

# Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors. Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale

## Prima parte



Gerardo Medea<sup>1</sup>, Umberto Valentini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Responsabile nazionale settore metabolismo-nutrizione e prevenzione SIMG; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

<sup>2</sup> Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

### Introduzione

Nello sviluppo del diabete tipo 2 (DM2) sono stati identificati ben otto diversi difetti fisiopatologici, definiti "l'inquietante ottetto" <sup>1</sup> (Fig. 1).

Oggi disponiamo di farmaci antidiabetici in grado di agire positivamente su tutti questi difetti (oltre all'acarbiosio che riduce l'assorbimento del glucosio a livello intestinale).

Per oltre 40 anni la terapia del DM2 è stata praticamente sostenuta da due soli farmaci: le sulfaniluree (azione sulla ridotta secrezione insulinica) e le biguanidi (azio-

ne sull'aumentata produzione epatica e sul ridotto utilizzo periferico del glucosio). Negli anni '90 sono entrati in commercio i tiazolidinedioni (azione sull'aumento della lipolisi e l'iperproduzione epatica di glucosio), gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (che riducono l'assorbimento del glucosio a livello intestinale), le glinidi (che agiscono come le sulfaniluree) e, infine, nei primi anni del nuovo millennio, le incretine e gli SGLT2 inhibitors. Altri farmaci con effetto sui neurotrasmettitori centrali sono in fase di sperimentazione (dopamino-agonisti).

In questo articolo (suddiviso in tre parti)

saranno discusse le caratteristiche farmacodinamiche, l'efficacia, la sicurezza e i criteri di utilizzo nella pratica clinica dei farmaci antidiabetici più recenti (incretine e SGLT2 inhibitors) (le altre due parti saranno pubblicate nei prossimi 2 fascicoli della Rivista, nella medesima rubrica *Prescrivere*).

### Incretine

#### Meccanismo d'azione

Il glucosio somministrato per via orale provoca una risposta insulinemica nettamente superiore rispetto alla somministrazione di un uguale carico di glucosio per via endovenosa: questo è il cosiddetto "effetto incretinico" responsabile, nei soggetti non diabetici, di più del 50% della secrezione insulinica totale in risposta al pasto <sup>2</sup>.

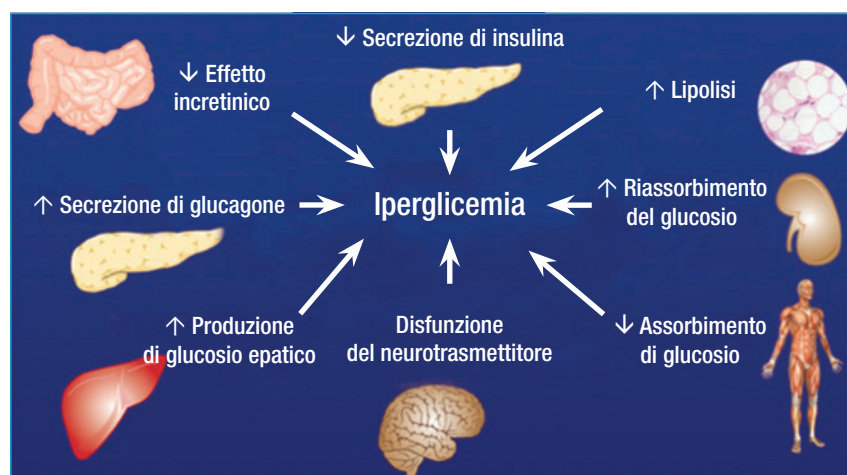
Tale effetto fisiologico è sostenuto da due sostanze ormonali peptidiche (dette appunto "incretine"), prodotte dal tratto gastrointestinale, in risposta all'ingestione degli alimenti: il GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) e il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*).

Il GIP, prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno in risposta all'ingestione di carboidrati e lipidi, è in grado di inibire la secrezione acida gastrica e di stimolare la secrezione pancreatica di insulina.

Il GLP-1 è prodotto dalle cellule neuroendocrine L dell'intestino tenue distale e

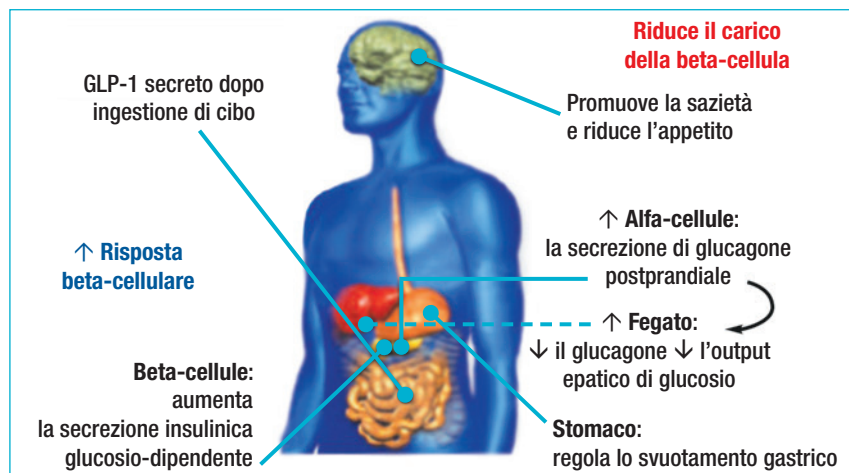
### FIGURA 1.

Gli otto difetti fisiopatologici responsabili del DM2 (da Kruger et al., 2010, mod.)<sup>1</sup>.



**FIGURA 2.**

*Ruolo fisiologico regolatorio delle incretine (da Nielsen, 2005<sup>6</sup>; Formoso e Consoli, 2006, mod. 7).*



del colon, pochi minuti dopo l'assunzione di un pasto<sup>2,3</sup>. Si lega a recettori specifici presenti nelle isole pancreatiche, nel tessuto nervoso e in altre sedi, stimolando in maniera glucosio-dipendente (a differenza delle sulfaniluree) la secrezione insulinica e inibendo la secrezione di glucagone; riduce, inoltre, la produzione epatica di glucosio, rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito (poiché induce un senso di sazietà), legandosi ai recettori presenti nel centro della fame a livello ipotalamico<sup>4,5</sup>. Il ruolo regolatorio fisiologico delle incretine è riassunto nella Figura 2.

Il GLP-1 e il GIP vengono rapidamente degradati (in pochi minuti) dall'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP-4), un'aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti. È ormai ampiamente documentato che i soggetti affetti da DM2 presentano una notevole ridotta secrezione di GLP-1 in risposta al pasto e un aumento paradossale della secrezione pancreatica di glucagone, che contribuisce all'iperglicemia postprandiale, attraverso l'aumentata sintesi epatica di glucosio<sup>8</sup>. Per superare il limite all'uso clinico del GLP-1 "nativo", rappresentato dalla breve emivita (< 2 minuti dopo somministrazione

per via endovenosa), dovuta all'azione della proteasi DPP-4<sup>5</sup>, sono state intraprese due strategie farmacologiche: l'uso di molecole con analogia strutturale al GLP-1 nativo, ma resistenti alla degradazione enzimatica (*GLP-1 Receptor Agonists*) e farmaci inibitori della DPP-4, che prolungano l'emivita del GLP-1 nativo (gliptine).

I due approcci conducono a risultati clinici differenti: con gli analoghi del GLP-1 si ottiene, infatti, una stimolazione sovra-fisiologica del recettore del GLP-1, senza intervenire sul GIP; al contrario, gli inibitori della DPP-4 determinano un incremento moderato dei livelli circolanti sia di GLP-1 sia di GIP, più evidente nelle fasi post-prandiali, sfruttando la secrezione endogena di questi ormoni. Inoltre, mentre i GLP-1 RA sono peptidi di discrete dimensioni, che necessitano di somministrazione per via parenterale (sottocutanea), gli inibitori della DPP-4 sono molecole di dimensioni assai minori, adatte alla somministrazione per via orale<sup>9</sup>. Ciò si traduce anche in altre differenze sul diverso profilo di tollerabilità (gli analoghi del GLP-1 inducono in maniera dose-dipendente nausea e vomito, che non si osservano con gli inibitori della DPP-4) e dal diverso effetto sul peso corporeo (ridotto in maniera considerevole dal trattamento con i GLP-1 RA e non modificato dagli inibitori della DPP-4), in una moderata maggiore riduzione dei valori di HbA<sub>1c</sub> (0,4-1,7% vs 0,6-1,0%) con i GLP-1 RA<sup>5</sup>.

**TABELLA 1.**

*Principali differenze tra GLP-1 RA e DPP-4 inibitori (da Verspohl, 2009<sup>2</sup>; Giandalia et al., 2014<sup>9</sup>).*

Proprietà/Azioni	Analoghi del GLP-1	Inibitori della DPP-4
Via di somministrazione	Sottocutanea	Orale
Livelli di GLP-1	Farmacologici	Fisiologici
Bersaglio	Unico: recettore del GLP-1	Multipli: GLP-1, GIP, altri ormoni gastrointestinali, citochine, neuropeptidi, chemochine
Secrezione insulinica	Stimolata	Stimolata
Secrezione di glucagone	Inibita	Inibita
Svuotamento gastrico	Rallentato	Nessuno/scarso effetto
Peso corporeo	Diminuito	Neutrale
Appetito	Ridotto	Scarsamente influenzato
Riduzione HbA <sub>1c</sub>	0,4-1,7%	0,6-1,0%
Rischio ipoglicemia	Ridotto	Raramente influenzato
Disturbi gastrointestinali	Nausea e vomito	Assenti

TABELLA II.

Gliptine in commercio in Italia anche in associazione.

Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni disponibili	Dosaggio giornaliero
Sitagliptin	Januvia Xelevia Tesavel	Cpr 100 mg Cpr 50 mg Cpr 25 mg	1 cpr
Vildagliptin	Galvus	Cpr 50 mg	1 cpr x 2
Saxagliptin	Onglyza	Cpr 2,5 e 5 mg	1 cpr
Linagliptin	Trajenta	Cpr 5 mg	1 cpr
Alogliptin	Vipidia	Cpr 6,25-12,5-25 mg	1 cpr
Metformina e sitagliptin	Janumet Efficib Velmetia	Cpr 1000 mg + 50 mg Cpr 850 mg + 50 mg	1 cpr x 2
Metformina e vildagliptin	Eucreas	Cpr 1000 mg + 50 mg Cpr 850 mg + 50 mg	1 cpr x 2
Metformina e saxagliptin	Komboglyze	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 cpr x 2
Pioglitazone e alogliptin	Incresync	Cpr 30 + 25 mg Cpr 30 + 12,5 mg	1 cpr
Metformina e linagliptin	Jentaduetto	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 cpr x 2
Metformina e alogliptin	Vipdomet	Cpr 1000 + 12,5 mg Cpr 850 + 12,5 mg	1 cpr x 2

Le principali differenze osservate tra DPP-4 inibitori e GLP-1 RA sono riassunte nella Tabella I.

## I DPP-4 inibitori (gliptine)

### Efficacia

Attualmente in Italia sono in commercio cinque diverse gliptine, oltre alle loro rispettive combinazioni con metformina e una con pioglitazone (Tab. II).

Gli inibitori della DPP-4 sono farmaci che in pazienti con DM2, assunti per via orale in mono-somministrazione, sono capaci di indurre un significativo miglioramento del compenso metabolico (riduzione della HbA<sub>1c</sub> di 1,0-1,5%), dipendente dal valore di partenza dell'emoglobina glicata<sup>10</sup>.

I diversi studi di confronto hanno dimostrato che l'efficacia dei DPP-4 inibitori è lievemente inferiore alle sulfaniluree a breve termine<sup>11</sup>, ma uguale a lungo termine; lievemente inferiore ai GLP-1 agonisti<sup>12</sup> e uguale o inferiore al pioglitazone<sup>13</sup>.

### Sicurezza

La terapia con DPP-4 inibitori non si associa a un aumento del peso corporeo e a un rischio

di ipoglicemia (a meno che esse non siano associate ad antidiabetici che invece hanno tale rischio come le sulfaniluree e l'insulina)<sup>14</sup>. A causa di un segnalato possibile aumento del rischio di pancreatite (osservato in qualche trial di outcome cardiovascolari (CV)<sup>15</sup>, ma non nei trial di fase 3<sup>16</sup> e negli studi osservazionali<sup>17</sup>), questi farmaci sono controindicati nei pazienti con pancreatiti in atto o pregresse. La sicurezza CV è stata valutata in tre diversi trial con sitagliptin, alogliptin e saxagliptin<sup>18-20</sup>, nei quali non è emerso nessun aumentato rischio di incidenti CV maggiori e di mortalità CV. Il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto, ma statisticamente significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica.

Le gliptine possono essere usate nei pazienti con insufficienza renale cronica con attento monitoraggio e adeguamento del dosaggio con un GFR < 50 ml/min (tranne per il linagliptin) e fino alla dialisi (tranne per il saxagliptin) (Fig. 2).

Le schede tecniche delle gliptine riportano un basso potenziale di interazioni con altri farmaci e ciò ne aumenta la maneggevolezza nei pazienti in politerapia.

Gli effetti collaterali più frequentemente

riportati (con differenze tra le varie molecole) e in caso di mono-somministrazione sono: la cefalea, la nausea, le vertigini, la nasofaringite e il dolore addominale.

### Possibili associazioni delle gliptine con altri antidiabetici

L'uso in monoterapia è consentito (tranne per alogliptin) solo nel caso in cui la metformina è controindicata o non tollerata. La rimborsabilità SSN invece in monoterapia (e con esclusione di alogliptin) è consentita solo in caso di IRC con GFR < 50 ml/min e con emoglobina glicata ≥ 7% (53 mmol/mol).

In duplice terapia è possibile associare sidagliptin, vildagliptin, saxagliptin e alogliptin con metformina o sulfanilurea o pioglitazone o insulina basale; solo con metformina o insulina basale per il linagliptin. L'uso in triplice terapia è possibile secondo la Tabella III (in base alle rispettive schede informative).

## GLP-1 RA (Receptor Agonists)

### Efficacia

Attualmente sono in commercio in Italia quattro GLP-1 RA: exenatide, liraglutide, lixisenatide e dulaglutide, con altrettanti

## FIGURA 2.

Utilizzo delle gliptine, dei GLP-1 RA e dei SGLT2 inibitori nell'insufficienza renale cronica (tratta<sup>21</sup> e modificata in base alle schede tecniche dei singoli farmaci).

eGFR fino a (ml/m <sup>2</sup> *1,73m <sup>2</sup> )	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
<b>Gliptine</b>										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin										
Linagliptin										
Alogliptin										
<b>GLP1 agonisti</b>										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Dulaglutide										
<b>Gliflozine</b>										
Dapaglifozin										
Empaglifozin										
Canaglifozin										

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose  
 Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi  
 Rosso: controindicato

Sitagliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 50 mg/die; < 30 ml/min ridurre a 25 mg/die  
 Vildagliptin: con GFR < 50 ml/min ridurre a 50 mg/die  
 Saxagliptin: con GFR tra 50 e 15 ml/min ridurre a 2,5 mg die; Controindicata < 15 ml/min  
 Linagliptin: nessun aggiustamento della dose  
 Alogliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 12,5 mg die; < 30 ml/min ridurre a 6,25 mg die

Exenatide: con GFR tra 50 e 30 ml/min incrementare con cautela da 5 mcg a 10 mcg. Non utilizzare < 30 ml/min  
 Exenatide LAR: con GFR tra 50 e 30 ml/min ci sono esperienze d'uso limitate (per cui non è raccomandato uso); non utilizzare con GFR <30 ml/min  
 Liraglutide: Non è richiesta nessuna correzione fino a GFR >15 ml/min. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale perciò non se n'è raccomanda l'uso  
 Lixisenatide: nessuna modifica fino a GFR >30 ml/min. Controindicata <30 ml/min  
 Dulaglutide: con GFR fino a 30 ml/min nessun aggiustamento terapeutico. Non utilizzare con GFR <30 ml/min

Dapaglifozin: controindicato se GFR < 60 ml/min  
 Empaglifozin: Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 10 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco  
 Canaglifozin: Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 100 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco

nomi commerciali. Esiste anche una formulazione a lunga durata di azione dell'exenatide (*Long-Acting Release* = LAR) che rende possibile la somministrazione di una sola dose settimanale e due associazioni con insulina basale (liraglutide + degludec e lixisenatide + glargine) (Tab. IV). Sono tutti farmaci che necessitano della somministrazione per via sottocutanea (con gli stessi aghi usati per l'insulina).

Tenuto conto delle loro caratteristiche farmacocinetiche, i diversi GLP-1 RA possono essere classificati in due grandi categorie:

a) a breve durata di azione (exenatide che deve essere somministrato due volte al dì e lixisenatide, somministrato una volta al dì): mostrano un effetto più marcato sul rallentamento dello svuotamento gastrico<sup>22</sup>, che si traduce in una maggiore riduzione dell'incremen-

to della glicemia postprandiale in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione;

b) a lunga durata d'azione (liraglutide che si somministra una volta al dì, l'exenatide LAR e la dulaglutide che si somministrano 1 volta la settimana):

- inducono una maggiore riduzione della HbA<sub>1c</sub> e della glicemia a digiuno rispetto a quelli a breve durata d'azione;
- presentano una minore incidenza di nausea<sup>23-27</sup>;
- sembrano aver un maggior effetto protettivo dal punto di vista del rischio cardiovascolare (RCV) (vedi dopo).

I GLP-1 RA, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree<sup>28</sup> e della metformina<sup>29</sup>. Nel caso, per esempio, dell'exenatide in tre studi randomizzati in aggiunta alla metformina o a una sulfonilurea o a tutti e due i farmaci in associazione, dopo 30 settimane di trattamento si è ottenuta una riduzione media della HbA<sub>1c</sub> di circa 0,9 punti percentuali (in circa 1000 pazienti randomizzati nei vari bracci dei tre studi)<sup>30-32</sup>.

Il trattamento con GLP-1 RA induce un significativo calo ponderale<sup>33-36</sup> che, per esempio, nella metanalisi di Vilsboll è stato in media di 2,8 kg.

In tutti e tre questi studi il calo ponderale risultava progressivo e dose-dipendente; esso è stato di quasi 2 kg nei soggetti nei quali il farmaco era associato a sulfonilurea o a sulfonilurea + metformina e raggiungeva i 3 kg nei pazienti nei quali il farmaco era associato a metformina. Nel prolungamento dello studio sino a 82 settimane, gli effetti su HbA<sub>1c</sub> e sul peso sono stati mantenuti. Altri effetti clinici di questi farmaci sono in fase di verifica, come la prevenzione della comparsa e la progressione della nefropatia diabetica (forse anche mediato dal miglioramento del controllo glicemico) e i possibili effetti favorevoli sulla steatoepatite non alcolica ottenuti con liraglutide<sup>37</sup>.

Infine, una serie di studi hanno dimostrato che i GLP1 RA esercitano un effetto "protettivo" sulla beta-cellula. Exenatide ha dimostrato, per esempio, di essere in grado di indurre un recupero della prima fase della secrezione insulinica in soggetti con diabete tipo 2<sup>38</sup> e di promuovere la proliferazione beta-cellulare e la neogenesi insulare da cellule precursori sia in vitro sia in vivo<sup>39</sup>.

**TABELLA III.**

Combinazioni autorizzate delle diverse gliptine secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Sitagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina + pioglitazone Metformina e insulina basale
Vildagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Saxagliptin	Se metformina CI o non tollerata <sup>3</sup>	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Linagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Alogliptin	Indicazione non presente in scheda tecnica <sup>1</sup>	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone <sup>2</sup> Metformina e insulina basale

<sup>1</sup> Non rimborsabile SSN secondo PT AIFA (aggiornamento 9-1-2018). <sup>2</sup> Indicazione estrapolata dal PT AIFA (aggiornamento 9-1-2018). <sup>3</sup> Indicazione non presente in scheda tecnica ma prevista dal PT AIFA.

Il trattamento con GLP1 RA riduce in modo significativo la pressione arteriosa<sup>40-41</sup>.

La liraglutide nello studio LEADER condotto su pazienti ad alto rischio CV, in maggioranza in prevenzione secondaria ma con eventi pregressi non recenti, ha ottenuto una riduzione significativa degli eventi CV maggiori e della mortalità totale e CV<sup>42</sup>. Per questo motivo la liraglutide è fortemente raccomandata nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori.

La lixisenatide nello studio ELIXA, condotto in pazienti con recenti eventi CV maggiori, non ha mostrato alcun incremento nell'incidenza di nuovi eventi rispetto al placebo<sup>43</sup>. L'exenatide settimanale nello studio EXSCCEL<sup>44</sup>, su pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, ha prodotto una riduzione significativa della mortalità, mentre per gli eventi CV maggiori si è osservato un trend verso la riduzione, che non ha raggiunto la significatività ( $p = 0,06$ ).

La dulaglutide<sup>45</sup> in un trial del 2016 ha mostrato una tendenziale riduzione dell'incidenza di eventi CV maggiori, che non ha raggiunto la significatività per insufficiente numerosità del campione.

Nel loro complesso, questi dati suggeriscono

**TABELLA V.**

LP-1 RA in commercio in Italia, anche in associazione con insuline.

Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni	Dosaggio giornaliero/settimanale
Exenatide	Byetta	5-10 mcg x dose in penna preriempita da 60 dosi cd	5-10 mcg x 2/die
Liraglutide	Victoza Saxenda	0,6 mg x dose in penne preriempite da 30 dosi 0,6 mg (no SSN) <sup>1</sup>	0,6-1,2-1,8 mg x 1/die
Exenatide LAR	Bydureon	Flaconi o penne monodose da 2 mg (x 4 dosi)	2 mg 1 volta la settimana
Lixisenatide	Lyxumia	Penne da 10 (dose start) o 20 mcg x dose	10 (iniziale)-20 mcg 1/die
Dulaglutide	Trulicity	Penne monodose da 0,75-1,5 mg	0,75 mg (monoterapia) 1,5 mg (in associazione) 1 volta a settimana
Insulina degludec e liraglutide	Xultophy	Penne preriempite da 3 ml (ogni ml 100 UI di degludec e 3,6 mg liraglutide)	1 dose die (1 UI = 0,036 di liraglutide). Dose massima die = 50 UI degludec con 1,8 mg liraglutide
Insulina glargine e lixisenatide	Suliqua	Penne da 100 U/ml di glargine + 50 o 33 mcg/ml di lixisenatide	1 dose die: la penna eroga dosi unitarie da 10-40 UI glargine in associazione con 5-20 mcg di lixisenatide o 30-60 UI glargine in associazione con 10-20 mcg di lixisenatide

<sup>1</sup> Per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale  $\geq 30$  kg, o  $\geq 27$  (sovrappeso) in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso quali disglucemia (pre-diabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno. Il trattamento (da 0,6 a 3 mg/die) deve essere interrotto dopo 1-2 settimane alla dose di 3,0 mg/die se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale.



un effetto protettivo sul piano CV, almeno per i GLP1-RA a lunga durata d'azione. Per le stesse ragioni di recente (2018) l'AIFA ha modificato le regole per la rimborsabilità di questi farmaci attraverso il PT *web-based* (vedi dopo).

### Sicurezza

Il trattamento con GLP1-RA non si associa a ipoglicemia, a meno che non sia combinato con sulfoniluree o insulina<sup>46</sup>.

Gli effetti avversi più frequenti sono la nausea e il vomito, ma in genere sono lievi e generalmente transitori, più frequenti nelle settimane iniziali di trattamento<sup>23-26</sup> e con le molecole a più breve durata d'azione.

Come per i DPP-4 inibitori, anche per i GLP-1 RA è stata suggerita la possibilità di un'associazione con la pancreatite; sebbene i trial randomizzati<sup>47</sup> e gli studi osservazionali<sup>48</sup> non abbiano a oggi confermato tale associazione, l'uso degli agonisti GLP1 è controindicato nei pazienti con pancreatite in atto o pregressa. Nei pazienti con insufficienza renale cronica (Fig. 2):

- exenatide: con GFR tra 50 e 30 ml/min incrementare con cautela da 5 mcg a 10 mcg. Non utilizzare < 30 ml/min;
- exenatide LAR: con GFR tra 50 e 30 ml/min ci sono esperienze d'uso limitate (per cui non è raccomandato uso); non utilizzare con GFR < 30 ml/min;
- liraglutide: non è richiesta nessuna correzione fino a GFR > 15 ml/min. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale perciò non se n'è raccomanda l'uso;
- lixisenatide: nessuna modifica fino a GFR > 30 ml/min. Controindicata < 30 ml/min;
- dulaglutide: con GFR fino a 30 ml/min nessun aggiustamento terapeutico. Non utilizzare con GFR < 30 ml/min.

### Associazioni possibili dei GLP-1 RA con altri antidiabetici (Tab. V)

La possibilità d'uso in monoterapia è espressamente citata nella scheda solo per la dulaglutide (essa però non è rimborsata dal SSN). Per tutti GLP-1 RA sono possibili le associazioni in duplice terapia con metformina, sulfoniluree e pioglitazone. L'associazione con insulina basale non è indicata per l'exenatide LAR. Per le triplici terapie, consultare la Tabella V.

## TABELLA V.

**Combinazioni autorizzate dei GLP-1 RA secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).**

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Exenatide	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale <sup>1</sup>	Metformina + sulfonilurea Metformina + pioglitazone Metformina e insulina basale <sup>1</sup> Pioglitazone e insulina basale <sup>1</sup>
Exenatide LAR	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfonilurea Metformina e pioglitazone
Liraglutide	Se metformina CI o non tollerata <sup>1</sup>	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale
Lixisenatide	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale
Dulaglutide	Se metformina CI o non tollerata <sup>1</sup>	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale

<sup>1</sup> Non rimborsabile SSN secondo PT AIFA (aggiornamento 31-7-2018).

Alcune associazioni pur espressamente citate nella scheda sono citate in base al PT AIFA.

*L'articolo continua con la 2ª parte nel prossimo numero.*

### Conflitto di interessi

Gerardo Medea ha ricevuto negli ultimi due anni un grant come consulente per la partecipazione a Board Scientifici da parte di AstraZeneca.

### Bibliografia

- Kruger DF, Bode B, Spollett GR. *Understanding GLP-1 analogs and enhancing patients success*. Diabetes Educ 2010;36(Suppl 3):44S-72S.
- Verspohl EJ. *Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*. Pharmacol Ther 2009;124:113-38.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. *Reduced incretin effect in type 2 (non insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia 1986;29:46-52.
- Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. *Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats*. Am J Physiol 1996;271:R848-56.
- Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists*

*and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.

- Nielsen LL. *Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes*. Drug Discov Today 2005;10:703-10.
- Formoso G, Consoli A. *Incretine e trattamento del diabete mellito tipo 2*. Il Diabete 2006;18(4).
- Basu A, Dalla Man C, Basu R, et al. *Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism*. Diabetes Care 2009;32:866-72.
- Giandalia A, Romeo EL, Zingale R, et al. *Gl standard di cura terzo step: incretina + metformina*. MeDia 2014;14:216-23.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. *Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis*. Diabetes Obes Metab 2012;14:762-7.
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. *The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:378-88.
- Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al.

- Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:849-58.
- 13 Liu SC, Chien KL, Wang CH, et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. *Endocr Pract* 2013;19:980-8.
  - 14 Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
  - 15 Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016 Sep 22. pii: dc151707.
  - 16 Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014;37:3106-13.
  - 17 Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2015;48:461-71.
  - 18 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
  - 19 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
  - 20 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
  - 21 Standard di cura italiani per la cura del diabete mellito 2018. [http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto2.pdf](http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf) (ultimo accesso 25 aprile 2019).
  - 22 Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:642-9.
  - 23 Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
  - 24 Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-24.
  - 25 Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1301-10.
  - 26 Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (Get-Goal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945-51.
  - 27 Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
  - 28 Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
  - 29 Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37:2168-76.
  - 30 Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
  - 31 Edwards CM, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
  - 32 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
  - 33 Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
  - 34 Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-7.
  - 35 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
  - 36 Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986.
  - 37 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
  - 38 Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2005;10:703-10.
  - 39 Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
  - 40 Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986.
  - 41 Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:737-49.
  - 42 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
  - 43 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
  - 44 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
  - 45 Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, et al. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:38.
  - 46 Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
  - 47 Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;15;348:g2366.
  - 48 Wang T, Wang F, Gou Z, et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:32-41.
  - 49 Assaloni R, et al. Documento su SGLT2 inibitori a cura di AMD. *Il Giornale di AMD* 2015;18; 2S:22-48.