

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

Seconda parte



Gerardo Medea¹, Umberto Valentini²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale Ricerca; ² Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

I Sodio-Glucosio co-Transporter 2 inibitori (SGLT2 inhibitors) ⁴⁹

Meccanismo d'azione

I reni esercitano un importante ruolo nell'omeostasi glicidica, nello specifico, sia nella produzione mediante gluconeogenesi, sia nel riassorbimento del glucosio ^{50 51}.

I glomeruli renali filtrano circa 180 g di glucosio ogni giorno, quantità che viene completamente riassorbita nel tubulo contorto prossimale. Due famiglie di trasportatori sono coinvolte nel riassorbimento del glucosio: i trasportatori facilitati del glucosio (Gluts), che funzionano come trasportatori passivi, e i cotrasportatori sodio-glucosio (SGLTs), che sono co-trasportatori attivi ^{50 51}.

Questi ultimi a loro volta sono di due tipi: i SGLT1 si trovano principalmente nell'intestino tenue, ma anche nel tubulo contorto prossimale renale; gli SGLT2 si localizzano invece prevalentemente nella parte prossimale del tubulo contorto e sono responsabili di circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Il rimanente 10% di glucosio viene riassorbito dal SGLT1 nella parte terminale del tubulo contorto ⁵².

Una volta che la capacità di questi trasportatori è saturata, evento che si verifica per una glicemia di circa 180-200 mg/dl in

individui sani, il glucosio comincia a essere escreto nelle urine. Questa capacità di riassorbimento del glucosio aumenta nei soggetti diabetici a causa di una *up-regulation* di SGLT2 e GLUT2 nel tubulo prossimale, con conseguente iperglicemia e ridotta glucosuria ⁵¹. Da qui è nata l'idea di utilizzare anche questo meccanismo fisiopatologico per la terapia del DM2.

Gli SGLT2 inibitori sono dunque farmaci che agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, che, come si è detto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. In pratica essi riducono la soglia plasmatica renale per il glucosio, inducendo glicosuria e conseguente riduzione della glicemia.

Questo particolare meccanismo d'azione è alla base dei 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli SGLT2 inibitori:

1. riduzione della glicemia, che è indipendente dalla secrezione insulinica, e pertanto non si presenta il rischio di ipoglicemie. Inoltre, l'efficacia di questi farmaci non è funzione della durata di malattia, ovvero del logoramento della beta-cellula pancreatica e della sua capacità residua di secernere insulina, per cui l'efficacia di azione si conserva in tutte le fasi di malattia, dall'esordio agli stadi più avanzati. La riduzione della glicemia, poi, attraverso l'effetto

glicosurico e la conseguente glicotossicità, indirettamente favorisce la secrezione insulinica endogena;

2. perdita di calorie con le urine con conseguente calo ponderale;
3. diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico.

L'unico fattore determinante affinché l'effetto glicosurico si possa verificare è la funzionalità renale, che spesso tende a ridursi al progredire del diabete e con l'avanzamento dell'età.

Efficacia

Al momento, sono stati approvati per l'uso clinico tre farmaci: dapagliflozin (2012), canagliflozin (2013) ed empagliflozin (2014), anche se ne esistono altri autorizzati in Paesi non europei (ipragliflozin, etrofogliflozin). Sono in commercio anche tre rispettive associazioni con la metformina (Tab. VI).

Gli SGLT2 inibitori sono stati studiati sia in monoterapia sia in associazione con metformina, pioglitazone, sulfaniluree, insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali), metformina + pioglitazone, metformina + DPP4 inibitori. La riduzione media della HbA_{1c} è risultata tra 0,6-1,2%. L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104^a settimana ⁵³.

L'incidenza di ipoglicemia durante tratta-

TABELLA VI.

SGLT2 inibitori in commercio in Italia.

Molecola	Nome commerciale	Confezioni	Dosaggio giornaliero
Canagliflozin	Invokana	Cpr 100 mg Cpr 300 mg	100-300 mg x 1
Dapagliflozin	Forxiga	Cpr 5 mg (no SSN) Cpr 10 mg	10 mg x 1
Empagliflozin	Jardiance	Cpr 10-25 mg	10-25 mg x 1
Metformina e canagliflozin	Vokanamet	Cpr 850 + 50 mg Cpr 1.000 + 50 mg Cpr 850 + 150 mg Cpr 1.000 + 150 mg	1.000 + 150/850 + 150 x 2 volte 1.000 + 50/850 + 50 x 2 volte
Metformina e dapagliflozin	Xigduo	Cpr 850 + 5 mg Cpr 1.000 + 5 mg	850/1.000 + 5 x 2 volte
Metformina ed empagliflozin	Synjardy	Cpr 850 + 5 mg Cpr 1.000 + 5 mg Cpr 850 + 12,5 mg Cpr 1.000 + 12,5 mg	Cpr 850 o 1.000 + 5 o 12,5 mg x 2 volte

mento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa (non sono stati segnalati casi di ipoglicemia severa) fatta eccezione per i gruppi in terapia anche con sulfoniluree o insulina. Una meta-analisi di trial con SGLT2 inibitori (con dapagliflozin e canagliflozin) ha concluso che il rischio ipoglicemico era simile a quello di altri agenti: odds ratio vs placebo: 1,28 [95% CI 0,99, 1,65; I² = 0%]; odds ratio vs altri farmaci ipoglicemizanti: 0,44 [95% CI 0,35, 0,54; I² = 93%] ⁵⁴.

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori è il calo ponderale. Esso potrebbe essere dovuto sia alla diuresi osmotica sia alla perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a 200-300 kcal al giorno.

La variazione del peso oscilla nei vari studi tra da -1,6 e -3,7 kg (fino a -4 kg con canagliflozin 300 mg/die) e si è mantenuta in studi protratti fino a 208 settimane ⁵⁵⁻⁵⁹.

È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina gli SGLT2 inibitori possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci ^{57 58 60}.

Una meta-analisi del 2013, comprendente la maggior parte degli studi fino ad allora disponibili sui SGLT2 inibitori, ha documentato un calo ponderale di 1,74 kg vs

placebo e di 1,11 kg rispetto a trattamenti attivi ⁵⁴.

Le glicofine hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Empagliflozin (Studio Empareg) ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo, oltre a un'ampia riduzione della mortalità cardiovascolare, della mortalità totale e dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco ⁵⁵.

Canagliflozin (studio CANVAS), su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simile a quella di empagliflozin, ma senza un'analogia riduzione della mortalità ⁵⁶⁻⁶¹.

Per tutte queste ragioni l'impiego degli inibitori degli SGLT2 sembra particolarmente indicato nei pazienti con sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, alto rischio di ipoglicemie e alto RCV.

Sicurezza

L'effetto collaterale più importante durante l'uso dei SGLT2 inibitori è rappresentato dalle infezioni genitali (vaginiti e balaniti) e delle vie urinarie ⁶³⁻⁶⁶. In entrambi i casi, queste infezioni sono più frequenti nelle donne, si presentano precocemente una volta iniziato il trattamento (nei trial), sono più frequenti nei soggetti con pregresse infezioni genitali e rispondono molto bene alle terapie standard non conducendo tuttavia a sospensione del farmaco.

Le infezioni sono parzialmente causate dalla

TABELLA VII.

Combinazioni autorizzate dei SGLT2 inibitori secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Canagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale
Dapagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale
Empagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale

FIGURA 2.

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

eGFR fino a (ml/m ² *1,73m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Gliptine										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin										
Linagliptin										
Alogliptin										
GLP1 agonisti										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Dulaglutide										
Gliflozine										
Dapagliflozin										
Empagliflozin										
Canagliflozin										

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
 Dapagliflozin: controindicato se GFR < 60 ml/min
 Empagliflozin: 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
 Canagliflozin: 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

glicosuria, ma la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante ⁶⁷.

Le pielonefriti sono comunque molto rare e la loro incidenza è simile nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento attivo (0,1%) ⁶⁸. Un altro possibile problema, in considerazione del meccanismo d'azione degli

SGLT2 inibitori, è un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione correlata a perdita di volume è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con diuretici dell'ansa ^{69,70}.

Pertanto, è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'an-

sa o che sono depleti di volume (pazienti fragili) ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume. Nei trial clinici non è stato osservato aumento del rischio tromboembolico. Causa una limitata esperienza d'uso è non raccomandato iniziare la terapia nei pazienti > 75 anni con dapagliflozin e in quelli > 85 anni con empagliflozin.

Per quanto riguarda l'uso nell'IRC le gliflozine provocano una lieve riduzione del filtrato glomerulare, che è però transitoria e reversibile; non hanno invece alcun effetto negativo sulla funzione renale a lungo termine; anzi sembrano avere un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia ⁶²⁻⁷¹, prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare.

Secondo le indicazioni della scheda tecnica l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di GFR < 60 ml/min.

Per empagliflozin si può 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.

Per canagliflozin si può 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 (Fig. 2, pubblicata nel precedente fascicolo che riportiamo per maggiore leggibilità).

Associazione con altri antidiabetici

Le gliflozine possono essere associate (Tab. VII) in modo vantaggioso con tutti gli altri antidiabetici (pioglitazone, DPP4 inibitori, GLP-1 RA, sulfaniluree, inibitori dell'al-faglucoosidasi, metformina e insulina ma in questi due ultimi casi attenzione al maggior rischio di ipoglicemia).

L'articolo continua con la 3ª 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 e Grunenthal.

Bibliografia

- 49 Assaloni R, et al. *Documento su SGLT2 inibitori a cura di AMD*. Il Giornale di AMD 2015;18;2S:22-48.
- 50 Marsenic O. *Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes*. Am J Kidney Dis 2009;53:875-83.
- 51 Basile J. *A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition*. Postgrad Med 2011;123:38-45.
- 52 Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabetes Obes Metab 2009;11:79-88.
- 53 Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; on behalf of EMPA-REG H2H-SU trial investigators. *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:691-700.
- 54 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2013;159:262-74.
- 55 INVOKANA® (canagliflozin) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc 2013.
- 56 Woo V, Tang W, Salsali A, et al. *Long-term efficacy of dapagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Presented at IDF World Diabetes Congress, Dubai, United Arab Emirates 2012.
- 57 Wilding J, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years*. Diabetes Metabol Obes 2014;16:124-36, 2014.
- 58 Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial*. Diabetes Obes Metab 2011;13:928-38.
- 59 Nauck MA, Del Prato S, Rohwedder K, et al. *Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with T2DM inadequately controlled with metformin: 2-year results*. San Diego, CA: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA) 2011.
- 60 Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA_{1c}, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy*. Diabetes Care 2012;35:1473-8.
- 61 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.
- 62 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2017;377:644-57.
- 63 Chen LH, Leung PS. *Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Obes Metab 2013;15:392-402.
- 64 Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. *SGLT2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis*. BMJ Open 2016;6:e009417.
- 65 Benfield T, Jensen J, Nordestgaard B. *Influence of diabetes and hyperglycemia on infectious disease hospitalization and outcome*. Diabetologia 2007;50:549-54.
- 66 De Leon E, Jacober S, Sobel J, et al. *Prevalence and risk factors for vaginal candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes*. BMC Infect Dis 2002;21.
- 67 Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. *Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically induced glucosuria*. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:373-81.
- 68 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.
- 69 Baker W, Smyth L, Riche D, et al. *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. J Am Soc Hypertens 2014;8:262-75.
- 70 European Medicines Agency. *Forxiga (dapagliflozin)*. EMA assessment report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available on: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- 71 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2016;375:323-34.
- 72 *Standards of medical care in diabetes-2018*. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55-S64
- 73 Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. *Mechanisms by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes 2000;49:2063-9.
- 74 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 75 Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. *Mechanisms by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes 2000;49:2063-9.
- 76 Wu MS, Jonston P, Sheu WHH, et al. *Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients*. Diabetes Care 1990;13:1-8.
- 77 Pernicova I, Korbonits M. *Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer*. Nat Rev Endocrinol 2014;10:143-56.
- 78 *A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2018;41: 2669-701.
- 79 Medea G. *Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita*. 2019;7-9.