accettabile compenso glicemico, oppure effettuare il loro switch terapeutico in favore delle nuove classi di farmaci con profilo di sicurezza più elevata. E, se si optasse per la seconda ipotesi, quale classe dei nuovi ipoglicemizzanti sarebbe quella più indicata per sfruttarne al massimo le potenzialità?

Le sulfaniluree (SU), introdotte in commercio negli anni '50, esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente, attraverso il legame ai recettori SUR1 associati ai canali K⁺ ATP-dipendente (KATP), nella membrana delle cellule β del pancreas. Il trattamento con SU si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale e limitata persistenza di efficacia. Numerosi studi osservazionali e meta-analisi suggeriscono che le SU aumentano il rischio di mortalità cardiovascolare (CV) e risulta ben dimostrato un aumento della mortalità per tutte le cause nei soggetti che assumono tale trattamento. Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide, che presenta una minore selettività per i recettori pancreatici, rispetto alle altre molecole della classe e in particolare alla gliclazide².

Analoghe considerazioni possono essere estese anche alla repaglinide perché, pur avendo una struttura molecolare diversa, si lega agli stessi recettori delle sulfaniluree, sia a livello delle beta-cellule pancreatiche che a livello extrapancreatico e la stessa scheda tecnica di repaglinide richiama la possibilità di un aumentato rischio CV durante l'uso di questo farmaco. Inoltre, contrariamente alla diffusa convinzione che la sua più breve emivita sia più maneggevole nel soggetto anziano, la scheda tecnica richiama il fatto che non ci sono studi nei soggetti di età superiore a 75 anni e che in tali soggetti non è raccomandata, così come non è raccomandata nei soggetti con insufficienza renale severa.

I vecchi secretagoghi presentano, peraltro, una significativa interazione con numerose altre molecole che ne limitano ancor più l'utilizzo, a differenza degli ipoglicemizzanti orali di più recente introduzione.

A dispetto di tali considerazioni, in Italia, l'utilizzo delle SU/glinidi è ancora ampiamente diffusa. Gli Annali AMD 2012 rilevano che l'utilizzo delle SU, dal 2004 al 2011, è rimasto stabile con una percentuale di circa il 35% dei

Giuseppe Memoli

Centro Antidiabete "San Luca" Ariano Irpino (AV)

Parole chiave

Glinidi
Sulfaniluree
Switch Terapeutico

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE MEMOLI
memolig@libero.it

soggetti trattati con tale molecole e per la repaglinide, si è addirittura registrato un incremento di utilizzo fino a circa l'8,5% dei pazienti trattati negli ambulatori di diabetologia e, cosa più preoccupante, circa il 50% dei pazienti di età superiore a 75 anni risulta in trattamento con tali farmaci, da soli o in associazione³. Analoghi dati si evidenziano nel Rapporto ARNO Diabete 2015⁴ che, relativamente all'impiego diffuso di SU e repaglinide, invita a un "approfondita riflessione".

Stante queste premesse, quale tipologia di paziente in trattamento con SU/glinide (da sole o in associazione) sarebbe eleggibile per lo switch terapeutico in favore di altre molecole? E quale molecola sarebbe più indicata? La risposta al primo quesito è abbastanza semplice: si tratterebbe di pazienti non a target glicemico (anche se questo non è un criterio assoluto), in età avanzata, con profilo cardiometabolico a rischio (sovrappeso/obeso, iperteso, dislipidemico) e/o con pregressi eventi CV. Si converrà che questo profilo corrisponde alla maggioranza dei nostri pazienti diabetici. Anche il profilo di rischio ipoglicemico del paziente andrebbe opportunamente valutato. Inoltre, sono da considerare le funzioni renale ed epatica ed eventuali comorbidità e tutto va contestualizzato nella complessità della gestione personalizzata della terapia, in maniera appropriata e caso per caso.

Gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) o gliflozine sono una classe di farmaci di recente sviluppo che inibendo il cotrasportatore sodio-

glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto renale, determinano un blocco del riassorbimento del glucosio e del sodio e quindi un'eliminazione di glucosio attraverso le urine con un meccanismo glucosio dipendente. Il trattamento con SGLT2i non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a SU e/o a insulina. Il meccanismo d'azione è indipendente dalla funzionalità beta-cellulare, pertanto tali farmaci garantiscono efficacia in tutto l'arco temporale della malattia diabetica, spendibile anche in pazienti con lunga storia di trattamento con SU.

L'efficacia degli SGLT2i dipende dalla funzione renale e, pertanto, il loro uso non è raccomandato in pazienti con filtrato renale ridotto (GFR < 60 ml/min). Negli anziani, soprattutto se in trattamento con diuretici, essendo a rischio più elevato di deplezione di volume, gli SGLT2i dovrebbero essere usati con cautela.

L'utilizzo di questi farmaci determina un aumento di incidenza di infezioni urinarie e soprattutto genitali, per cui il paziente va istruito a condizioni igieniche appropriate e di recente le agenzie regolatorie del farmaco e la comunità scientifica hanno attenzionato una possibile associazione di casi di chetoacidosi in alcune particolari condizioni predisponenti.

Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli SGLT2i hanno efficacia sulla HbA_{1c} uguale o superiore alle SU, nel caso del dapagliflozin, il capostipite di questa classe di farmaci, con un'efficacia sostenuta nel tempo fino a 4 anni^{5,6}.

Tabella I. MACE e ulteriori eventi CV in pazienti con una storia di malattie CV (da Sonesson et al, 2016, mod.)⁹.

Evento	Pazienti con eventi				A favore di DAPA ← • → Controllo	HR (95% CI)
	DAPA N=1856	Tasso di eventi/ 100 p-y	CTRL N=1358	Tasso di eventi/ 100 p-y		
MACE in pazienti con una storia di CVD	50/1799	2,21	45/1325	2,76		0,80 (0,53, 1,22)
Morte CV	15/1632	0,74	13/1213	0,85		0,79 (0,37, 1,69)
MI	18/1677	0,82	22/1246	1,39		0,58 (0,30, 1,11)
Ictus	18/1388	0,95	14/1130	0,96		1,01 (0,49, 2,07)
UA	18/1559	0,87	16/1187	1,06		0,88 (0,44, 1,77)
Rivascolarizzazione coronarica non pianificata	43/1704	1,96	42/1254	2,67		0,80 (0,51, 1,23)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	10/1485	0,51	14/1172	0,94		0,37 (0,16, 0,89)

N: numero di pazienti del gruppo trattato; MACE: maggiore evento cardiovascolare avverso; CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; DAPA: dapagliflozin; p-y: anni paziente; CTRL: controllo; HR: rapporto di hazard; CI: intervallo di confidenza; MI: infarto del miocardio; UA: angina instabile.

* Le stime non hanno mostrato un aumento del rischio di eventi CV nei pazienti con una storia di CVD.

La riduzione di HbA_{1c}, pressione arteriosa e peso corporei ottenuti con dapagliflozin nei RCT trovano conferma nei dati “real life”⁷ d’oltralpe che vantano un’esperienza più lunga nell’uso di questo farmaco, il primo SGLT2i approvato a livello europeo. Il primo studio di outcome CV con SGLT2i, lo studio EMPAREG OUTCOME, con empagliflozin condotto in pazienti con pregressi eventi CV, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi CV maggiori, una riduzione del 38% della mortalità CV e del 32% della mortalità totale⁸. Una recente meta-analisi ha valutato 21 RCT in fase 2b/3, per un totale di 5936 pazienti trattati con dapagliflozin, affermandone il profilo di sicurezza CV in termini di MACE (morte

CV, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo⁹.

Considerando gli effetti positivi del dapagliflozin su numerosi fattori di rischio CV (pressione arteriosa, peso corporeo, grasso viscerale, albuminuria e ac. urico) e il pressoché nullo rischio di ipoglicemia associato, sono attesi i risultati dello studio DECLARE disegnato per stabilire il ruolo del dapagliflozin anche in prevenzione primaria, che equivale a dire, la quasi totalità dei nostri pazienti diabetici¹⁰.

Viene qui di seguito riportato l’esperienza personale di “switch” terapeutico in favore di dapagliflozin in pazienti che assumevano SU o repaglinide, da sole o in varie associazioni.

Caso n. 1. Paziente di 55 anni, maschio, diabetico da 4 anni, multipli fattori di rischio CV (familiarità, ipertensione art. ipercolesterolemia) in trattamento con metformina/glibenclamide 400 mg/2,5 mg 1 cpr a pranzo e mezza cpr a cena, che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (5 mesi)	T2 (9 mesi)	T3 (12 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	35,9	30,5	29,4	29,9
CV (circonferenza vita) cm	117	106	103	106
Glicemia a digiuno mg/dl	132	87	92	91
HbA _{1c} %	6,1%	5,6%	5,6%	5,5%
Pressione arteriosa mmHg	140/95	110/70	110/70	120/80
GFR MDRD (1,73/ml/min)	84	77	101	103

Commento: il paziente era apparentemente a target anche se il valore così basso di HbA_{1c} faceva sospettare episodi ipoglicemici. Il risultato a un anno è un persistente ottimo compenso glicemico, riduzione del peso di oltre 15 kg e riduzione della posologia dell’antipertensivo che stava assumendo.

GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 2. Paziente di 67 anni, femmina, diabetica da 15 anni, (ipertensione art., ipercolesterolemia, fumo) in trattamento con glibenclamide 5 mg a pranzo e 2,5 mg a cena con referenza di frequenti ipoglicemie nel tardo pomeriggio, (intollerante alla metformina e anche al vildagliptin, che era stato prescritto al posto della glibenclamide), sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (3 mesi)	T2 (7 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	30,5	29	28,5
CV (circonferenza vita) cm	107	104	102
Glicemia a digiuno mg/dl	145	151	123
HbA _{1c} %	6,7%	7,1%	6,8%
Pressione arteriosa mmHg	140/70	130/70	130/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	98	105	100

Commento: mantenimento del target dell’HbA_{1c} che non si discosta da quello ottenuto con la precedente terapia, ma senza alcun episodio ipoglicemico e con riduzione del peso. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 3. Paziente di 69 anni, femmina, diabetica da 29 anni, multipli fattori di rischio CV (familiarità, ipertensione art. ipercolesterolemia, iperuricemia, obesità) in trattamento con repaglinide 2 mg + metformina 850 mg ai 3 pasti principali + insulina degludec 20 UI/sc/die che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 850 mg ai 3 pasti principali, lasciando invariata la dose di insulina degludec.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (7 mesi)	T3 (9 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	32,9	30,8	31,5	30,8
CV (circonferenza vita) cm	119	115	112	113
Glicemia a digiuno mg/dl	188	97	103	109
HbA _{1c} %	8,4%	7,7%	7,9%	7,8%
Pressione arteriosa mmHg	130/70	110/60	110/60	140/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	97	112	124	101

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 0,6% che però non è sufficiente per il raggiungimento del target; (dal profilo glicemico domiciliare si rileva iperglicemia post cena), riduzione del peso di circa 5 kg e della CV. Episodi di infezione genitale di grado lieve prontamente risolti con terapia topica.

GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 4. Paziente di 64 anni, maschio, diabetico da 14 anni, multipli fattori di rischio CV (ipertensione art. ipercolesterolemia, fumo), muratore, in trattamento con metformina 500 mg/glibenclamide 5 mg a pranzo e cena + insulina degludec 30 UI/sc/die, che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena, lasciando invariata la dose di insulina degludec.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (8 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	30,7	30,9	30,1
CV (circonferenza vita) cm	111	107	108
Glicemia a digiuno mg/dl	188	97	103
HbA _{1c} %	8,8%	7,6%	7,3%
Pressione arteriosa mmHg	140/90	120/60	120/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	73	146	107

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 1,5% che si avvicina al target; riduzione del peso di circa 1,5 kg. Non ipoglicemie. Durante il follow è stato necessario aumentare la dose di insulina degludec. Nessun effetto collaterale e buona soddisfazione al trattamento. Da segnalare il miglioramento della funzione renale e la riduzione dei valori pressori. Migliorata la cenestesi. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 5. Paziente di 69 anni, femmina, diabetica da 18 anni, ipertesa, ipercolesterolemica, in trattamento con metformina 1000 mg a pranzo e cena + glimepiride 3 mg a pranzo + insulina lispro protaminata 10 UI/sc/ al bed time che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena, lasciando invariata la dose di insulina lispro protaminata.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (8 mesi)	T2 (8 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	34,7	32,5	32,9	31,9
CV (circonferenza vita) cm	109	106	106	105
Glicemia a digiuno mg/dl	188	109	134	117
HbA _{1c} %	8,6%	6,7%	6,8%	6,8%
Pressione arteriosa mmHg	140/90	130/70	130/70	120/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	95	93	n.d.	143

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 1,8% che ha permesso di raggiungere il target; riduzione del peso di circa 6 kg. Non ipoglicemie. Da rilevare un miglioramento della funzione renale. Nessun effetto collaterale. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Commento

Si tratta di pochi casi di cui si dispongono dati di follow-up sufficienti per un'accettabile valutazione clinica e da essi si evidenzia l'articolato profilo di efficacia del dapagliflozin, non solo sul compenso glicemico, ma anche su tutto il profilo di rischio cardiometabolico di questi pazienti. Si sono osservate meno ipoglicemie e la qualità di vita dei pazienti ne ha beneficiato. Molti altri casi simili sono in corso di valutazione e i risultati preliminari sono incoraggianti nel continuare a considerare la terapia con le glifozine un'interessante opportunità di modifica della terapia ipoglicemizzante nei pazienti in trattamento con glinidi/SU.

Solo in alcuni pazienti, ancora in corso di osservazione, che assumevano da molti anni l'associazione metformina/glibenclamide, lo switch verso metformina/dapagliflozin non è stato inizialmente soddisfacente nel migliorare i profili glicemici domiciliari nelle prime settimane di trattamento e, pertanto, è stato necessario aggiungere insulina basale. Questo a dimostrazione che le SU, anche se presentano tanti aspetti negativi, sono degli efficaci secretagoghi, in particolare la glibenclamide, soprattutto nei primi anni di utilizzo.

Conclusioni

“... Con la presente lettera ci permettiamo di suggerire ad AIFA di pronunciarsi in maniera ufficiale raccomandando ai medici che curano le persone con diabete di non usare glibenclamide e di preferire gliclazide in caso di ricorso alle sulfoniluree per la terapia della malattia”.

Così concludeva una lettera ufficiale, in data 3 aprile 2015, a firma dei Presidenti di AMD e SID, indirizzata alla Direzione dell'AIFA e ciò in ossequio del principio ippocratico del *Primum non nocere*.

Per tale motivo sarebbe auspicabile che i pazienti che assumono glinidi o SU di vecchia generazione possano esperire altre

opzioni terapeutiche e le glifozine con le loro caratteristiche di efficacia, tollerabilità ed effetti protettivi sugli eventi CV rappresentano una valida alternativa terapeutica.

Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete*. AMD-SID, 2014.
- 2 Monami M, Genovese S, Mannucci E. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
- 3 *Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'Assistenza del diabete in Italia (2004-2011)* AMD. Torino: Kino, 2013.
- 4 Osservatorio ARNO Diabete “profilo assistenziale della popolazione con diabete”. Rapporto 2015.
- 5 Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo controlled 102-week trial*. *BMC Med* 2013;11:43.
- 6 Del Prato S, Nauck M, Durán-García 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 Obesity Metabolism* 2015;17:581-90.
- 7 Wilding JPH. *Weight gain in the treatment of Type 2 diabetes: is it inevitable?* Poster presented at the 51st European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, 14-18 September 2015 (Abstract A-15-209).
- 8 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 9 Sonesson, Johansson PA, Johnsson E, et al. *Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis*. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
- 10 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials*. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.