

Ruolo del Rene nella Omeostasi Glicemica

I reni esercitano un importante contributo sia nella produzione del glucosio, mediante la gluconeogenesi, sia nel riassorbimento del glucosio ultrafiltrato a livello glomerulare. Il glucosio filtrato a livello glomerulare viene attivamente riassorbito attraverso i trasportatori sodio-glucosio, SGLT1 e SGLT2 localizzati nel segmento S1 ed S2 del tubulo prossimale renale (Fig. 1). In condizioni fisiologiche, la capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale (TmG) è in media pari a 375 mg/min in un soggetto con normale funzione renale. Quando la concentrazione di glucosio nel filtrato supera il TmG, il glucosio in eccesso viene eliminato nelle urine. La concentrazione plasmatica di glucosio a livello della quale il glucosio compare nelle urine (180 mg/dl) rappresenta la soglia renale per il glucosio. Nei diabetici si osserva un incremento sia dell'espressione degli SGLT2 e dei GLUT2, sia della TmG (> 400 mg/min). Questo meccanismo porta a un aumento del riassorbimento tubulare del glucosio filtrato a livello renale¹ sostenendo l'iperglicemia nei diabetici.

Inibitori degli SGLT2

L'idea di inibire il riassorbimento del glucosio a livello renale è nata in seguito alla scoperta di malattie ereditarie e acquisite nelle quali la soglia plasmatica renale del glucosio risultava abbassata con conseguente escrezione di glucosio con le urine. La florizina, composto naturale isolato dalla corteccia dell'albero del melo, è stato il primo inibitore SGLT scoperto nel 1835, in grado di agire a livello renale, aumentando l'escrezione di glucosio. Successivamente sono stati sviluppati SGLT2 inibitori dotati di selettività sempre maggiore e approvati dalle autorità regolatorie. Questi farmaci offrono la possibilità di controllare la glicemia del paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) con un meccanismo d'azione innovativo, incentrato sulla capacità che ha il rene di riassorbire tutto il glucosio presente nell'ultrafiltrato. L'utilizzo di questi farmaci porta, infatti, alla riduzione dell'iperglicemia attraverso la riduzione della TmG, con conseguente incremento, a parità di glicemia, dell'escrezione urinaria di glucosio. Questa review si focalizzerà sulle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, sull'efficacia e sulla sicurezza di un inibitore reversibile e altamente selettivo del trasportatore SGLT2: il dapagliflozin.

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del dapagliflozin

Assunto per via orale, il dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75% ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico con la massima concentrazione plasmatica raggiunta entro 2 ore. L'emivita di eliminazione è di 12,9

Olga Lamacchia, Mauro Cignarelli

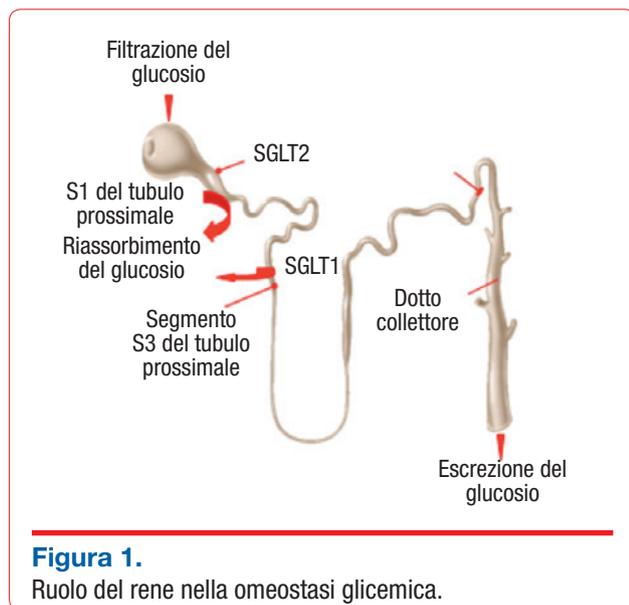
*U.O di Endocrinologia e Diabetologia,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Foggia*

Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2
Rene**

Indirizzo per la corrispondenza

OLGA LAMACCHIA
olga.lamacchia@unifg.it



ore. Il metabolismo a composti inattivi avviene principalmente mediante glucuronidazione. L'eliminazione avviene soprattutto attraverso l'escrezione renale di metaboliti inattivi².

Dapagliflozin nel paziente con DMT2

Il dapagliflozin è indicato nei pazienti affetti da DMT2 con età ≥ 18 anni in monoterapia, allorché la dieta e l'esercizio fisico non forniscano da soli un controllo adeguato della glicemia e nei quali l'impiego di metformina sia ritenuto inappropriato a causa di intolleranza, e in associazione con altri ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina, quando questi non assicurino da soli un controllo adeguato della glicemia. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² il dapagliflozin ha dimostrato una minore efficacia, per cui non è raccomandato in soggetti con insufficienza renale moderata/grave. L'efficacia e la sicurezza del dapagliflozin in monoterapia e come *add-on* a terapie di combinazione con altri antidiabetici nei pazienti con DMT2 è stata stabilita in una serie di studi di fase II e III. L'unico dosaggio attualmente approvato in Europa è di 10 mg una volta al giorno. In Italia i criteri AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ne limitano l'impiego in regime di rimborsabilità alla sola monoterapia se sussiste intolleranza a metformina, in duplice terapia con metformina e in associazione a qualsiasi regime insulinico (con o senza metformina).

Dapagliflozin in monoterapia

Dapagliflozin ha dimostrato di essere efficace in studi di ampie dimensioni, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati della durata superiore a 12 settimane in pazienti *naïve* affetti

da DMT2³. Dapagliflozin in monoterapia ha dimostrato una riduzione dose-correlata dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in tutti i gruppi di pazienti in terapia con dapagliflozin, con riduzioni medie di -0,55 fino a -1,45 punti percentuali. Inoltre, gli stessi studi hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della glicemia a digiuno e del peso corporeo rispetto sia al placebo e sia alla metformina. L'ipoglicemia è risultata essere un evento raro nei pazienti trattati con dapagliflozin.

Dapagliflozin in *add-on* o in combinazione con altri farmaci

Dapagliflozin è stato studiato come terapia di combinazione iniziale con metformina e come *add-on* a metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin (con o senza metformina), metformina più sulfonilurea (SU) e insulina (con o senza un massimo di due farmaci antidiabetici farmaci per via orale). L'efficacia di dapagliflozin è stata anche confrontata verso la glipizide in aggiunta a metformina e verso la associazione saxagliptin e metformina⁴. Nelle Tabelle I e II sono riportate le variazioni medie di HbA_{1c}, glicemia a digiuno, peso corporeo e pressione sistolica e diastolica nei pazienti in terapia con dapagliflozin 5 e 10 mg negli studi di *add-on*/combinazione con altri farmaci e di confronto verso glipizide e verso le associazioni saxagliptin e metformina ed exenatide LAR e metformina⁵.

Dapagliflozin e funzione β -cellulare

Sono stati dimostrati miglioramenti nella funzione β -cellulare verosimilmente derivanti da una riduzione della tossicità del glucosio. Questa ipotesi è stata esaminata in un piccolo studio che ha dimostrato che la riduzione della concentrazione di glucosio plasmatico indotta dalla glicosuria determina un miglioramento della funzione β -cellulare e della resistenza all'insulina nei pazienti con DMT2⁶, dimostrando così che l'effetto di glucotossicità da iperglicemia cronica sulla funzione β -cellulare nei pazienti con DMT2 è almeno in parte reversibile.

Dapagliflozin e nefroprotezione

Oltre a migliorare il controllo glicemico, la riduzione dei livelli di uricemia e della glucotossicità tubulare e l'attenuazione dell'iperfiltrazione glomerulare correlata al diabete suggeriscono che gli inibitori SGLT2 possano essere in grado di influenzare l'emodinamica renale indipendentemente dalla riduzione del glucosio. In riferimento a quest'ultimo aspetto (correzione della iperfiltrazione), verosimilmente coinvolto nel ruolo nefroprotettivo degli inibitori SGLT2, esso potrebbe realizzarsi mediante la modulazione del cosiddetto feedback tubulo-glomerulare. Alcuni dati sugli effetti del dapagliflozin in pazienti nefropatici già trattati con farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina sono stati recentemente presentati, dimostrando che il da-

Tabella I. Variazioni medie di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno con dapagliflozin nei trial di fase III⁴.

Studi Clinici	Durata (settimane)	HbA _{1c} (%)			Glicemia a digiuno (mg/dl)		
		D (mg/die)			D (mg/dl)		
		PBO o controllo	5	10	PBO o controllo	5	10
Add-on a M	24	-0,30	-0,70	-0,84	-5,9	-21,4	-23,4
Add-on a M (studio DXA)	24	-0,10	ND	-0,39	2,4	ND	-14,7
D 5 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,35	-2,05	ND	-33,5	-61,0	ND
D 10 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,98	ND	-1,45	-34,7	ND	-60,3
Add-on a glimepiride	24	-0,13	-0,63	-0,82	-2,0	-21,2	-28,4
Add-on a pioglitazone	24	-0,42	-0,82	-0,97	-5,5	-24,9	-29,6
Add-on a S ± M	24	0	ND	-0,50	3,8	ND	-24,1
Add-on a insulina	24	-0,39	-0,89	-0,96	3,3	-18,8	-21,7
Add-on a M vs glipizide + M	24	-0,52	ND	-0,52	-18,7	ND	-22,3
Add-on a M + sulfonilurea	24	-0,17	ND	-0,86	-0,8	ND	-34,2
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD e ipertensione	24	0,08	ND	-0,38	6,3	ND	-10,3
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD	24	0,1	ND	-0,3	10,9	ND	-14,0
D + S in add-on a M	24	D+M -1,20	S+M -0,88	D+S+M -1,47	D+ M -32	S+ M -14	D+S+M -38
D 10 + E in add-on a M	28	D+M -1,4	E+M -1,6	D+E -2,0	D+M -49	E+M -45	D+E -65

HbA_{1c}: emoglobina glicata; PBO: placebo; ADO: ipoglicemizzanti orali; DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; XR: lento rilascio; CVD: malattia cardiovascolare; ND: non determinato; D: dapagliflozin; S: saxagliptin; M: metformina; E: Exenatide LAR.

pagliflozin è in grado di ridurre l'albuminuria senza aumentare eventi avversi renali⁷.

Dapagliflozin nei pazienti con insufficienza epatica

I dati relativi all'impiego dei SGLT2 inibitori nelle patologie epatiche sono piuttosto limitati. Rispetto ai soggetti sani l'esposizione sistemica al dapagliflozin in soggetti con insufficienza epatica correla con il grado di insufficienza epatica. Al momento, secondo la scheda tecnica di dapagliflozin approvata a livello europeo, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. In pazienti con insufficienza epatica grave è raccomandata una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg.

Dapagliflozin nei pazienti anziani

In una *pooled analysis* di studi con dapagliflozin l'incidenza globale di eventi avversi (AEs) in pazienti di età > 65 anni è risultata simile a quella dei soggetti di età < 65 anni. Rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni sono risultati più frequenti nel gruppo in trattamento con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo. La scheda tecnica del farmaco non indica alcun aggiustamento della dose sulla base

dell'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età > 75 anni è limitata e pertanto l'uso di dapagliflozin non è raccomandato.

Dapagliflozin e sicurezza cardiovascolare

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa. Una metanalisi di studi di fase IIb/III non ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato nei pazienti trattati con dapagliflozin⁸. L'Hazard Ratio stimato per l'*endpoint* primario composito (tempo per il primo dei seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke e ospedalizzazione per angina instabile) è risultato essere di 0,674 (95% CI 0,421, 1,078). È in corso uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, placebo controllato, fase IIIb e di superiorità (*DECLARE-TIMI 58-Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) con *end-point* cardiovascolari che fornirà dati nei prossimi anni sia in pazienti con nota malattia cardiovascolare, sia in pazienti in prevenzione primaria.

Sicurezza e tollerabilità

Infezioni genitali ed infezioni delle vie urinarie.

Gli SGLT2 inibitori inducono glicosuria e quindi l'aumento di infezioni delle vie urinarie (UTI) e infezioni genitali potrebbe verifi-

Tabella II. Variazioni medie di peso corporeo e di pressione arteriosa con dapagliflozin nei trial di fase III⁴.

Studi clinici	Durata (settimane)	Peso corporeo (kg)			PAD/PAS		
		D (mg/die)			D (mg/die)		
		PBO o controllo	5	10	PBO o controllo	5	10
Add-on a M	24	-0,9	-3	-2,9	-0,1/-0,2	-2,5/-4,3	-1,8/-5,1
Add-on a M (studio DXA)	24	-0,9	ND	-3,0	0,3/0,1	ND/ND	-0,7/-2,7
D 5 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,3	-2,7	ND	-0,4/-1,8	-2,2/-2,9	ND/ND
D 10 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,4	ND	-3,3	0/-1,2	ND/ND	-1,8/-3,3
Add-on a glimepiride	24	-0,7	-1,6	-2,3	-1,4/-1,2	-1,7/-4,0	-2,8/-5,0
Add-on a pioglitazone	24	1,6	0,1	-0,1	0,7/1,3	-1,0/-0,8	-3,1/-3,4
Add-on a sitagliptin ± M	24	-0,3	ND	-2,1	ND/-0,3	ND/ND	ND/-2,1
Add-on a insulina	24	0,4	-1,0	-1,6	-1,9/-3,6	-3,0/-5,9	-2,7/-6,7
Add-on a M vs glipizide + M	24	1,4	ND	-3,2	-0,4/0,8	ND/ND	-1,6/-4,3
Add-on a M + sulfonilurea	24	-0,6	ND	-2,7	-ND/-0,3*	ND/ND	ND/-4,0*
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD e ipertensione	24	-0,3	ND	-2,6	-0,4/-1,0	ND/ND	-1,7/-3,0
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD	24	-0,6	ND	-2,5	ND/0,3	ND/ND	ND/-2,7
D + S in add-on a M	24	D + M -2,4	S + M 0	D + S + M -2,1	D + M -1,4/-3,5	S + M -0,4/0,3	D + S + M -1,0/-1,9
D 10 + E in add-on a M	28	D + M -2,19	E + M -1,54	D + E -3,41	D + M -1,8/ND	E + M -1,3/ND	D + E -4,2/ND

*Variazione rispetto al basale alla settimana⁸; HbA1c: emoglobina glicata; PBO: placebo; ADO: ipoglicemizzanti orali; DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; XR: lento rilascio; CVD: malattia cardiovascolare; ND: non determinato; D: dapagliflozin; S: saxagliptin; M: metformina; E: Exenatide LAR.

carsi più frequentemente rispetto alle altre terapie. Analizzando i dati provenienti da 12 trial randomizzati e controllati il tasso di UTI⁹ e di infezioni genitali è risultato essere in effetti più elevato nel gruppo in dapagliflozin (UTI: 5,7 e 4,3% nel gruppo in trattamento con 5 e 10 mg di dapagliflozin rispettivamente vs 3,7% nel gruppo placebo; infezioni genitali: 5,7 e 4,8% per dapagliflozin 5 e 10 mg rispettivamente vs 0,9% per il placebo). La maggior parte delle UTI e delle infezioni genitali è stata inoltre classificata da lieve a moderata ed è risultava responsiva ai trattamenti standard non determinando generalmente l'interruzione del trattamento.

Sicurezza renale e deplezione di volume

La terapia giornaliera con dapagliflozin 10 mg produce un aumento del volume urinario di circa 375 ml. Una *pooled safety analysis* su dapagliflozin effettuata utilizzando i dati di 12 trial controllati vs placebo (n. 4.500) ha sottolineato come la deplezione di volume si verifici nello 0,6-1,2% per il gruppo in trattamento con dapagliflozin (2,5-10 mg) vs lo 0,4% per il gruppo in trattamento con placebo indicando un rischio lievemente aumentato e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. Le modifiche emodinamiche indotte dal dapagliflozin come la diminuzione del volume plasmatico e della pressione sanguigna, o feedback tubulo-glomerulare sono sta-

te suggerite come fattore causale della riduzione transitoria di eGFR.

Eventi tromboembolici

I pazienti in trattamento con dapagliflozin risultano presentare un tasso di eventi tromboembolici simile a quello dei farmaci di confronto.

Effetti sull'osso

Non sono disponibili al momento chiare evidenze che il dapagliflozin induca demineralizzazione ossea o aumenti il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta (eGFR > 90 ml/min/1,73 m² e GFR tra > 60 e < 90 ml/min/1,73 m² rispettivamente) ma le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con dapagliflozin con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra > 30 e < 60 ml/min/1,73 m²; 4,8 e 9,4% per i gruppi in trattamento con 5 mg e 10 mg rispettivamente vs 0% per i pazienti trattati con placebo).

Ipoglicemia

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è risultata generalmente non comune, fatta eccezione per i gruppi che ricevevano in associazione terapia con sulfoniluree o insulina.

Rischio oncologico

Una *pooled analysis* di dati provenienti da 19 studi di fase IIb/III con tutti i dosaggi di dapagliflozin ha documentato che i tassi di incidenza di tumori sono simili per dapagliflozin (1,4%) e placebo/comparatori attivi (1,3%) e inoltre non si è osservato un effetto cancerogeno o mutageno in dati da studi su animali. Tuttavia i tumori della mammella e della vescica sono risultati numericamente maggiori con dapagliflozin rispetto a placebo/comparatori attivi. Relativamente al tumore della vescica, la differenza non significativa nel numero di pazienti in terapia con dapagliflozin rispetto al placebo (0,16% tutti maschi vs 0,03%, p ns), la presenza di microematuria già al baseline in 6 su 10 pazienti e il precoce sviluppo del tumore dalla esposizione al farmaco ha posto dubbi circa la correlazione tra dapagliflozin e tumore vescicale ed è assai probabile che i casi riportati fossero pazienti già affetti dal tumore al momento dell'arruolamento negli studi. Relativamente al tumore della mammella nel report finale della FDA venivano riportati 12 casi in 2.693 donne nel gruppo dapagliflozin (incidenza 0,45%) vs 3 casi in 1.439 donne nel gruppo placebo (incidenza 0,21%). Dieci dei 12 casi sono stati identificati nel primo anno di randomizzazione portando alla conclusione che non vi sia un ruolo causale per dapagliflozin nello sviluppo del cancro mammario. Sulla base di tali osservazioni dapagliflozin ha ricevuto l'approvazione anche da FDA.

Rischio di chetoacidosi diabetica

La FDA (*Food Drug Administration*) ha recentemente pubblicato una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci secondo la quale l'uso degli inibitori SGLT2 potrebbe essere associato con lo sviluppo di chetoacidosi diabetica (DKA)¹⁰. Questo avviso è basato su 20 casi documentati di DKA da marzo 2013 a giugno 2014, associato all'uso di inibitori SGLT2 in cui i pazienti presentavano solo valori glicemici leggermente elevati (DKA normoglicemica). I dati clinici disponibili suggeriscono che il gruppo di pazienti con chetoacidosi per lo più fosse costituito da pazienti con DMT2; tuttavia, vi erano anche i pazienti trattati con insulina, inclusi pazienti DMT1. Nello studio EMPAREG recentemente pubblicato, l'incidenza di DKA è stata bassa ($\leq 0,1\%$) e non diversa tra gruppi empagliflozin e placebo. Anche nel grande programma di sviluppo clinico di canagliflozin (n = 17.596) e di dapagliflozin (n > 18.000) l'incidenza di DKA è risultata essere < 0,1%.

Conclusioni

Dapagliflozin è un membro della nuova classe di antidiabetici, gli inibitori SGLT2, che riducono l'iperglicemia indipendentemente dallo stato di resistenza all'insulina o dalla funzione β -cellulare. In studi clinici, dapagliflozin ha dimostrato di determinare una riduzione della HbA_{1c}, della glicemia a digiuno e della glicemia post prandiale in aggiunta a metformina, SU, pioglitazone, insulina e come componente di un regime di terapia più complessa. I miglioramenti nel controllo glicemico con

dapagliflozin risultano essere duraturi e si accompagnano ad un basso rischio di ipoglicemia. Inoltre, i risultati degli studi clinici hanno dimostrato anche concomitante diminuzione del peso corporeo e della pressione arteriosa nei pazienti in terapia con dapagliflozin. Il dapagliflozin è risultato generalmente ben tollerato negli studi clinici, anche se è stato segnalato un aumento delle infezioni genitali e, in alcuni studi, anche delle infezioni del tratto urinario. I dati clinici suggeriscono pertanto che la terapia con dapagliflozin possa essere una nuova promettente opzione di trattamento per una vasta gamma di pazienti con DMT2. I risultati recentemente pubblicati sul beneficio cardiovascolare di un altro inibitore SGLT2 (empagliflozin) lasciano sperare che benefici simili potranno essere osservati con gli altri membri di questa classe in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Tuttavia, i risultati dei trial clinici in corso sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di altri inibitori SGLT2 tra cui il dapagliflozin (*Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events*, DECLARE-TIMI58).

Bibliografia

- Farber SJ, Berger EY, Earle DP. *Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose*. J Clin Invest 1951;30:125-9.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2012;72:2289-312.
- Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol 2015;14:142.
- Yacoub T. *Dapagliflozin combination therapy in type 2 diabetes mellitus*. Postgrad Med 2016;128:124-36.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. *Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:1004-16.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function*. J Clin Endocrinol Metab 2015;10:1927-32.
- Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment*. Diabetologia 2016;59:2036-9.
- European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. J Diabetes Complications 2013;27:473-8.
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [cited 2015 Oct 15]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.