

Diabete tipo 2: nuovi farmaci e riduzione del rischio cardiovascolare

**Alessandro Scorsone, Gabriella Saura,
Mattia Fleres, Lucia Spano, Vito Aiello,
Davide Brancato, Anna Di Noto,
Francesca Provenzano, Vincenzo Provenzano**

*ASP Palermo, P.O. Civico Partinico,
Centro di Riferimento Regionale Diabetologia
e Impianto Microinfusori*

Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2
Rischio Cardiovascolare**

Indirizzo per la corrispondenza

ALESSANDRO SCORSONE
E-mail: alexscorsone@gmail.com

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DM2) è una patologia sempre più in incremento nel mondo, a prevalenza sempre maggiore. Nonostante esista la possibilità terapeutica di impiegare diversi farmaci, sia in monoterapia (in dipendenza anche della precocità d'impiego, della durata del diabete e/o dell'età della persona) che in associazione, spesso il controllo glicemico ottimale, a lungo termine, non viene raggiunto. Se anche assumiamo come identica la capacità dei diversi farmaci antidiabetici di ridurre i livelli di glucosio, non è ipotizzabile, alla luce delle recenti acquisizioni, che tutti possiedano lo stesso ruolo, positivo, di riduzione della mortalità cardiovascolare (CV). Nella scelta della terapia antidiabetica (le linee guida esistenti appaiono diversificate) vanno considerati fattori quali fragilità del paziente, età, presenza di complicanze del diabete, quali soprattutto l'insufficienza renale o eventi CV già presenti, che rendono peculiare dal punto di vista terapeutico l'approccio al singolo soggetto con DM2 per via di fattori condizionanti l'aderenza alla terapia (incremento di peso, effetti avversi, assunzione di più farmaci contemporaneamente, ecc.) e la sua sicurezza (peggioramento della funzione renale, rischio di nuovo evento CV in soggetto ad alto rischio o già in prevenzione secondaria, ecc.). Lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di migliorare il controllo glicemico già in monoterapia e di ridurre il rischio CV appare quindi il gold standard della ricerca.

Meccanismi di azione

Gli inibitori dei cotrasportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2 inhibitors o SGLT2i) rappresentano l'ultima classe di farmaci ipoglicemizzanti e agiscono in modo indipendente dall'azione insulinica. Bloccano il riassorbimento del glucosio filtrato in corrispondenza del tubulo renale prossimale, con effetto finale glicosurico soprattutto in condizioni di elevati livelli di glucosio ematico, migliorando il controllo glicometabolico (riduzione della HbA_{1c}) con minore insorgenza di ipoglicemie. Sono in grado inoltre di esercitare, sebbene indirettamente, ma non per questo meno efficaci, alcune azioni metaboliche quali la riduzione di peso, per via della deplezione calorica (1 g glucosio = 4 kcal), l'aumentato uptake periferico del glucosio e riduzione della insulino-resistenza. La riduzione della glucotossicità che si viene a realizzare agisce nel senso della preservazione della funzione beta-cellulare pancreatica.

La riduzione dei valori pressori appare anch'essa indipendente dalla semplice inibizione-riassorbimento renale di glucosio. Nei modelli sperimentali di diabete non trattato il riassorbimento del sodio a livello tubulare appare aumentato e la minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare attivano un segnale di trasduzione che equivale a riduzione del volume plasmatico, incre-

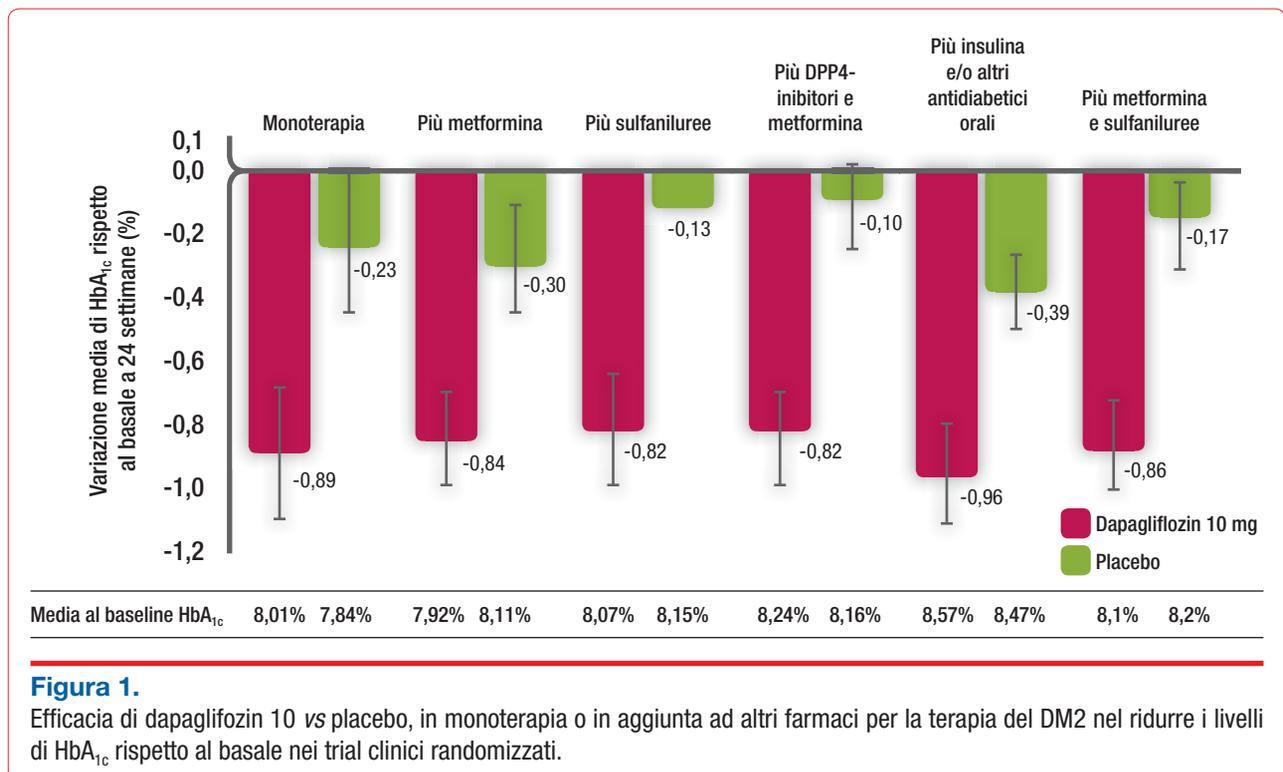
mento della pressione intraglomerulare e iperfiltrazione finale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2i riducendo il riassorbimento di sodio riportano indietro i meccanismi a cascata, di cui prima, invertendoli. Allo stato attuale tre molecole appartenenti alla famiglia degli SGLT2i sono presenti in Italia: empaglifozin, dapaglifozin, canaglifozin. Sebbene condividano, quale effetto di classe, la loro selettività per il cotrasportatore SGLT2, nei confronti dell'altro cotrasportatore SGLT1 (espresso soprattutto nel tratto gastrointestinale, nel muscolo scheletrico, nel cuore e, in quantità minore, nel rene) è differente (empaglifozin > 1:2500, dapaglifozin > 1:1200, canaglifozin > 1:414).

Le caratteristiche farmacocinetiche degli SGLT2 inibitori mostrano una notevole biodisponibilità orale, un'emivita lunga e tale da consentirne la somministrazione orale in unica dose giornaliera con un basso indice di accumulo, nessun metabolismo attivo e una ridotta escrezione renale.

Efficacia terapeutica e funzione renale

L'efficacia terapeutica di dapaglifozin è stata verificata da diversi studi di cui alcuni randomizzati (RCTs) altri del tipo "real life". Nei RCTs l'impiego di dapaglifozin, a 24 settimane, si è dimostrato in grado di ridurre dello 0,84% e dello 0,96% l'HbA_{1c} se aggiunto alla metformina o all'insulina rispettivamente, mentre

negli studi spontanei dello 0,80% e dell'1,16%. Lo stesso dicasi per il peso (RCTs 2,9 kg vs 1,6 kg per metformina e insulina, studi spontanei rispettivamente 2,5 vs 4,6 kg) e per la pressione arteriosa sistolica (RCTs 5,1 mmHg vs 6,7 mmHg per metformina e insulina, studi spontanei rispettivamente 2,3 mmHg). Gli stessi effetti sono stati rilevati anche negli studi in cui l'impiego di dapaglifozin è avvenuto in aggiunta ad altri farmaci per il DM2 (Fig. 1). La riduzione dell'iperlicemia da parte di dapaglifozin nei soggetti con DM2 e funzione renale normale o lievemente ridotta non appare alterata nei due gruppi di soggetti. Negli RCTs in cui è stata impiegata in aggiunta all'usuale terapia in coloro i quali (DM2) avevano un filtrato glomerulare stimato (eGFR) tra 30 e 60 ml/min/1,73 m² non si è assistito ad alcuna azione significativa di riduzione della HbA_{1c} (a 24 settimane) vs placebo, a differenza di quanto è stato osservato per il peso e la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Appare evidente come nei soggetti DM2 con insufficienza renale cronica di grado moderato (30-60 ml/min/1,73 m² eGFR) dapaglifozin non sia in grado di migliorare il controllo glicemico, ma in grado di ridurre il peso corporeo e la pressione arteriosa. Gli effetti collaterali rilevati e riportati negli studi riguardano le infezioni micotiche dei genitali esterni e non sono a maggior appannaggio dei soggetti con malattia renale cronica rispetto alla popolazione globale. Nei trial randomizzati in cui sono stati impiegati gli SGLT2i l'insorgenza di una pielonefrite si è sempre dimostrata rara e mai



esclusiva di un singolo braccio di trattamento. Dapaglifozin alla dose di 10 mg al dì (40) si associa a un lieve incremento della creatinemia rispetto al placebo, soprattutto nei soggetti con eGFR da 30 a 60 ml/min/1,73 m² alla valutazione basale. La deplezione volumetrica e gli eventi avversi renali sono stati osservati nei soggetti con concomitante assunzione di diuretici, anziani e insufficienza renale di grado moderato (ad alto rischio). In tutti i trial in cui sono stati osservati il farmaco non è stato tuttavia sospeso.

Dall'analisi globale dei dati provenienti dagli studi clinici randomizzati e spontanei ne deriva che dapaglifozin ha un'azione simil-diuretica in grado di ridurre la pressione arteriosa in aggiunta agli effetti benefici sul controllo glicemico rispetto al placebo. Ne emerge inoltre un potenziale effetto renoprotettivo attraverso la riduzione dell'iperfiltrazione renale associata al diabete mellito e dell'ipertrofia tubulare.

Effetti sulla mortalità CV

Nei modelli sperimentali di diabete non trattato si assiste a un incremento del riassorbimento del sodio a livello tubulare, con minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare. Si attiva così un segnale di traduzione che equivale a una riduzione del volume plasmatico, incremento della pressione intraglomerulare e iperfiltrazione fi-

nale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2 agiscono riducendo il riassorbimento di sodio riportando indietro i meccanismi a cascata invertendoli. Gli inibitori degli SGLT2 sono in grado di modificare il rischio CV (MACE e mortalità CV) nei soggetti diabetici ad alto rischio CV.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME è stato condotto su 7020 diabetici con pregressa malattia CV e ha evidenziato come l'aggiunta di empaglifozin alla terapia standard determini una riduzione del 14% dei MACE, una riduzione del 35% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC), del 32% di mortalità per tutte le cause e del 38% del tasso di morte da cause CV.

I dati pubblicati dal recente CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) hanno dimostrato una riduzione simile della mortalità CV.

L'impiego di dapaglifozin (10 mg al dì) in uno studio che raccoglieva i dati provenienti da cinque RCTs si è dimostrato in grado, nei soggetti diabetici tipo 2 di età media di 64 anni, durata del diabete di circa 14 anni, HbA_{1c} alla valutazione basale pari a 8% circa, per il 50% in classe NYHA (*New York Heart Association*) ≥ II, di ridurre sia l'HbA_{1c}, sia il peso sia la pressione arteriosa, in assenza di eventi CV compositi, che ricorso all'ospedalizzazione per SC.

In un altro studio, avente come obiettivo quello di determinare il tasso di SC e morte CV, di tipo retrospettivo, multicentrico (*Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on*

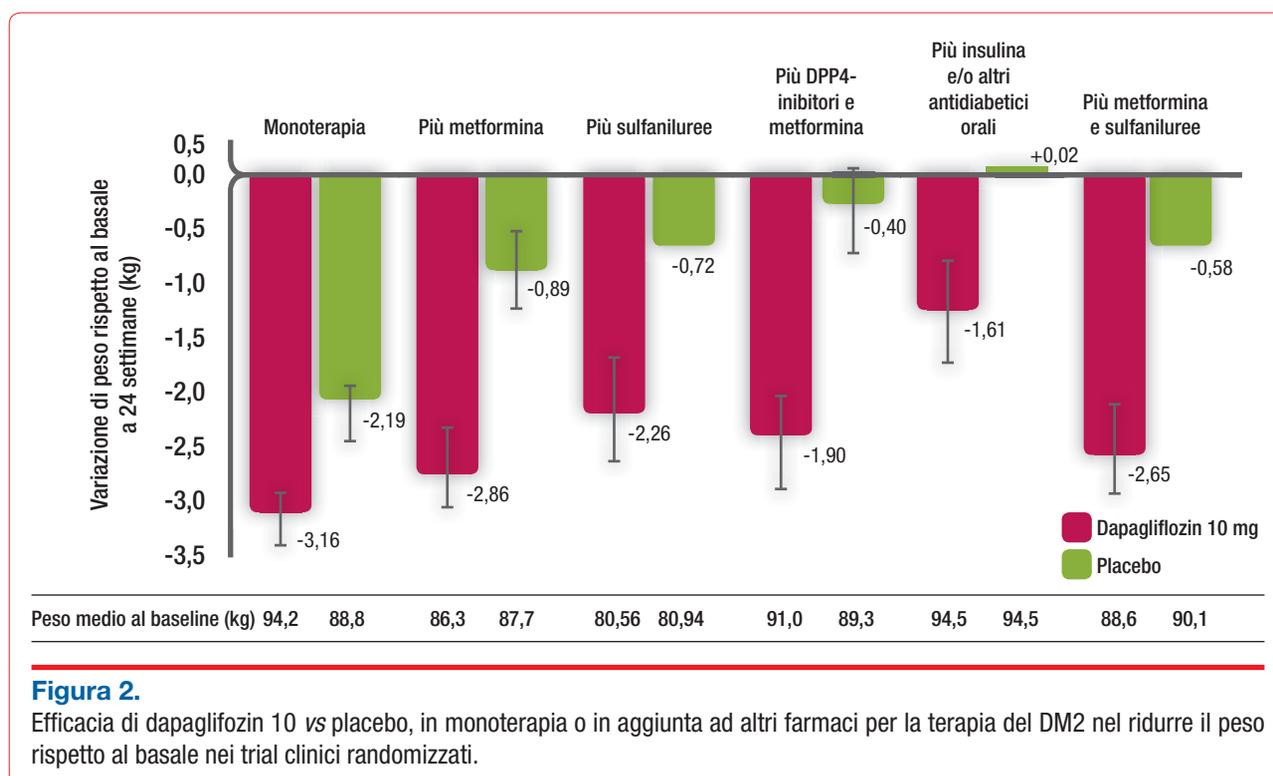


Figura 2.

Efficacia di dapaglifozin 10 vs placebo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci per la terapia del DM2 nel ridurre il peso rispetto al basale nei trial clinici randomizzati.

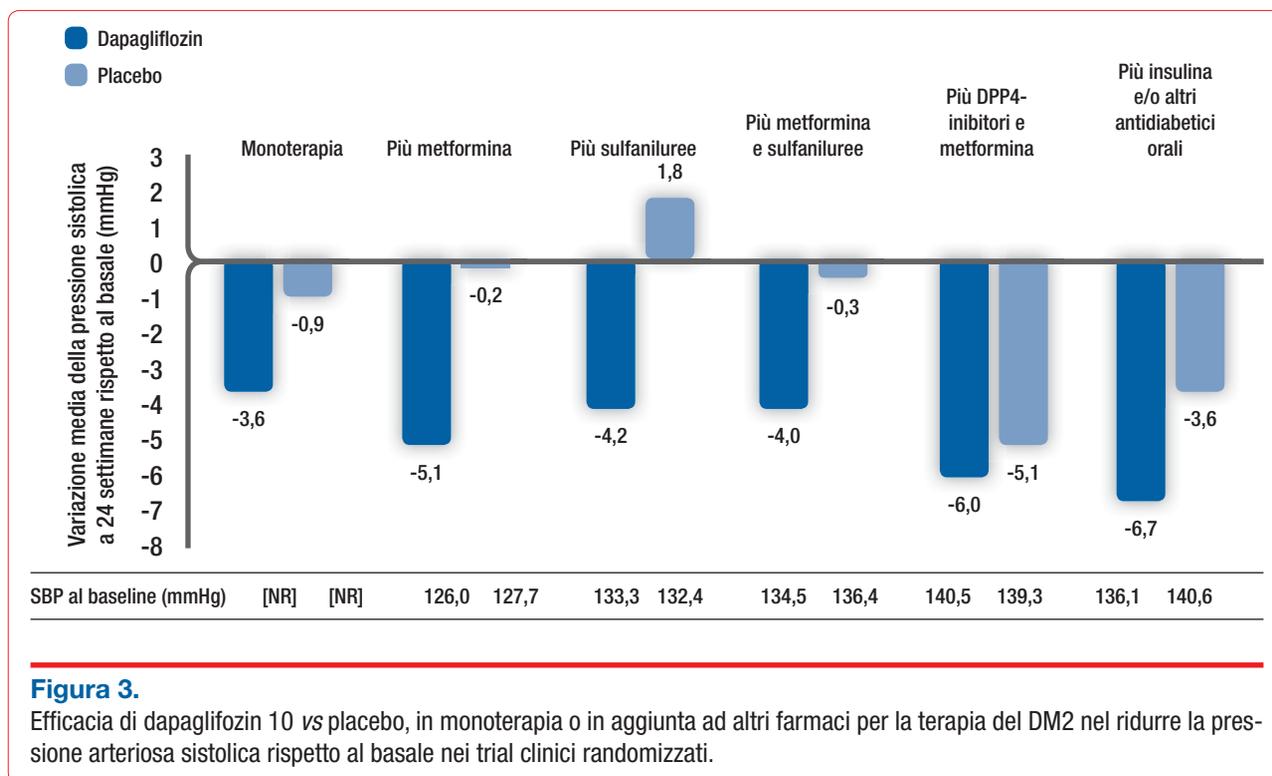


Figura 3.

Efficacia di dapagliflozin 10 vs placebo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci per la terapia del DM2 nel ridurre la pressione arteriosa sistolica rispetto al basale nei trial clinici randomizzati.

SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs), denominato “The CVD REAL Study”, sono stati studiati 309.056 soggetti con DM2 che avevano iniziato per la prima volta una terapia con glifozina o altro farmaco ipoglicemizzante (154.528 soggetti per gruppo di trattamento). I dati provenivano da sei nazioni (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito). Al fine di ridurre i biases di selezione e assegnazione del trattamento presenti in uno studio osservazionale fu impiegata la tecnica statistica del *propensity score matching* (PSM). I dati provenivano da segnalazioni mediche, cartelle dei MMG o ospedaliere, e registri nazionali stimandone il tasso di rischio di ospedalizzazione per SC o morte CV o entrambi (87% dei soggetti non affetto da CVD al basale).

Nei soggetti diabetici esaminati per l’endpoint primario (SC) il 53% era in terapia con canagliflozin, il 42% con dapagliflozin, e il 5% con empagliflozin. Dopo l’analisi PSM sono stati presi in esame 309.056 pazienti in terapia iniziale con SGLT-2i o altri farmaci antidiabetici (154.528 soggetti per ognuno dei due gruppi).

Nell’analisi primaria sull’insorgenza di SC sono stati riscontrati, globalmente, 961 eventi di SC con un follow-up di 190,164 persone-anno (tasso incidenza [IR] 0,51/100 persona/anno). Dei 215.622 soggetti diabetici negli USA, Norvegia, Svezia, Danimarca e Regno Unito il numero di morti per causa CV era pari a 1334 (IR 0,87/100 persona/anno), il numero di ospedalizzazioni per SC e quello dei soggetti deceduti per causa CV 1983

(IR 1,38/100 persona/anno). L’impiego degli inibitori SGLT2 vs altri ipoglicemizzanti orali era associato a un minor tasso di ospedalizzazione per SC (HR 0,61; 95% IC 0,51-0,73; $p < 0,01$) morte (HR 0,49; 95% IC 0,41-0,57; $p < 0,001$) o entrambi (HR 0,54; 95% IC 0,48-0,60, $p < 0,001$) in assenza di un test di eterogeneità significativa per nazione (Clinical Trial Registration. URL: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); Unique Identifier: NCT02993614).

Conclusioni

I trial sulla mortalità CV più recenti hanno evidenziato come nei soggetti con DM2 ad altro rischio CV con evento CV già noto molecole come gli inibitori degli SGLT2 o gli incretino-mimetici rappresentino una terapia non più strettamente diabetologica ma parallelamente “cardiologica” il cui effetto, non sempre di classe, e quindi uguale allo stesso modo per tutti i farmaci anche se appartenenti alla stessa famiglia, è in grado di influenzare positivamente sia la mortalità globale, che quella per eventi singoli quali IMA o ictus. Non è del tutto chiaro, ed è differente per classe di farmaco e all’interno della stessa per tipo di farmaco, quali siano i meccanismi che stanno alla base di tale diversità di azione. Dall’analisi dei dati provenienti dagli RCTs emerge come i risultati degli studi siano applicabili ai soggetti con DM2 con malattia CV e come tale anche il ruolo sulla riduzione della

mortalità CV rispetto ad altri farmaci vada ulteriormente chiarito. I dati non possono inoltre, sebbene alcuni studi in corso ne chiariranno il ruolo (DECLARE-TIMI58, NCT01730534), essere applicati ai soggetti diabetici tipo 2 senza malattia CV nota.

Bibliografia di riferimento

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:1409.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs* 2012;72:2289-312.
- Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, et al. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2*. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:17-27.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes*. *Drugs* 2014;74:2191-209.
- Kostev K, Pscherer S, Roland R, et al. *Changes in glycemic control and body weight after initiation of dapagliflozin or basal insulin supported oral therapy in type 2 diabetes: a primary care database study*. *J Diabetes Sci Technol* 2017:1-7.
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control*. *Kidney Int* 2014;85:962-71.
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, et al. *Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events*. *Drug Saf* 2014;37:815-29.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. *Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-62.
- Kosiborod M, Gause-Nilsson I, John Xu, et al. *Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure*. *J Diabetes Its Complic* 2017 (in press).
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study*. *Circulation* 2017.