

Gli SGLT-2 inibitori, una nuova strategia terapeutica nel trattamento del diabete tipo 2: focus su dapagliflozin

Paola Ponzani

S.S.D, ASL 3 Genovese

CORRISPONDENZA

PAOLA PONZANI
paola.ponzani@asl3.liguria.it

Introduzione

Il raggiungimento degli obiettivi metabolici definiti dalle diverse linee guida internazionali e dagli Standard Italiani è molto difficile da realizzare nella pratica clinica, come testimoniano anche i dati provenienti dagli annali AMD, questo per una moltitudine di fattori sia dipendenti dalla naturale storia clinica del diabete tipo 2, caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare, sia dipendenti dalla complessità della gestione di una malattia cronica come il diabete, in cui il coinvolgi-

mento attivo del paziente e la sua *adherence* giocano un ruolo essenziale nel raggiungimento dei target, sia legati all'inerzia terapeutica purtroppo ancora abbastanza frequente nella realtà clinica. In questi ultimi anni le armi terapeutiche a disposizione del diabetologo sono progressivamente aumentate: accanto alla metformina, alle storiche sulfoniluree, all'acarbose e all'insulina, sono entrati via via a far parte dello strumentario specialistico i glitazoni, gli inibitori del DPP-IV (dipeptidil-peptidasi-IV) e gli analoghi del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), renden-

do più complesse, ma nello stesso tempo più stimolanti, le scelte terapeutiche del diabetologo, consentendogli di personalizzare sempre più l'approccio farmacologico alla persona con diabete tipo 2 e di "fenotipizzare" in modo più adeguato la terapia. A breve sarà commercializzata in Italia una nuova classe di farmaci, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) a livello renale, di cui il dapagliflozin rappresenta il primo farmaco approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) nel novembre 2012 e successivamente dall'FDA (*Food and Drug Admini-*

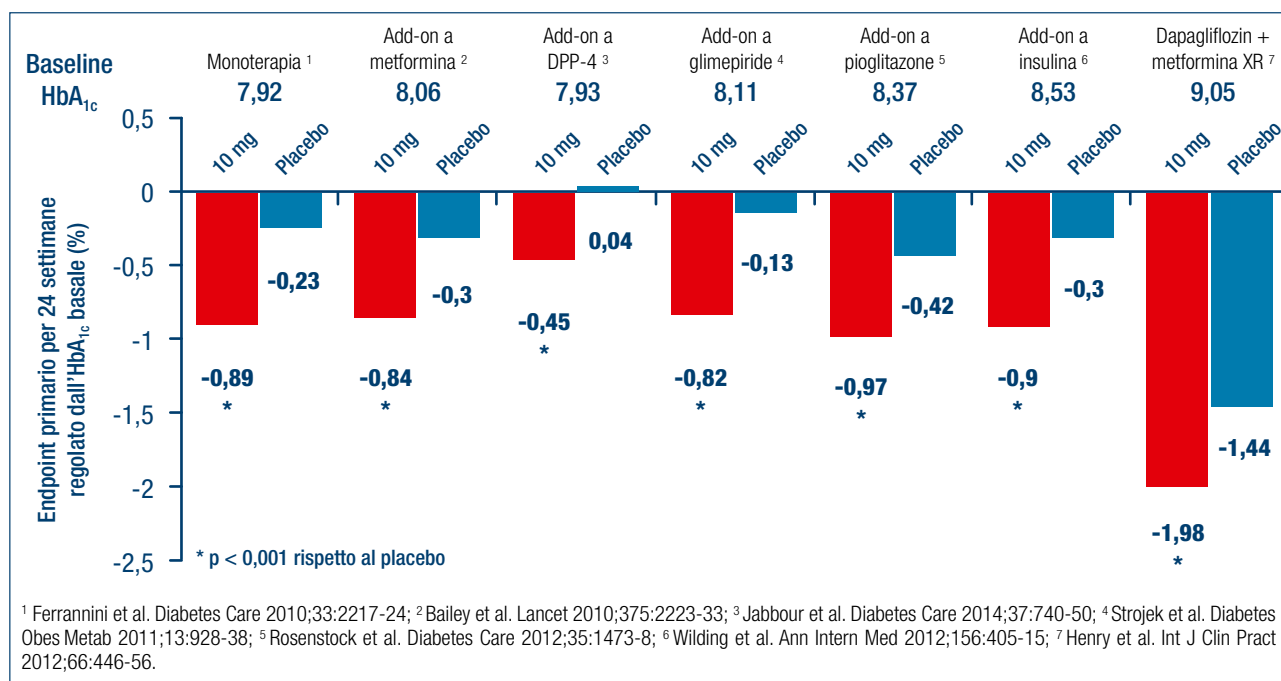


Figura 1.

Variazione dell'HbA_{1c} a 24 mesi rispetto al basale nei diversi studi condotti con dapagliflozin in monoterapia e in add-on a vari farmaci.

stration) nel gennaio 2014. Sono farmaci molto promettenti, sia per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione innovativo, completamente indipendente dall'insulina, sia per la loro efficacia sul compenso glicemico, sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa, unita a un rischio ipoglicemico molto basso e a un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.

Lo scopo di questo articolo è quello di puntualizzare il meccanismo d'azione, l'efficacia che emerge dalla revisione dei dati della letteratura, gli effetti collaterali, le cautele nell'uso e il posizionamento clinico di dapagliflozin nel trattamento del diabete tipo 2.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

In condizioni fisiologiche quasi tutto il glucosio filtrato a livello glomerulare (circa

180 g/die) viene riassorbito a livello tubulare e solo 0,5 g/die sono persi con le urine. Il 90% viene riassorbito dagli SGLT-2, co-trasportatori ad alta capacità e bassa affinità localizzati a livello del primo tratto del tubulo prossimale (segmento S1); il 10% viene riassorbito dagli SGLT-1, trasportatori a bassa capacità e alta affinità localizzati più a valle nel tubulo prossimale (segmento S2) e a livello intestinale. In condizioni di iperglicemia aumenta il riassorbimento tubulare del glucosio anche per una maggiore espressione dell'SGLT-2, sino ad arrivare alla sua massima capacità che è di 260-350 mg/min, oltre la quale compare glicosuria.

Il capostipite degli inibitori del trasporto del glucosio a livello tubulare, la florzina, svolge un'azione glicosurica e ipoglicemizzante, ma oltre ad avere una bassa biodisponibilità orale, agisce su entrambi i co-trasportatori, interferendo con il riassor-

bimento anche del galattosio a livello intestinale, provocando così diarrea.

Il dapagliflozin è un inibitore altamente selettivo per l'SGLT-2, con legame competitivo e reversibile, con un'emivita di circa 16 ore, caratterizzato da una buona biodisponibilità orale, indipendente dalla somministrazione di cibo, da utilizzare in monosomministrazione (10 mg – dosaggio unico) e metabolizzato a livello epatico e renale senza passare attraverso la via del citocromo P-450, riducendo così le interferenze farmacologiche. Inibendo il co-trasportatore SGLT-2, svolge un'azione glicosurica, causando la perdita di circa 70 g di glucosio al giorno, che corrispondono a circa 280 kcal/die. Questo meccanismo spiega sia la sua azione ipoglicemizzante, sia i suoi effetti positivi sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa legata alla diuresi osmotica. È molto rapido ad agire, i primi effetti sui livelli plasmatici di glucosio si vedono già dopo 2 giorni. L'ef-

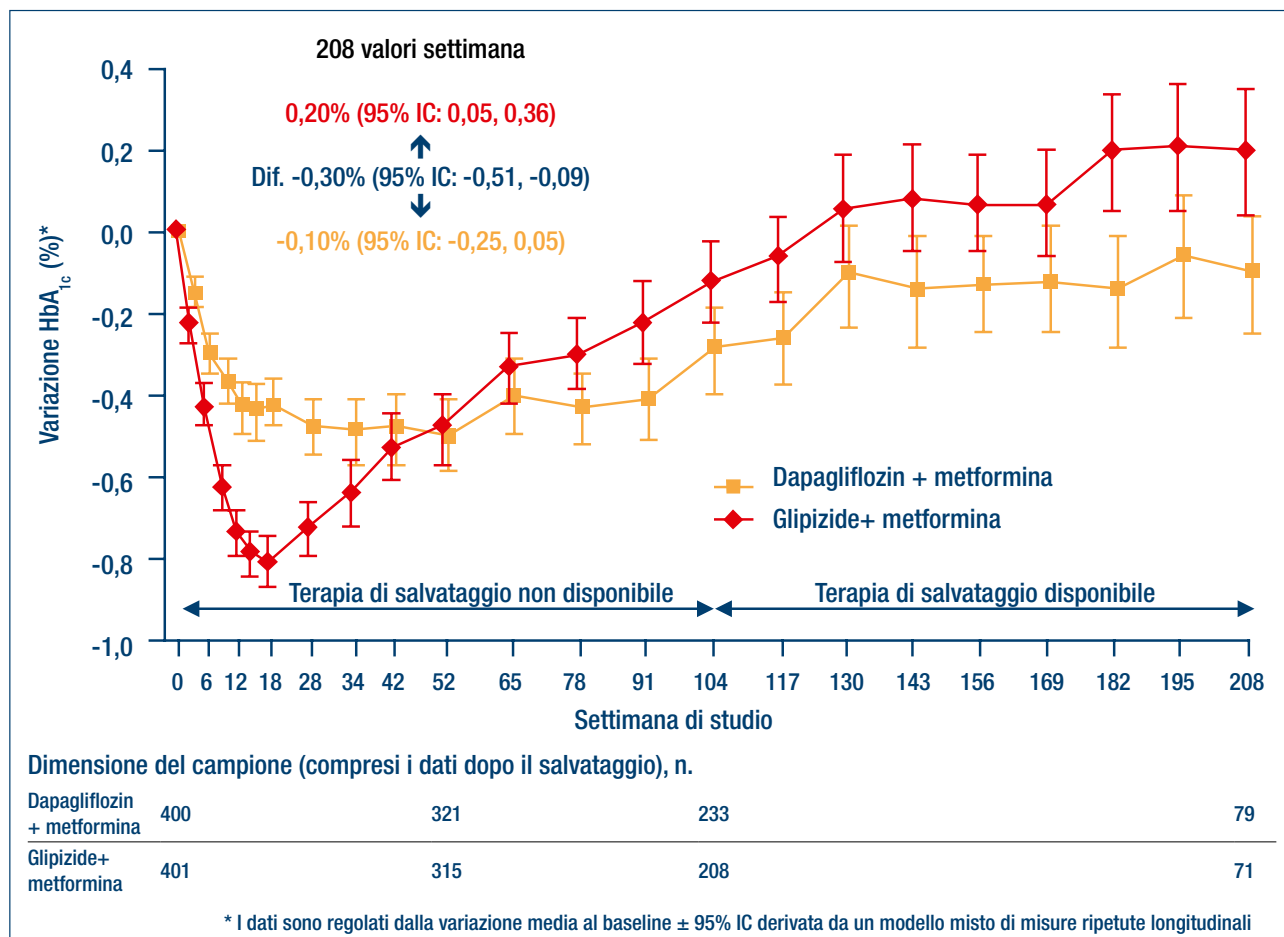


Figura 2.

Efficacia a lungo termine (4 anni) di dapagliflozin vs glipizide (da Del Prato et al., 2013, mod.).

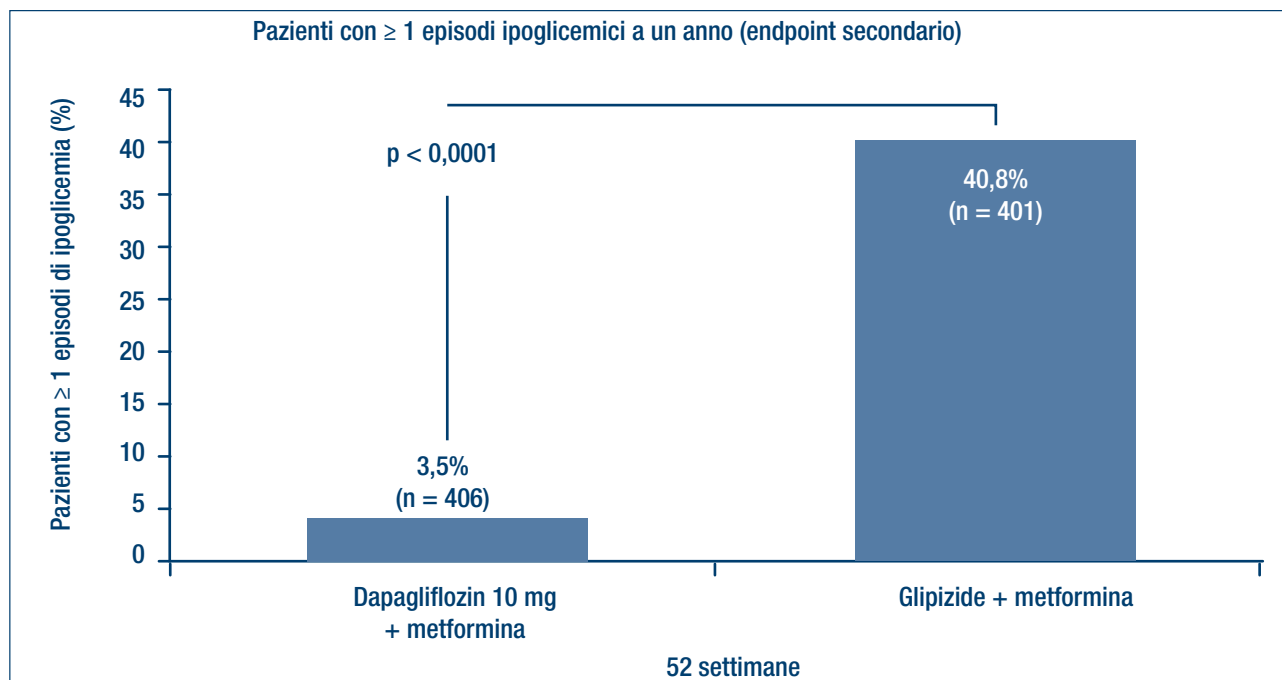


Figura 3.

Incidenza di ipoglicemia con dapagliflozin vs glipizide (da Nauck et al., 2011, mod.).

fetto glicosurico è mantenuto nel tempo, è indipendente dall'insulina e per questo può rappresentare una valida opzione terapeutica in qualsiasi stadio di malattia diabetica.

Efficacia clinica

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia di dapagliflozin nel diabete tipo 2, sia in monoterapia, sia in add-on a metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali, tra cui gli inibitori del DPP-IV e in add-on a insulina, in tutte quindi le fasi della storia naturale della patologia, sia in fase precoce sia più avanzata, quando ormai la funzione beta-cellulare è fortemente compromessa. La popolazione studiata supera i 4000 pazienti all'interno dei trial e più di 290mila pazienti sono già stati trattati in *real life*.

Monoterapia

Dapagliflozin è stato studiato in monoterapia vs placebo e vs metformina o placebo. La riduzione media di HbA_{1c} a 24 settimane è di 0,89% (range 0,66-1,45%), con riduzioni anche di 1,2-1,5% nei soggetti con glicata di partenza $\geq 9\%$. Accanto a un effetto positivo sulla glicemia a digiuno è stata dimostrata anche una riduzione ancora più marcata della glicemia postprandiale.

Duplica e triplice terapia orale

Come si evidenzia dalla Figura 1, dapagliflozin è stato studiato in associazione alle più comuni terapie ipoglicemizzanti: metformina, DPP-IV inibitori, glimepiride, pioglitazone e insulina. In tutti gli studi si è ottenuta una riduzione dell'HbA_{1c} statisticamente significativa vs placebo, tra -0,45 in associazione a DPP-IV inibitori e -1,98% nello studio in *add-on* a metformina a lento rilascio. Nel trial clinico in associazione con metformina vs sulfonilurea + metformina, come si evidenzia nella Figura 2, nei primi mesi è meno efficace rispetto a glipizide, già a un anno è sovrapponibile alla sulfonilurea, a 2 anni è chiaramente più efficace, mantenendosi tale anche a 4 anni, dimostrando una *durability* superiore. Il rischio di ipoglicemia è 10 volte inferiore rispetto a glipizide (Fig. 3) e anche il confronto sul peso è rilevante, con una differenza di 4 kg a 4 anni.

Terapia in associazione a insulina (\pm metformina)

In *add-on* a insulina, dapagliflozin ha determinato una riduzione di HbA_{1c} -0,8%, con un mantenimento di un dosaggio insulinico invariato nell'arco di 2 anni rispetto all'au-

mento di 19 U di insulina nel gruppo trattato con placebo. Questo effetto positivo sul compenso glicemico e sulla non necessità di intensificare il dosaggio insulinico si associa a un'azione favorevole sul peso corporeo (-1,6 kg nel gruppo trattato con dapagliflozin vs + 1,7 kg nel gruppo trattato con placebo e insulina, con una differenza di 3,3 kg) (Fig. 4).

Efficacia sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa

Il calo ponderale è uno dei benefici della terapia con dapagliflozin ed è di circa 1-3 kg a seconda degli studi (Fig. 5). La riduzione del peso diventa evidente dopo 6 settimane di trattamento, dipende inizialmente dalla perdita di liquidi e successivamente dalla perdita di calorie correlata alla glicosuria. Recentemente uno studio condotto con DEXA (densitometria assiale a raggi X) ha dimostrato che il calo ponderale è dovuto per almeno 2/3 dalla perdita di massa grassa, sia sottocutanea sia viscerale, e solo per un terzo dalla perdita di massa magra e liquidi. Accanto agli effetti positivi sul peso, il trattamento con dapagliflozin si associa a una

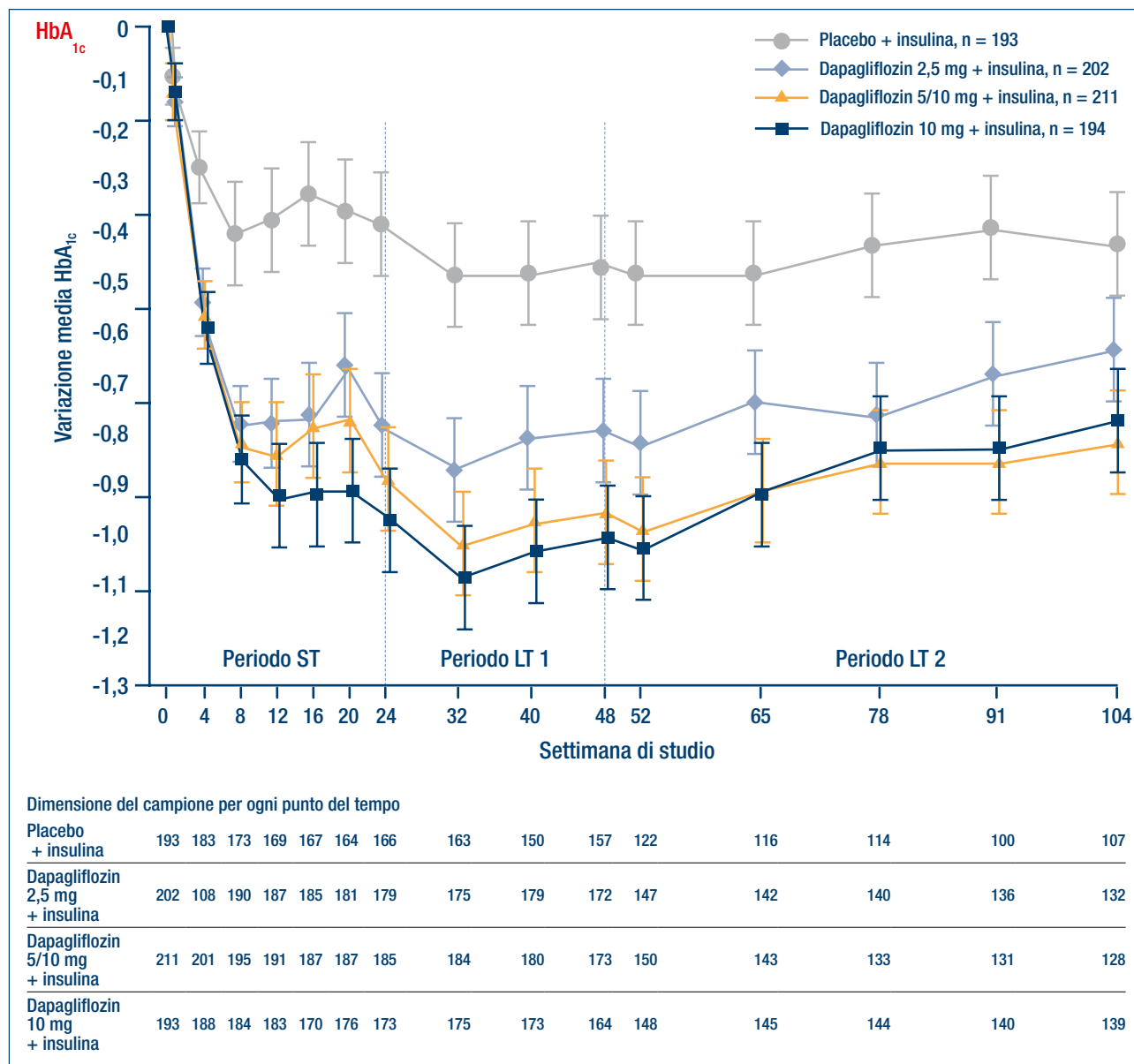


Figura 4. Efficacia di dapagliflozin sull'HbA_{1c} e sul peso corporeo nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

riduzione della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica di 2-4 mmHg e di 1,6 mmHg rispettivamente, evidente già nelle prime settimane di trattamento, dipendente dalla combinazione dell'effetto diuretico della glicosuria, di un effetto natriuretico e della perdita di peso (Fig. 5).

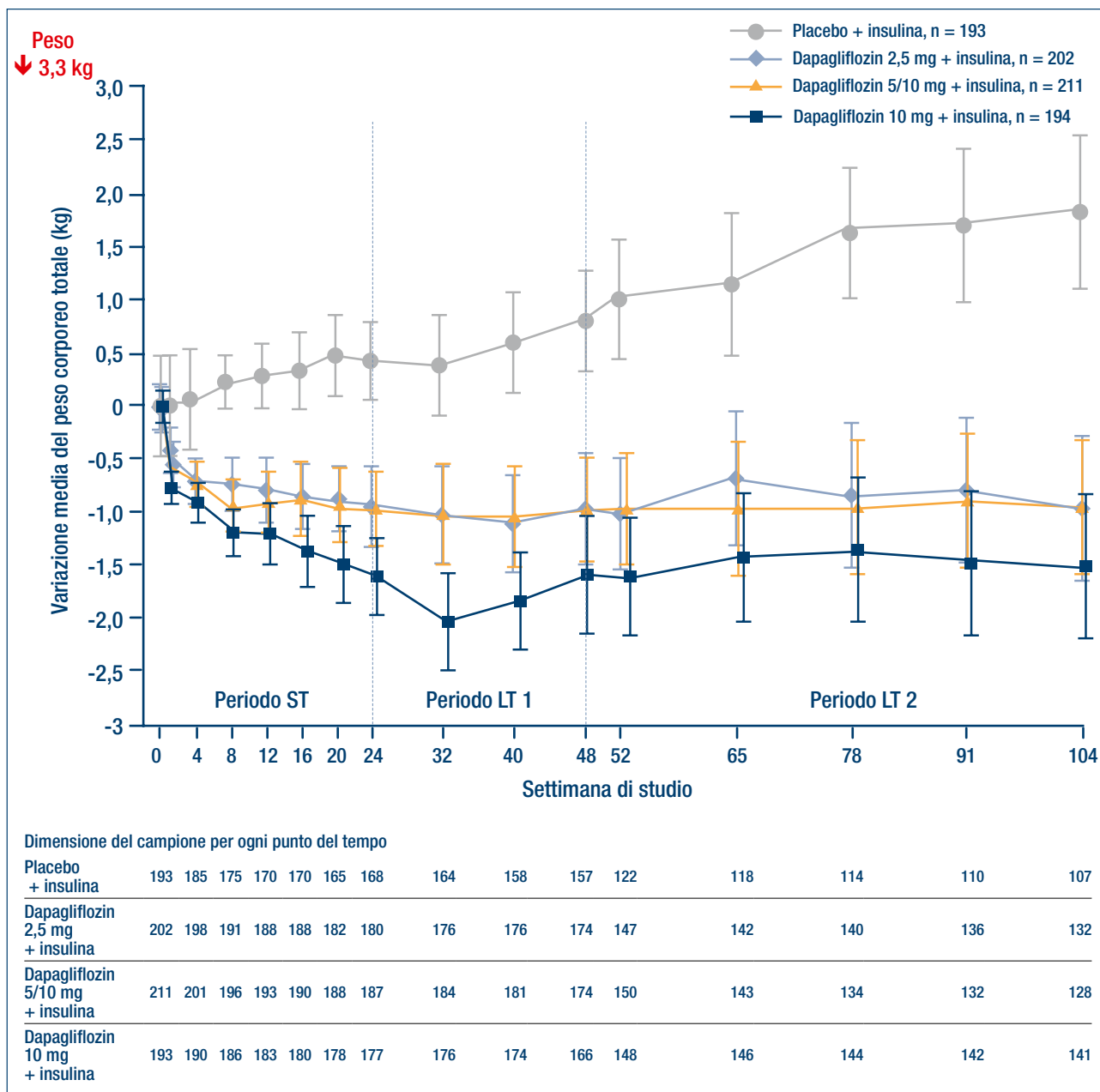
Sicurezza ed effetti collaterali

La glicosuria renale familiare è una condizione caratterizzata dalla presenza di glicosuria anche importante, sino a 170

mg/die, provocata da una mutazione del gene che codifica per il co-trasportatore SGLT-2. Rappresenta una sorta di modello naturale enfatizzato del trattamento con inibitori dell'SGLT-2, è una condizione benigna che non presenta alterazioni nei livelli plasmatici di glucosio e insulina e la maggior parte dei soggetti che ne sono affetti non sviluppano nessuna patologia nell'arco della vita.

Gli effetti collaterali più comuni osservati nei trial clinici in corso di trattamento con dapagliflozin sono le infezioni delle vie urinarie (4,7% vs 3,5% del placebo), le infe-

zioni genitali (4,8% vs 0,9 del placebo), la poliuria e le deplezioni di volume (0,8% vs 0,4%). Tali eventi sono evidentemente legati al meccanismo d'azione del farmaco. Le infezioni sono in genere lievi o moderate, rispondono a un singolo ciclo di terapia standard e raramente sono ricorrenti. Le infezioni genitali sono più comuni nelle donne, soprattutto vulvovaginiti micotiche, ma raramente portano a interruzione del trattamento. Le pielonefriti sono rare, con una frequenza sovrapponibile al placebo. La deplezione di volume (disidratazione, ipotensione o ipovolemia) è un evento raro

**Figura 4.**

Efficacia di dapagliflozin sull'HbA_{1c} e sul peso corporeo nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

in corso di terapia con dapagliflozin, però è più frequente che con il placebo anche se non in modo significativo. Non si sono evidenziate variazioni degli elettroliti, se non lievi cambiamenti dei livelli di fosforo e magnesio. Raramente si sono verificati transitori peggioramenti dei livelli di creatinina e di filtrato glomerulare nelle prime settimane di trattamento, ma rimangono stabili nel tempo e sono reversibili.

La sicurezza di dapagliflozin è confermata anche dal basso rischio di ipoglicemia,

la cui incidenza varia a seconda della terapia ipoglicemizzante a cui viene associato. L'incidenza in monoterapia o in associazione a metformina o pioglitazone è risultata bassa, quasi sovrapponibile al placebo, e significativamente più bassa rispetto alla sulfonilurea (Fig. 3). In associazione a insulina e a sulfonilurea l'incidenza aumenta. Il trattamento con dapagliflozin non si associa a un aumento del rischio cardiovascolare da quanto emerge da studi meta-analitici, ma è in corso uno studio specifico

appositamente disegnato per gli endpoint cardiovascolari (studio DECLARE TIMIc58). Non sono stati evidenziati effetti negativi sul rischio di neoplasie, né a livello epidemiologico, né in studi su animali. Si è verificato un numero maggiore di tumori della vescica rispetto al placebo, ma non vi è chiara correlazione con dapagliflozin in quanto insorti dopo un periodo troppo breve di terapia con il farmaco. A scopo precauzionale non è raccomandata l'associazione con il pioglitazone.

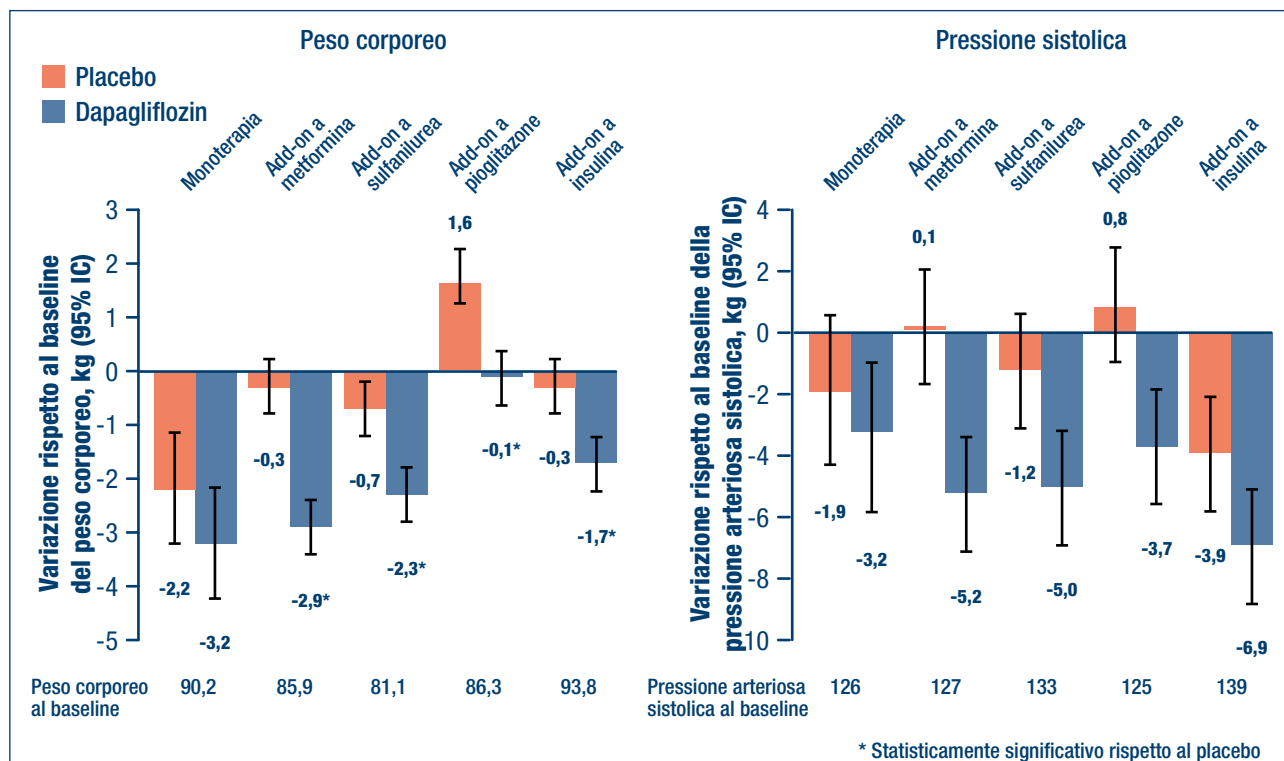


Figura 5.

Effetti di dapagliflozin sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa sistolica nei diversi studi clinici (da Hardy et al., 2012, mod.).

Popolazioni speciali e cautele nell'utilizzo

Pazienti anziani

Confrontando all'interno degli studi clinici condotti con dapagliflozin la popolazione di età inferiore a 65 anni con quella di età superiore a 65 anni non emergono differenze significative nel profilo di *safety*. Il soggetto anziano (sopra i 75 anni) non è il candidato migliore all'utilizzo degli SGLT-2 inibitori sia perché più frequentemente in questa popolazione il filtrato glomerulare è ridotto, sia perché è più frequente l'utilizzo di diuretici per cui è maggiore il rischio di effetti collaterali legati alla deplezione di volume, quali ipotensione e vertigini, pertanto oltre ai 75 anni di età non è raccomandato.

Pazienti con compromissione della funzione renale

L'utilizzo di dapagliflozin non è indicato in presenza di un filtrato glomerulare eGFR \leq 60 ml/min, non per un'azione nefrotossica o per un aumento degli effetti collaterali, ma perché l'efficacia di questa

classe di farmaci è ridotta visto lo specifico meccanismo d'azione a livello renale. Nei soggetti con compromissione della funzione renale si sono verificati con frequenza maggiore peggioramenti transitori della creatinina e del eGFR nelle prime settimane di trattamento, rimanendo però stabili nei mesi successivi e reversibili con la sospensione del farmaco. Non vi sono dati sufficienti nella popolazione con moderata compromissione renale (eGFR tra 45 e 60 ml/min) per cui è sconsigliato l'uso.

Pazienti con insufficienza epatica

Dapagliflozin è ben tollerato e non si accompagna a variazioni degli enzimi epatici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nell'insufficienza epatica lieve e moderata.

Appropriatezza d'uso di dapagliflozin

Visto il meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT-2, è sconsigliata l'associazione con diuretici d'ansa e l'utilizzo del dapa-

gliflozin è sconsigliato in pazienti con deplezione di volume. Particolare cautela nei soggetti ipertesi in terapia con diuretici in quanto potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del diuretico già nei primi giorni di terapia.

Posizionamento clinico

Il meccanismo d'azione innovativo di dapagliflozin, completamente indipendente dall'asse insulinico, lo rende una valida opzione terapeutica in tutte le fasi della storia naturale del diabete tipo 2, sia in fase precoce, in monoterapia (in soggetti intolleranti alla metformina) o al fallimento della metformina (in associazione a quest'ultima), sia in fase più tardiva, in associazione all'insulina, in quanto la sua azione di riduzione della glicemia attraverso l'induzione di glicosuria si mantiene anche quando la funzionalità beta-cellulare è fortemente compromessa. La massima efficacia del farmaco si ha tanto migliore è la funzione renale del soggetto e tanto minore è l'età del paziente.

Dapagliflozin è un'alternativa terapeutica

estremamente valida e interessante nella gestione del diabete tipo 2 grazie all'efficacia sulla glicemia dimostrata fino a 4 anni unita a un basso rischio di ipoglicemie e alle azioni favorevoli sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. A questo si aggiunge un profilo di sicurezza favorevole emerso dai trial clinici e dalle esperienze di *real life* (in Europa e negli Stati Uniti).

Bibliografia di riferimento

- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of *Dapagliflozin* in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
- Baker WL, Smyth LR, Riche DM, 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.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. *Effects of Dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-31.
- Dapagliflozin. Summary of product characteristics*. Bristol: Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2012.
- Del Prato S, et al. Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA, 21-25 June 2013 (abstract 62-LB).
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
- Gerich JE. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. *Diabet Med* 2010;27:136-42.
- Hardy E, Salsali A, Wessman C, et al. *Exploration of the relationship of reduction in HbA_{1c} and body weight by dapagliflozin in patients with t2dm: pooled analysis of 5 clinical trials*. *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):A252.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. *Biology of human sodium glucose transporters*. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.