

SGLT2 inibitori



M.C. Ponziani¹, R. Assaloni², G. Corigliano³, A. Giancaterini⁴, G. Magro⁵,
F. Strollo⁶, F. Tuccinardi⁷
mchantal.ponziani@gmail.com

¹UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU Maggiore della Carità, Novara; ²SOS di Diabetologia, AAS2 Bassa Friulana-Isontina; ³Servizio Diabetologia AID, Napoli; ⁴UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ⁵UOS Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; ⁶UOC Diabetologia e Dietologia, ASL RME; ⁷UOC Diabetologia Endocrinologia, P.O. Gaeta, Azienda USL Latina

Parole chiave: SGLT2, Glucotossicità, Meccanismi insulino-dipendenti, Calo di peso, Infezioni genitorinarie

Keywords: SGLT2, Glucose toxicity, Insulin-independent mechanism, Weight loss, Genitourinary infections

Il Giornale di AMD, 2015;18; 2S:25-41

Riassunto

Gli inibitori del SGLT2 riducono il glucosio aumentandone l'escrezione. Questa nuova classe di farmaci per la cura del diabete blocca il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali determinandone l'eliminazione dall'organismo. Gli inibitori del SGLT2 oltre a migliorare il compenso glicemico riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia. Tuttavia la sicurezza a lungo termine specialmente riguardo alle infezioni genitorinarie, al rischio tumorale e cardiovascolare richiede ulteriori studi. Tutti questi aspetti clinici verranno trattati nella presente review.

Summary

SGLT2 inhibitors lower glucose by enhancing its excretion. This novel class of drug for diabetes treatment blocks reabsorption in the renal tubules thus eliminating glucose from body. SGLT2 inhibitors in addition to improving glucose control reduce also body weight and blood pressure with a low risk of hypoglycemia. However long term safety especially as regards the genitourinary infections, cancer risk and cardiovascular risk requires further studies. All these clinical aspects will be studied in this review.

La nostra comprensione della fisiopatologia del diabete è progredita nel tempo. Attualmente sono stati identificati otto difetti fisiopatologici, definiti "inquietante otetto", coinvolti nello sviluppo del diabete⁽¹⁾. Inclusi in questi otto difetti sono i reni e l'associata omeostasi renale del glucosio, che fino ad ora, erano stati trascurati⁽²⁾. Con l'avanzare delle conoscenze sull'influenza del rene nel metabolismo del glucosio è stata avviata la sperimentazione di farmaci capaci di migliorare il controllo glicemico attraverso la promozione della glicosuria⁽²⁾. L'obiettivo di questa revisione è quello di discutere il ruolo del rene nell'omeostasi del glucosio e valutare efficacia, sicurezza e importanza clinica di una nuova classe di farmaci: i sodio-glucosio co-transporter 2 (SGLT2) inibitori.

Ruolo del rene nell'omeostasi glicidica

Gli individui sani hanno la capacità di mantenere le concentrazioni di glucosio plasmatico entro il range di 3,9-8,9

mmol/L (70-160 mg/dl) nonostante la loro dieta, a causa di un sistema di bilanciamento omeostatico tra produzione, riassorbimento e utilizzazione del glucosio⁽²⁾. Molti organi sono coinvolti nell'omeostasi del glucosio e i reni sono ormai riconosciuti esercitare un importante contributo sia nella produzione mediante gluconeogenesi sia nel riassorbimento del glucosio^(2,3). Il rene contribuisce all'omeostasi del glucosio filtrando e riassorbendo il glucosio stesso. In pazienti non diabetici circa 180 g di glucosio sono liberamente filtrati dai glomeruli ogni giorno, quantità che viene in sostanza completamente riassorbita nel tubulo contorto prossimale. Il glucosio, essendo un composto polare, per essere riassorbito o trasportato attraverso la cellula dal lume nel circolo ematico necessita di proteine di trasporto associate alla membrana plasmatica. 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^(2,3). Ci sono due tipi di SGLTs: SGLT1, trasportatore a bassa capacità e alta affinità che si trova principalmente nell'intestino tenue, ma anche nel tubulo contorto prossimale renale e SGLT2, trasportatore ad elevata capacità e bassa affinità localizzato nel tubulo contorto prossimale^(2,4). SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio⁽²⁾. Il rimanente 10% di glucosio viene riassorbito dal SGLT1 nella parte terminale del tubulo contorto⁽⁵⁾. Una volta che la capacità (~ glucosio/minuto 350 mg) di questi trasportatori è saturata evento che si verifica per una concentrazione diglucosio nel sangue di circa 10,0-11,1 mmol/L (180-200 mg/dl) in individui sani, il glucosio comincia ad 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 glicosuria⁽³⁾.

Storia degli inibitori di SGLT2

Il concetto di inibire il riassorbimento del glucosio si è sviluppato dal momento della scoperta di malattie ereditarie e acquisite nelle quali la soglia plasmatica

renale del glucosio risultava alterata con conseguente abbondante escrezione di glucosio con le urine. Le due principali cause di glicosuria renale sono la glicosuria renale familiare (FRG), derivante da mutazioni di SGLT2 (incidenza di 1/20.000 persone negli Stati Uniti), e la sindrome da malassorbimento glucosio-galattosio (GGM), derivante da mutazioni di SGLT1 (circa 300 persone colpite ad oggi in tutto il mondo)^(2,3,6,7). A parte la rilevante glicosuria, i pazienti con FRG non presentano particolari problematiche cliniche e sono pertanto considerati avere una forma di glicosuria benigna. D'altra parte, i pazienti con GGM hanno spesso sintomi gastrointestinali severi (GI) che si manifestano entro i primi giorni dopo la nascita e sono la conseguenza dell'incapacità di assorbire glucosio e galattosio nel tratto intestinale, con diarrea grave e disidratazione, che può essere fatale se non viene avviata una dieta priva di glucosio e galattosio. La glicosuria in pazienti con GGM è molto mite, dimostrando che la maggioranza di riassorbimento renale del glucosio avviene attraverso SGLT2. Inoltre, sappiamo che i pazienti con FRG e glicosuria cronica sono generalmente sani e non presentano conseguenze negative, ad indicare che gli inibitori SGLT2 possono rappresentare un target molto interessante per la gestione del diabete mellito^(2,3).

Come accennato in precedenza, una volta che la capacità dei trasportatori SGLT2 è superata, il glucosio comincia a essere escreto nelle urine. Storicamente la glicosuria è stata considerata indicativa di scarso controllo glicemico. Tuttavia, a causa del particolare meccanismo dei SGLT2 inibitori l'inibizione del riassorbimento renale in presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio e la conseguente comparsa di glicosuria possono essere considerate un meccanismo di difesa grazie al quale il glucosio viene eliminato riducendo l'esposizione dei tessuti ai suoi effetti dannosi.

La florizina è stato il primo inibitore SGLT scoperto (nel 1835) ed è un composto naturale isolato dalla corteccia del melo. Agisce a livello renale aumentando l'escrezione di glucosio, ma non è adatta per l'uso clinico a causa della scarsa biodisponibilità orale e degli eventi avversi gastrointestinali, come la grave diarrea. È ormai noto che gli eventi avversi GI di questo composto sono attribuibili alla mancata specificità per SGLT2 e all'azione anche su SGLT1 presente prevalentemente nel piccolo intestino⁽²⁻⁴⁾.

Negli anni 80-90 sono stati effettuati numerosi studi con la florizina, che hanno dimostrato un effetto favorevole sia sulla secrezione sia sulla sensibilità insulinica verosimilmente per riduzione della glucotossicità⁽⁸⁾. Tali studi sono stati condotti su ratti pancreatectomizzati. In corso di test di tolleranza alimentare i ratti sottoposti a pancreatectomia presentano un significativo rialzo della glicemia e una risposta insulinica quasi assente. I ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina presentano una completa normalizzazione dei valori glicemici. I ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina, nei quali la florizina viene sospesa, presentano un rialzo della glicemia simile ai ratti pancreatectomizzati. Sottoponendo i ratti a clamp iperglicemico

si osserva: nei ratti di controllo sani l'attivazione della secrezione insulinica con tipico andamento bifasico; nei ratti sottoposti a pancreatectomia la perdita totale della prima fase e la grave compromissione della seconda fase e nei ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina il ripristino della prima e della seconda fase di secrezione insulinica. Essendo i ratti pancreatectomizzati la secrezione insulinica non può tornare a livelli normali. Peraltro la risposta insulinica plasmatica per grammo di tessuto pancreatico residuo è normale nei ratti trattati con florizina⁽⁹⁾. Possiamo, pertanto, affermare che l'iperglicemia cronica in ratti con marcata riduzione della massa β cellulare compromette la capacità del tessuto residuo di rispondere ad uno stimolo glicidico acuto e che la cecità al glucosio riguarda la prima e la seconda fase della secrezione insulinica. Tutte le precedenti alterazioni sono reversibili con la correzione dell'iperglicemia effettuata utilizzando la florizina, inibitore del SGLT2 e quindi capace di provocare glicosuria. Inoltre lo studio della captazione del glucosio insulino-mediata in corso di clamp euglicemico ha evidenziato una completa normalizzazione della insulino-sensibilità nei ratti trattati con florizina. L'interruzione della florizina ripristina la condizione di insulino-resistenza⁽¹⁰⁾.

La scarsa biodisponibilità della florizina portò allo sviluppo di un derivato T1095A dotato di maggiore stabilità, ma ancora scarsamente selettivo per SGLT2 la cui sperimentazione venne interrotta dopo studi di fase 2. Successivamente sono stati sviluppati SGLT2 inibitori dotati di selettività sempre maggiore e che hanno completato tutte le fasi di sperimentazione e sono stati approvati dalle autorità regolatorie⁽²⁻⁵⁾. Gli SGLT2 inibitori finora studiati sono numerosi. Nella presente trattazione parleremo estesamente di dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, mentre faremo solo brevi cenni a ipragliflozin, sergigliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin e remogliflozin. Nel novembre 2012 l'EMA ha approvato la commercializzazione del dapagliflozin, mentre la FDA ha dato parere sfavorevole chiedendo studi di approfondimento della safety e approvato il farmaco successivamente nel gennaio 2014. Nel marzo 2013 la FDA ha approvato la commercializzazione di canagliflozin e nell'agosto 2014 di empagliflozin. L'EMA ha approvato il canagliflozin nel settembre 2013 ed empagliflozin nell'aprile 2014. Ipragliflozin è stato approvato per la commercializzazione in Giappone nel gennaio 2014. Luseogliflozin e tofogliflozin sono stati approvati per la commercializzazione nel marzo 2014 in Giappone.

Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Pertanto agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria con conseguente effetto di riduzione della glicemia. L'EMA ha al momento approvato per la commercializzazione canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin.

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche

Dapagliflozin

Assunto oralmente, dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75%, ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico⁽¹¹⁾. È stata osservata una relazione dose-risposta: la glicosuria è indotta dopo la dose iniziale; la massima concentrazione plasmatica è stata dimostrata entro 2 ore⁽¹²⁾, la emivita di eliminazione è di 12.9 ore e dapagliflozin è legato per il 91% alle proteine plasmatiche⁽¹²⁾. Il metabolismo a composti inattivi avviene principalmente via glucuronidazione e la via del citocromo P450 è una via minore di clearance del farmaco⁽¹¹⁾. L'eliminazione avviene soprattutto attraverso l'escrezione renale di metaboliti inattivi. Dapagliflozin non induce o inibisce gli isoenzimi CYP⁽¹²⁾. Il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è significativamente influenzato da età, genere, gruppo etnico e momento di somministrazione⁽¹²⁾.

Canagliflozin

Canagliflozin è un inibitore selettivo per SGLT2 che riduce la soglia plasmatica renale per il glucosio di circa 80 mg/dl, aumentando la glicosuria⁽¹³⁾. A dosi più alte (300 mg/die o superiori), canagliflozin può anche inibire SGLT1 nell'intestino e rallentare l'assorbimento del glucosio postprandiale. La dose di 100 mg al giorno non sembra avere una affinità significativa per il recettore SGLT1⁽¹⁴⁾. Canagliflozin raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 1-2 ore dopo somministrazione orale e i livelli di steady state sono raggiunti in 4 o 5 giorni⁽¹⁵⁾. Il farmaco presenta una biodisponibilità del 65% ed è altamente legato alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Dopo singola dose orale l'emivita è risultata 10,6 e 13,1 ore rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg. Il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9) e uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi B4 (UGT2B4) con formazione di metaboliti inattivi, eliminati per via renale. Il metabolismo di canagliflozin attraverso il citocromo P450 (CYP), è minimo, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche. Circa il 33% dei metaboliti del canagliflozin viene eliminato per via renale e circa il 42% per via fecale⁽¹⁵⁾.

Empagliflozin

Gli studi in vitro hanno dimostrato che empagliflozin è un potente ed altamente specifico inibitore di SGLT2 con una selettività 2500 volte superiore per SGLT2 rispetto a SGLT1⁽¹⁶⁾. Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato come empagliflozin sia rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunga il picco di concentrazione plasmatica approssimativamente dopo 1.33-3.00 ore. I livelli plasmatici declinano in modo bifasico con una rapida fase di distribuzione e una più lenta fase di eliminazione. L'emivita di eliminazione è di 13.1 ore. La maggior parte viene escreta per

via urinaria nelle prime 24 ore con circa 11-19% della dose escreta in forma inalterata⁽¹⁷⁾. Il cibo non determina rilevanti effetti sull'esposizione al farmaco⁽¹⁸⁾. Non sono state documentate rilevanti interazioni farmacologiche in grado di alterare farmacocinetica o farmacodinamica di empagliflozin^(19,27).

Gli SGLT2 inibitori vengono somministrati per via orale. Presentano una biodisponibilità del 65-75% e il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione. Il metabolismo attraverso il citocromo P450 (CYP) è minimo, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche.

Effetti glicemici

Dapagliflozin

Dapagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, SU, pioglitazone, metformina e SU, metformina e sitagliptin, e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)^(28,38). Gli studi di fase III hanno esaminato anche dapagliflozin in particolari popolazioni come i soggetti con insufficienza renale di grado moderato (eGFR > 30 e < 59 mL/minuto/1,73 m²), e quelli con malattia cardiovascolare documentata e ipertensione⁽³⁸⁾.

In monoterapia dopo 12 e 24 settimane di trattamento la HbA1c si è ridotta di -0,72% e -0,77% con dapagliflozin 5 mg e di -0,85% e -0,89% con dapagliflozin 10 mg in diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta e esercizio fisico rispetto a placebo (-0,18%, e -0,23% P < 0.001). La glicemia a digiuno (FPG) si è ridotta di -19 mg/dl e -21 mg/dl con le due dosi di dapagliflozin (placebo -6 mg/dl, P 0.005 e 0.002 rispettivamente) alla 12 settimana e di -24 mg/dl e -28 mg/dl alla 24 settimana (placebo -4 mg/dl, P 0.0005 e <0.0001 rispettivamente). Sebbene non venga raggiunta la significatività statistica una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% rispetto al placebo (40%-44% e 51%-52% rispetto 32%). Dopo 102 settimane dapagliflozin alla dose di 5 e di 10 mg ha mantenuto la sua efficacia su HbA1c (-0,71% and -0,61% versus -0,17%) e glicemia a digiuno (-19 mg/dl e -27 mg/dl versus -6,8 mg/dl) rispetto al placebo^(29,30).

L'efficacia di dapagliflozin è stata confermata anche negli studi di add-on alla metformina. La riduzione iniziale della HbA1c alla 24 settimana con dapagliflozin 5 e 10 mg aggiunta alla metformina veniva mantenuta a 102 settimane e risultava maggiore rispetto al placebo (-0,58% and -0,78% versus 0,02%). La FBG si riduceva con entrambe le dosi e tale riduzione veniva mantenuta dopo 102 settimane e risultava superiore al placebo (-26 mg/dl e -24 mg/dl versus -10 mg/dl)⁽³¹⁾. Dapagliflozin titolato alla dose massimale associazione con metformina è risultato non inferiore alla glipizide alla massima dose tollerata. Inoltre dapagliflozin ha mante-

nuto tale effetto di riduzione della glicemia per l'intera durata dello studio (52 settimane), mentre la glicemia ha mostrato un aumento nel gruppo glipizide. L'effetto di riduzione della HbA1c si mantiene con dapagliflozin anche a 104 settimane, mentre l'effetto della glipizide tende a ridursi. (-0.32% versus -0.14%, rispettivamente)^(32,33). Dapagliflozin 5 mg o 10 mg una volta al giorno aggiunto a pioglitazone 30 mg/die ha significativamente ridotto, dopo 24 settimane e mantenuto fino a 48 settimane, la HbA1c rispetto al placebo (-0.95% e -1.21% contro -0.54%). Una rapida diminuzione della FPG viene osservata fin dalla prima settimana e mantenuta nelle 48 settimane di terapia (-23 e -33 mg/dl rispetto a 13 mg/dl) rispetto all'aggiunta di placebo⁽³⁴⁾. Dapagliflozin aggiunto ad insulina con o senza altri OHA determina una significativa riduzione della HbA1c rispetto a placebo in uno studio protratto per 48 settimane (insulina da sola -0.89% e -0.96% contro -0.50; insulina con OHA -1.02% e -1.04% contro -0.44%). Il fabbisogno insulinico giornaliero aumentava nelle prime 48 settimane nel gruppo placebo (10.54 unità), mentre nessun incremento veniva osservato nel gruppo con dapagliflozin (-0.69 a 0.30 p < 0.001). Dapagliflozin ha migliorato il controllo glicemico, ha stabilizzato le dosi di insulina e ha ridotto il peso corporeo anche nello studio in add-on ad insulina versus placebo protratto per 104 settimane. In particolare la HbA1c si è ridotta di 0,6%-0,8% con dapagliflozin versus 0,4% con placebo. Nel gruppo placebo la dose di insulina è aumentata di 18.3 UI /die e il peso è aumentato di 1,8 Kg a 104 settimane. Nel gruppo dapagliflozin la dose di insulina è rimasta stabile e si è ottenuto un calo ponderale di 0,9-1,4 Kg⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Canagliflozin

Canagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, SU, metformina e SU, metformina e pioglitazone, e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)^(39,46). Gli studi di fase III hanno esaminato anche canagliflozin in particolari popolazioni come i soggetti con insufficienza renale (eGFR > 30 e < 50 mL / minuto/1,73 m²), gli anziani, e quelli con elevato rischio cardiovascolare⁽¹⁵⁾.

In monoterapia dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin alle dosi 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha ridotto significativamente la HbA1c (-0,77% e -1,03%, rispettivamente) in diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta e esercizio fisico rispetto a placebo (0,14%, P, 0.001). La glicemia a digiuno (FPG) si è significativamente ridotta da -27 mg/dl a -34 mg/dl con le due dosi di canagliflozin (placebo = 9 mg/dl, p<0.001). Si è osservata anche una riduzione della glicemia postprandiale (PPG) maggiore nel gruppo trattato da -43 mg/dl a -59 mg/dl con le due dosi di canagliflozin (placebo + 5 mg/dl, p<0.001). Di conseguenza una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% rispetto al placebo (44,5% al 62,4% rispetto 20,6%; p<0.001)⁽³⁹⁾.

L'efficacia di canagliflozin è stata confermata anche negli studi di add-on alla metformina. Canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno in associazione con metformina è risultato non inferiore alla combinazione glicemipiride-metformina, e canagliflozin 300 mg una volta al giorno ha determinato una maggiore riduzione di HbA1c rispetto a glicemipiride (-0,93% vs -0,81%; 95% CI: -0.22, -0.02). È stata osservata una diminuzione maggiore della FPG con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto a glicemipiride (da -24 mg/dl a -28 mg/dl vs. 18 mg/dl). Inoltre canagliflozin ha mantenuto tale effetto di riduzione della glicemia per l'intera durata dello studio (52 settimane), mentre la glicemia ha mostrato un aumento dopo 18 settimane nel gruppo glicemipiride. Nonostante le maggiori riduzioni di HbA1c e FPG con canagliflozin, percentuali simili di pazienti hanno raggiunto un HbA1c inferiore al 7% (53,6% al 60,1% contro il 55,8%, rispettivamente)^(40,41).

Canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno aggiunto alla terapia di pazienti non adeguatamente controllati con metformina e SU ha significativamente ridotto HbA1c (-0.85% al -1.06% contro -0.13%; p<0.001) e FPG (-18 a -30 mg/dl rispetto a 4 mg/dl p<0.001) rispetto all'aggiunta di placebo. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con canagliflozin ha raggiunto un HbA1c del 7,0% (43,2% al 56,6% contro il 18,0%, p<0.001)^(42,43).

Negli studi di confronto canagliflozin 300 mg/die in combinazione con metformina e SU rispetto a sitagliptin in combinazione con metformina e SU, canagliflozin 300 mg ha ottenuto una maggiore riduzione di HbA1c rispetto a sitagliptin 100 mg/die dopo 52 settimane (-1,03% rispetto al 0,66%, rispettivamente; 95% CI: -0.50, -0.25), nonché una maggiore riduzione della FPG (-30 mg/dl vs 6 mg/dl per canagliflozin rispetto a sitagliptin, rispettivamente; P 0,001). Inoltre, maggior numero di pazienti trattati con canagliflozin 300 mg/die ha raggiunto un valore di HbA1c di 7,0% rispetto a sitagliptin 100 mg/die (47,6% contro 35,3%)⁽⁴⁴⁾.

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno aggiunto a metformina e pioglitazone ha ridotto l'HbA1c significativamente rispetto all'aggiunta di placebo (-0,89% e -1,03% contro -0,26%, rispettivamente; p<0.001), così come la FPG (-27 mg/dl e -33 mg/dl rispetto a 3 mg/dl rispettivamente; p<0.001). Dopo 26 settimane di terapia una percentuale maggiore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno raggiungeva una HbA1c di 7,0% rispetto al placebo (46,9% e 64,3% contro 32,5%, rispettivamente, p<0.01)⁽⁴⁵⁾.

L'analisi di un sottogruppo di pazienti dal Canagliflozin Cardiovascular Study Assessment (CANVAS) e quindi ad alto rischio di malattia CV o con precedente malattia CV ha documentato che canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno ha portato a ulteriori riduzioni di HbA1c quando aggiunto a insulina (>30 UI al giorno), con o senza altri OHA (-0,63% e -0,72% rispetto al -0,01%, rispettivamente; p<0.001). Si sono osservate anche riduzioni significative della FPG con (-18 mg/dl e -25 mg/dl rispetto -3,6 mg/dl p<0.001)⁽⁴⁶⁾.

Empagliflozin

Empagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e SU, metformina e pioglitazone, metformina e linagliptin e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali.). Un totale di 11.250 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati in 10 studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo e con controllo attivo; di questi, 6.015 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.021 pazienti; empagliflozin 25 mg: 3.994 pazienti). Quattro studi avevano una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi diversi hanno determinato un'esposizione dei pazienti ad empagliflozin per un periodo fino a 102 settimane⁽⁴⁷⁾. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e con controllo attivo, della durata di 24 settimane, in pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antidiabetico. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,0001$) dell'HbA1c rispetto al placebo e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno. In un'analisi prespecificata condotta su pazienti ($N=201$) con valori di HbA1c al basale $\geq 8,5\%$, il trattamento ha determinato una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale pari a $-1,44\%$ con empagliflozin 10 mg, a $-1,43\%$ con empagliflozin 25 mg e a $-1,04\%$ con sitagliptin, e ha determinato un aumento di $0,01\%$ con il placebo. Nell'estensione di questo studio, condotta in doppio cieco e controllata con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa erano sostenute fino alla settimana 52^(48,49). Empagliflozin in aggiunta a metformina, a metformina e sulfanilurea, o a pioglitazone con o senza metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo. Inoltre ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nelle estensioni di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa erano mantenute fino alla settimana 52⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glicemipiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA1c e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glicemipiride. Empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glicemipiride ($1,6\%$ per empagliflozin, $20,4\%$ per glicemipiride, $p < 0,0001$)⁽⁵³⁾. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozinin aggiunta a dosi multiple giornaliere di

insulina, con o senza metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale < 100 mg/dl [$5,5$ mmol/l] e un livello di glucosio post-prandiale < 140 mg/dl [$7,8$ mmol/l]. Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo. Alla settimana 52 il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, oltre a una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno < 110 mg/dl nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c. Alla settimana 78, empagliflozin ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c e un risparmio di insulina rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa^(54,55).

Altri SGLT inibitori

Ipragliflozin è stato studiato in associazione con metformina. In uno studio della durata di 12 settimane nei pazienti con insufficiente controllo glicemico in monoterapia con metformina (≥ 1500 mg/day) venivano randomizzati a quattro gruppi di trattamento a differente dosaggio (12.5, 50, 150 o 300 mg una volta al giorno) o placebo. Ipragliflozin migliorava il compenso glicemico in modo dose dipendente riducendo la HbA1c ($-0,22$, $-0,34$, $-0,40$ and $-0,48\%$ per ipragliflozin 12.5, 50, 150 e 300 mg, rispettivamente)⁽⁵⁶⁾. In un altro studio multicentrico, doppio-cieco, versus placebo in combinazione con metformina in pazienti giapponesi con diabete mellito di tipo 2 ipragliflozin ha dimostrato di ridurre in misura statisticamente significativa la HbA1c ($-0,87\%$; differenza media rispetto al placebo: $-1,30\%$; $p < 0,001$)⁽⁵⁷⁾. Ipragliflozin ha dimostrato di ridurre in misura statisticamente significativa la HbA1c rispetto al placebo sia in combinazione con sola sulfonilurea (fino ad un massimo di $-1,14\%$ $p < 0,001$) sia in combinazione con solo pioglitazone (fino ad un massimo di $-0,88\%$ $p < 0,001$) in studi protratti per 24 settimane^(58,59).

L'efficacia di tofogliflozin è stata valutata in uno studio multicentrico versus placebo in 230 pazienti giapponesi non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. I valori di HbA1c si sono ridotti di $-0,797\%$; $-1,017\%$ e $-0,870\%$ con i dosaggi di 10-20-40 mg versus $0,028\%$ con placebo ($p < 0,0001$)⁽⁶⁰⁾. In un

altro studio un totale di 194 pazienti (65, 20-mg; 129, 40-mg) sono stati arruolati nel braccio in monoterapia, mentre 602 (178 e 424, rispettivamente) sono stati arruolati nel braccio add-on. Nello studio in monoterapia la riduzione media a 52 settimane è risultata 0.67 e 0.66% con 20- e 40-mg. Nel braccio add-on trial la riduzione media è risultata compresa tra 0.71 e 0.93% a seconda della dose e della terapia pregressa⁽⁶¹⁾.

Luseogliflozin in monoterapia è risultato superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c. Al termine del trattamento HbA1c era significativamente ridotta rispetto al baseline nel gruppo in trattamento con luseogliflozin 2.5 mg (-0.63%) versus placebo (0.13%), con una differenza tra i due gruppi di -0.75% ($p < 0.001$)⁽⁶²⁾. Di particolare interesse la molecola LX4211 che differisce dalle altre in quanto doppio inibitore di SGLT1/SGLT2. Storicamente la inibizione di SGLT1 è stata evitata a causa dei sintomi gastroenterici (nausea, vomito, dolore addominale, stipsi o diarrea). Tuttavia gli studi di fase I e II con LX4211 in soggetti sani e affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno dimostrato che l'inibizione parziale di SGLT1 non determina alcun addizionale effetto gastroenterico rispetto al placebo e meno disturbi gastroenterici rispetto alla metformina. Un possibile vantaggio della doppia inibizione di SGLT1/SGLT2 è la diminuzione dell'assorbimento di glucosio nel piccolo intestino, che potenzialmente può stimolare la secrezione di GLP-1, in aggiunta alla inibizione del riassorbimento di glucosio a livello renale⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Gli SGLT 2 inibitori sono stati studiati sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e SU, metformina e pioglitazone, metformina e DPP IV inibitori e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali). La riduzione media della HbA1c è risultata compresa tra 0,6-1,2%. L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104ª settimana.

Ipoglicemia

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa fatta eccezione per i gruppi che ricevevano in associazione terapia con sulfoniluree o insulina. Una meta-analisi di trials con SGLT2 inibitori (dapagliflozin e canagliflozin) ha concluso che il rischio ipoglicemico era simile a quello di altri agenti: odds ratio versus placebo, 1.28 [95% CI 0.99, 1.65; I2=0%]; odds ratio versus altri farmaci ipoglicemizzanti 0.44 [95% CI 0.35, 0.54; I2=93%]⁽⁶⁶⁾. Le informazioni prescrittive per tali farmaci raccomandano di utilizzare dosi più basse di insulina e di farmaci secretagoghi per ridurre il rischio ipoglicemico quando usati in combinazione con SGLT2 inibitori^(67,68).

Dapagliflozin

Non si sono osservati episodi ipoglicemici maggiori (ovvero tali da richiedere assistenza) quando dapagliflo-

zin era utilizzato in monoterapia, mentre un rischio aumentato di eventi ipoglicemici prevalentemente minori è stato registrato quando il farmaco è stato associato a sulfonilurea o insulina^(35,69,70).

Canagliflozin

Canagliflozin è associato con una bassa incidenza di ipoglicemia; nessun caso di ipoglicemia severa è stato riportato nei trials clinici. Questo basso rischio di ipoglicemia è verosimilmente correlato alla capacità di canagliflozin di ridurre la glicemia a valori non inferiori a 80 mg. Quando la glicemia scende sotto gli 80 mg si attiva il riassorbimento del glucosio mediato dal SGLT1 per contrastare una ulteriore discesa della glicemia. In accordo con queste affermazioni il tasso di ipoglicemia è risultato sovrapponibile per canagliflozin e placebo nei trials clinici⁽¹⁵⁾. Peraltro quando canagliflozin è associato a farmaci potenzialmente in grado di indurre ipoglicemie il rischio ipoglicemico aumenta. In add on a metformina + sulfoniluree e l'ipoglicemia è stata riportata nel 27.4, 30.1 e 15.4% dei pazienti arruolati a canagliflozin 100 mg, 300 mg o placebo⁽¹⁵⁾. In associazione ad insulina l'incidenza di ipoglicemia è stata del 49.3, 48.6 e 36.8 per canagliflozin 100 mg, 300 mg o placebo⁽¹⁵⁾.

Empagliflozin

Il tasso di ipoglicemia è risultato basso anche per empagliflozin in monoterapia e comparabile al placebo⁽⁴⁸⁾. Per empagliflozin associato a metformina e sulfonilurea la frequenza di ipoglicemia era maggiore rispetto al placebo, ma nessuno degli eventi ipoglicemici poteva essere classificato come severo ovvero richiedente assistenza⁽⁵¹⁾. Quando empagliflozin era associato ad insulina basale non è stato riportato un aumentato rischio ipoglicemico rispetto al placebo⁽⁷¹⁾.

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa fatta eccezione per i pazienti che ricevevano in associazione terapia con farmaci a rischio ipoglicemico come sulfoniluree o insulina. Peraltro non vengono segnalati casi di ipoglicemia severa.

Effetti sul peso

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori nei pazienti con diabete è il calo ponderale associato con questa terapia. La maggior parte dei trials clinici con SGLT2 inibitori ha dimostrato un significativo calo ponderale nei pazienti trattati rispetto ai pazienti di controllo o trattati con placebo. Una recente meta-analisi, comprendente la maggior parte degli studi disponibili sui SGLT2 inibitori, ha documentato un calo ponderale di 1.74 Kg versus placebo e di 1.11 kg rispetto a trattamenti attivi⁽⁶⁶⁾. Dal momento che la inibizione dei SGLT2 induce glicosuria questo calo di peso potrebbe essere dovuto alla diuresi osmotica oppure ad una perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a

200-300 kcal al giorno. Generalmente si ipotizza che la diuresi osmotica sia responsabile del rapido calo di peso iniziale, mentre la perdita calorica e la conseguente perdita di massa grassa siano responsabili del più graduale calo di peso a lungo termine. Misurazioni della massa grassa con tecniche radiologiche in pazienti trattati con dapagliflozin o placebo associati a precedente trattamento con metformina hanno mostrato consistenti riduzioni del 75% rispetto ad un 50% nel gruppo placebo. Sia il calo ponderale sia la riduzione della massa grassa erano associate con l'aumento della glicosuria confermando l'ipotesi che il calo ponderale sia attribuibile alla perdita calorica con le urine. Inoltre la risonanza magnetica nucleare ha dimostrato che il tessuto adiposo viscerale si riduce maggiormente rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo a 24 settimane⁽⁷²⁾. È stato inoltre osservato che dapagliflozin in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci^(34,37,69).

Dapagliflozin

Il trattamento con dapagliflozin è risultato associato a calo ponderale rispetto ad incremento ponderale in studi versus glipizide a 52 settimane in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (-3.2 vs. +1.4kg per dapagliflozin vs. glipizide, rispettivamente; $p<0.0001$)⁽³²⁾. Una significativa e clinicamente rilevante riduzione nel peso corporeo è stata osservata con dapagliflozin 10mg vs. placebo in pazienti non adeguatamente controllati con metformina, glimepiride, o insulina ± OADs a 24 settimane. La variazione del peso andava da -1.6 a -2.9 kg per dapagliflozin 10mg vs. da +0.4 a -0.9kg per placebo; $p<0.0001$. La riduzione del peso era mantenuta a lungo termine^(30,37,69,73). I più lunghi dati disponibili per un SGLT2 inibitore dimostrano che dapagliflozin mantiene il calo ponderale per un periodo di 208 settimane⁽⁷⁴⁾. È stato inoltre osservato che dapagliflozin in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci^(34,37,69).

Canagliflozin

Canagliflozin ha dimostrato di poter indurre una perdita di peso sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Negli studi disponibili canagliflozin al dosaggio di 100 mg ha determinato una riduzione del peso corporeo compresa tra 1,9 e 3,7 kg, mentre canagliflozin 300 mg ha permesso di ottenere un calo ponderale di 2,3 e 4 kg⁽¹⁵⁾. Negli studi di confronto con altri ipoglicemizzanti canagliflozin è risultato avere un effetto più favorevole sul peso. Ad esempio negli studi di confronto con glimepiride la differenza nel calo di peso tra le due molecole è stata -4.4 Kg e -4,7 Kg rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg⁽¹⁵⁾.

Empagliflozin

Per la monoterapia con empagliflozinil cambiamento medio nel peso corporeo rispetto al baseline dopo 24

settimane era -1.9 kg (95% CI -2.4, -1.4; $p<0.0001$) e -2.1 kg (95% CI -2.6, -1.7; $p<0.0001$) rispettivamente per 10 mg e 25 mg versus 0.5 kg (95% CI 0.04, 1.0; $p<0.0355$) per il sitagliptin come trattamento attivo di confronto⁽⁴⁸⁾. Quando empagliflozinera aggiunto a metformina il cambiamento medio nel peso corporeo rispetto al baseline dopo 24 settimane era maggiore per il gruppo in trattamento con empagliflozin rispetto a placebo (cambiamento medio -2.1 kg e -2.5 kg per 10 mg e 25 mg, versus -0.45 kg per placebo; $p<0.001$ per ciascuna dose versus placebo)⁽⁷⁵⁾.

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori nei pazienti con diabete è il calo ponderale. Nei trial clinici il calo ponderale è risultato compreso tra 1.6 e 3.7 Kg e si è mantenuto in studi protratti fino a 208 settimane. È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina questi farmaci possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci.

Effetti collaterali

- a) **Infezioni genitali ed infezioni delle vie urinarie.** Il diabete mellito di tipo 2 è associato con un aumentato rischio di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse come vaginiti e balaniti^(76,77). Questo è parzialmente causato dalla glicosuria ma la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante⁽⁷⁸⁾. Poiché gli SGLT2 inibitori inducono glicosuria, ci si aspetta un aumento di queste infezioni. Questo è stato confermato nei trials con un odds ratio di 1.34 per UTI e un odds ratio di 3.50 per le infezioni genitali per i pazienti in trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo⁽⁶⁶⁾. La maggior parte dei dati è ottenibile per il dapagliflozin con dati provenienti da 12 trials randomizzati e controllati^(79,80). Il tasso di UTI era in effetti leggermente più elevato nel gruppo in dapagliflozin (5.7% and 4.3% nel gruppo in trattamento con 5 mg e 10 mg di dapagliflozin rispettivamente versus 3.7% nel gruppo placebo). Questi risultati sono significativi solo per il dapagliflozin 5 mg. È interessante notare che il primo episodio di UTI abitualmente si è manifestato relativamente presto nei trial e che le UTI erano più frequenti nelle donne. La maggior parte delle UTIs era classificata da lieve a moderata e risultava responsiva ai trattamenti standard non determinando generalmente l'interruzione del trattamento. Le pielonefriti erano molto rare e la loro incidenza era simile nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento attivo (0.1%)⁽⁷⁹⁾. Il tasso di infezioni genitali nella stessa popolazione era 5.7 e 4.8% per dapagliflozin 5 mg e 10 mg rispettivamente versus 0,9% per il placebo. Queste infezioni erano di nuovo più frequenti nelle donne e generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo a sospen-

sione del farmaco⁽⁸⁰⁾. I risultati per il canagliflozin erano molto simili con una incidenza di UTI di 4.0 e 5.1% per placebo e canagliflozin (100 mg and 300 mg). Negli stessi dati la incidenza delle infezioni genitali nelle donne era 13.9% per canagliflozin versus 3.2% per placebo, e negli uomini 3.9% versus 0.6% per placebo⁽⁸¹⁾. L'EMA ha riportato risultati simili per empagliflozin⁽⁸²⁾.

- b) **Sicurezza renale e deplezione di volume.** La terapia giornaliera con dapagliflozin 10 mg produce un aumento del volume urinario di circa 375 mL⁽⁶⁸⁾. Una "pooled safety analysis" su dapagliflozin effettuata utilizzando dati di 12 trials controllati versus 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) versus 0.4% per il gruppo in trattamento con placebo⁽⁸³⁾ indicando un rischio lievemente aumentato e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione si verificava più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin in soggetti che erano anziani, avevano una moderata insufficienza renale o erano trattati con diuretici dell'ansa⁽⁷⁰⁾. Il trattamento con dapagliflozin non era associato con un aumentato rischio di tossicità renale acuta o di deterioramento della funzione renale⁽⁸⁴⁾. Nella scheda tecnica di dapagliflozin viene sconsigliato l'uso nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume e consiglia il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume⁽⁶⁸⁾. Relativamente al canagliflozin i documenti della FDA stabiliscono che gli eventi avversi correlati a deplezione di volume, in particolare l'ipotensione, si siano verificati negli studi nel 1.2% e 1.3% per i pazienti in trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 1.1% per i pazienti in trattamento con placebo⁽⁸¹⁾. Inoltre nessuno di questi eventi è risultato grave o ha condotto a sospensione del trattamento⁽⁸¹⁾. In una "pooled analysis" di otto trial clinici (versus placebo e versus trattamenti attivi) gli eventi avversi da deplezione di volume si sono verificati nel 2.3% e 3.4% per i pazienti in trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 1.5% nei gruppi di confronto⁽¹⁵⁾. I fattori di rischio per questi eventi erano simili a quelli identificati per il dapagliflozin (età maggiore di 75 anni, eGFR <60 mL/min/1.73 m² e uso di diuretici dell'ansa)⁽¹⁵⁾. Una "pooled analysis" su empagliflozin (11,000 pazienti con T2DM da studi di fase I, II, and III) ha documentato che la percentuale di pazienti con eventi correlati a deplezione di volume era simile per empagliflozin (10 mg 1.4%; 25 mg 1.5%) e placebo (1.4%)⁽⁸⁵⁾. Un numero maggiore di pazienti che assumevano diuretici ha riportato questi eventi rispetto a pazienti che non assumevano diuretici (2.2%-2.7% versus 0.9%-1.0% rispettivamente)⁽⁸⁵⁾.
- c) **Eventi tromboembolici.** Dal momento che la deplezione di volume può aumentare il rischio di

emoconcentrazione e tromboembolismo venoso, gli eventi tromboembolici sono stati monitorati negli studi con SGLT2 inibitori. I pazienti in trattamento con dapagliflozin presentano un tasso di eventi tromboembolici simile a quello dei farmaci di confronto⁽⁷⁰⁾. Anche per il canagliflozin il tasso di eventi tromboembolici negli studi di fase III era basso (0.2% e 0.3% per canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 0.2% per i gruppi di controllo)⁽⁸¹⁾.

- d) **Effetti sull'osso.** Non ci sono 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)^(70,86) 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 versus 0% per i pazienti trattati con placebo)⁽⁷⁰⁾. Uno studio della durata di 102 settimane (n=140) non ha documentato alcun rilevante cambiamento dei markers di turnover osseo o della densità minerale ossea rispetto al baseline nei pazienti che ricevevano dapagliflozin in aggiunta alla metformina versus placebo⁽⁸⁷⁾. Nessun rilevante cambiamento nella densità minerale ossea è stato osservato in trattamento con canagliflozin protratto per 26 settimane in accordo con quanto riportato dalla FDA⁽⁸¹⁾ ma viene segnalato un aumento delle fratture ossee con canagliflozin (2.5% per 100 mg e 2.3% per 300 mg) rispetto ai controlli (1.7%; comprendendo sia placebo sia trattamenti attivi entrambi con varie altre terapie sottostanti). Uno studio della durata di 104 settimane che ha valutato l'impiego di canagliflozin nei pazienti anziani (età 55-80 anni) con T2DM (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01106651) ha preso in considerazione una valutazione della densità ossea⁽⁸⁸⁾. Non vi sono stati rilevanti cambiamenti nella densità ossea a 26 settimane⁽⁸⁹⁾. In una "pooled analysis" di dati provenienti da studi di fase I, II, III per un totale di oltre 11,000 pazienti con T2DM empagliflozin non era associato con una aumentata frequenza di fratture ossee rispetto al placebo (1.6% e 1.1% per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispettivamente versus 1.6% per placebo)⁽⁸⁹⁾.

Il trattamento con SGLT2 inibitori si associa ad un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse. In entrambi i casi queste infezioni erano più frequenti nelle donne e, generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo a sospensione del farmaco.

In considerazione del meccanismo d'azione degli SGLT2 inibitori il trattamento con tali farmaci comporta un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato ap-

porto 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. Pertanto è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume.

Nei trials clinici non è stato osservato aumento del rischio tromboembolico.

Non ci sono al momento chiare evidenze che gli SGLT2 inibitori inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta mentre le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra >30 e <60 mL/min/1.73 m²). Per valutare la rilevanza clinica di tale osservazione sono necessari ulteriori studi di approfondimento.

Uso nell'insufficienza renale ed effetti renali

Nei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica, nei quali il filtrato glomerulare è ridotto, ci si aspetta una riduzione dell'azione dei SGLT2 inibitori. In uno studio condotto in pazienti con eGFR compreso tra 30 e 60 ml/min non si osservava una significativa differenza nella riduzione della HbA1c tra placebo e dapagliflozin 10 mg a 24 o 104 settimane. In una successiva analisi condotta in un sottogruppo di pazienti è stata evidenziata una riduzione significativa della HbA1c rispetto al placebo nel gruppo con eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min pari a 0.33% per dapagliflozin 10 mg⁽⁹⁰⁾. Relativamente a canagliflozin Yale et al.⁽⁹¹⁾ hanno condotto uno studio con l'obiettivo di stabilire efficacia e sicurezza di canagliflozin in soggetti con insufficienza renale cronica allo stadio 3. In questo studio 269 soggetti sono stati randomizzati a canagliflozin 100 mg/die, canagliflozin 300 mg /die o placebo per 26 settimane. Dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno determinato una differenza media di HbA1c di 0.3% (p<0.05) e 0.4% (p<0.001), rispettivamente rispetto al placebo. Una maggiore percentuale di soggetti ha raggiunto una HbA1c di 7% nel gruppo canagliflozin 300 mg (32.6%) e canagliflozin 100 mg (27.3%) rispetto al gruppo placebo (17.2%). Il trattamento con canagliflozin ha determinato, inoltre, un calo ponderale di 1.2% e 1.5% nei gruppi canagliflozin 100 mg e 300 mg, mentre il peso è aumentato di 0,3% nel gruppo placebo. La pressione arteriosa sistolica si è ridotta di 5.7 mmHg e 6.1 mmHg nei gruppi canagliflozin 100 mg e 300 mg. Gli autori non hanno trovato significative differenze nella pressione diastolica, TG, LDL o HDL colesterolo tra gruppi. Il numero totale di AEs riportati non era significativamente diverso tra i gruppi. Una incidenza più elevata di infezioni micotiche genitali è stata osservata con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto

a placebo (2, 2, e 0 casi, rispettivamente). Una riduzione del eGFR è stata osservata in tutti i gruppi ma era leggermente più alta per canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo (-9.1%, -10.1%, e -4.5%, rispettivamente). È stato osservato anche un aumento dell'urea plasmatica in tutti i gruppi: 12.1%, 12.5%, e 4.9% (canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo rispettivamente). Relativamente ad empagliflozin è stato condotto uno studio in aperto su 40 soggetti per valutare l'impatto del deterioramento della funzionalità renale su farmacocinetica e farmacodinamica di una singola dose di empagliflozin 50 mg. In pazienti con insufficienza renale il picco di concentrazione plasmatica di empagliflozin era simile a quello dei soggetti con normale funzione renale. Rispetto a questi ultimi la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) del farmaco era moderatamente aumentata, probabilmente per riduzione della clearance renale. I pazienti con lieve o moderata insufficienza renale presentavano una leggera diminuzione della escrezione renale di glucosio, mentre quelli con insufficienza renale severa avevano una escrezione renale di glucosio decisamente più bassa. Queste osservazioni suggeriscono che mentre empagliflozin può essere usato senza aggiustamento della dose in pazienti con qualunque grado di compromissione della funzionalità renale, la efficacia clinica potrebbe risultare inferiore per quelli con insufficienza renale severa⁽⁹²⁾. Durante questi trials è stata osservata una piccola riduzione del eGFR nelle prime settimane di trattamento, che gradualmente ritorna ai valori basali. Questo è probabilmente un conseguenza iniziale dell'effetto diuretico degli SGLT2 inibitori. Comunque negli studi con più lungo follow-up, dopo un iniziale declino si osserva una permanente stabilizzazione della funzione renale. Al contrario nel gruppo in placebo il eGFR continua a declinare lentamente. Inoltre si è osservata una tendenza alla riduzione del rapporto albumina/creatinina (ACR) nei pazienti trattati con dapagliflozin⁽⁹⁰⁾. Questa importante osservazione rafforza l'ipotesi di un possibile ruolo nefro-protettivo dei SGLT2 inibitori. Questo potrebbe essere realizzarsi modulando il cosiddetto feedback tubulo-glomerulare. Il feedback tubulo-glomerulare è un meccanismo in virtù del quale il tasso di filtrazione glomerulare e di riassorbimento degli elettroliti sono coordinati grazie all'importante ruolo della macula densa che agisce da sensore. Nelle situazioni nelle quali il trasporto di NaCl alla macula densa è aumentato si verifica una associata riduzione nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente e la vasodilatazione della arteriola efferente. Nei pazienti diabetici succede il contrario con una diminuzione del trasporto di NaCl alla macula densa e un conseguente associato aumento nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone. Il ridotto trasporto di NaCl è dovuto ad una up-regulation dei trasportatori SGLT2 e ad un aumento del riassorbimento di glucosio, che è accoppiato con il riassorbimento del Na nel tubulo prossimale. L'aumento nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone è causata da una vasodilatazione dell'arteriola afferente e una vasocostrizione dell'arteriola efferente responsabili di ipertensione intraglomerulare e calo della filtrazione glomerulare per singolo nefrone. Questo è uno dei mec-

canismi della nefropatia diabetica. Il blocco dei SGLT2 e la conseguente normalizzazione del trasporto di NaCl alla macula densa può potenzialmente interrompere questo meccanismo, come dimostrato in modelli murini. Questo effetto è indipendente dall'effetto di riduzione del glucosio^(93,94). Peraltro il miglioramento dell'iperglicemia potrebbe di per sé contribuire all'effetto nefroprotettivo. Ad esempio alcuni studi hanno dimostrato come il trattamento con un SGLT2 inibitore riduca l'ipertrofia glomerulare e i markers di infiammazione renale. Si ritiene che questo effetto sia dovuto principalmente alla riduzione della glicemia e non ad un effetto intrinseco della SGLT2 inibizione^(95,96). Infine l'effetto di riduzione della pressione arteriosa potrebbe esercitare un ulteriore effetto protettivo per il rene.

Al momento da scheda tecnica dapagliflozin non è raccomandato in pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m², mentre nessun aggiustamento della dose è richiesto nei pazienti con insufficienza renale lieve⁽⁷⁰⁾. Da scheda tecnica canagliflozin deve essere usato alla dose massima di 100 mg una volta al giorno in pazienti con un eGFR di 45-60 ml/minuto e non deve essere avviato/dovrebbe essere interrotto se eGFR <45 ml/minuto. Canagliflozin è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale, malattia renale allo stadio terminale, in dialisi⁽¹⁵⁾. Nella scheda tecnica approvata a livello europeo empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m² o con CrCl <60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale (ESRD, end stage renal disease) o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti⁽⁸²⁾.

Secondo le indicazioni dell'EMA l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di eGFR <60 ml/min. Per il canagliflozin è prevista una dose massima di 100 mg al dì in soggetti con eGFR tra 45-60 ml/min e l'interruzione per eGFR <45 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR <60 ml/min, deve essere usato alla dose massima di 10 mg/die in pazienti già in trattamento con eGFR tra 45-60 ml/min e sospeso per eGFR <45 ml/min.

Uso nell'insufficienza epatica

I dati relativi all'impiego dei SGLT2 inibitori nelle patologie epatiche sono piuttosto limitati. La farmacocinetica di dapagliflozin in pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata e severa è stata valutata in uno studio in aperto per gruppi paralleli (6 pazienti per ciascuna delle condizioni di insufficienza epatica e 6 soggetti sani). Rispetto ai soggetti sani l'esposizione sistemica al dapagli-

flozin in soggetti con insufficienza epatica era correlato con il grado di insufficienza epatica. Una singola dose giornaliera di 10 mg di dapagliflozin era generalmente ben tollerata dai partecipanti allo studio. A causa della elevata esposizione al dapagliflozin dei pazienti con insufficienza epatica severa il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere valutato individualmente poiché la sicurezza a lungo termine e l'efficacia del farmaco non sono stati specificamente studiati in questa popolazione⁽⁹⁷⁾. Uno studio in aperto è stato condotto utilizzando una singola dose di empagliflozin 50 mg in 36 pazienti: otto per ciascuna delle classi di gravità secondo Child-Pugh confrontati con 12 controlli con normale funzionalità epatica. Empagliflozin era rapidamente assorbito e dopo aver raggiunto il picco di concentrazione plasmatica veniva osservato l'atteso declino bifasico delle concentrazioni plasmatiche. I parametri farmacocinetici erano moderatamente elevati, ma meno di due volte i valori dei soggetti con normale funzionalità epatica. Mentre una prudente vigilanza è sempre consigliata gli sperimentatori concludono che non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica⁽⁹⁸⁾.

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⁽⁷⁰⁾. Relativamente al canagliflozin la scheda tecnica stabilisce che per i pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Canagliflozin non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica grave e non è raccomandato per l'impiego in questi pazienti⁽¹⁵⁾. Al momento secondo la scheda tecnica approvata a livello europeo non è necessario un aggiustamento della dose di empagliflozin nei pazienti con compromissione epatica. L'esposizione ad empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica grave. L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione epatica grave è limitata; pertanto l'utilizzo del medicinale in questa popolazione non è raccomandato⁽⁸²⁾.

Secondo le indicazioni dell'EMA gli SGLT2 inibitori possono essere utilizzati senza aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'esperienza terapeutica è limitata nei pazienti con compromissione epatica grave e quindi l'impiego non è raccomandato. Limitatamente al dapagliflozin l'EMA indica in pazienti con insufficienza epatica grave il possibile impiego di una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg.

Uso nei pazienti anziani

In una "pooled analysis" di studi con dapagliflozin l'incidenza globale di eventi avversi (AEs) in pazienti di età > 65 anni era simile a quella dei soggetti di età < 65 anni. I pazienti anziani, tuttavia, presentavano con

maggior frequenza una compromissione della funzione renale e/o un trattamento con farmaci ipotensivi capaci di alterare la funzione renale. Rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni erano più frequenti nel gruppo in trattamento con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo⁽¹⁾. Il più comune evento avverso renale riportato era l'aumento della creatinina plasmatica, che nella maggior parte dei casi era transitorio e reversibile. La scheda tecnica del farmaco non indica nessun aggiustamento della dose sulla base dell'età; tuttavia la funzione renale e il rischio di deplezione del volume dovrebbero essere tenuti in considerazione quando dapagliflozin viene prescritto. L'esperienza terapeutica in pazienti di età >75 anni è limitata e pertanto l'uso di dapagliflozin non è raccomandato⁽⁷⁰⁾.

Bode et al.⁽⁸⁸⁾ hanno valutato l'uso di canagliflozin in una popolazione anziana (età 55-80) con T2DM non controllato dalla terapia in atto. Tale terapia poteva comprendere qualsiasi classe di ipoglicemizzanti orali o di trattamenti iniettivi (compresa insulina). L'età media dei partecipanti allo studio era 63.6 anni con un 38.2% dei soggetti sopra 65 anni e un 6.4% sopra 75 anni. Dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno ridotto la HbA1c di 0.57% e 0.7%, rispettivamente versus placebo ($p < 0.001$ per entrambe le dosi). La percentuale di soggetti che raggiungevano una HbA1c di 7.0% era 47.7%, 58.8%, e 28.0% in canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo. Anche la FBG si riduceva di 25.5 mg/dl in canagliflozin 100 mg e 27.7 mg/dl in canagliflozin 300 mg versus placebo ($p < 0.001$). Canagliflozin ha anche determinato una significativa riduzione del peso corporeo (2.1 kg e 2.7 kg in canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente) versus placebo ($p < 0.001$). Come documentato in precedenti studi è stata osservata una riduzione sia della pressione sistolica sia della pressione diastolica e un modesto miglioramento dell'assetto lipidico con canagliflozin. Il tasso di AEs era simile nel gruppo canagliflozin 100 mg e placebo (174 AEs segnalati per ognuno), ma leggermente più alta per il gruppo canagliflozin 300 mg con 184 AEs segnalati. Una incidenza più elevata di infezioni micotiche genitali è stata osservata con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto a placebo (22, 20, e 2 casi, rispettivamente). Pollachiuria era riportata in 5, 6 e 12 casi e poliuria veniva osservata in 0, 4 e 4 soggetti in placebo, canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg rispettivamente. L'interruzione della terapia per qualunque AE si era verificata in 10 pazienti trattati con placebo, 5 trattati con canagliflozin 100 mg e 17 trattati con canagliflozin 300 mg. Come atteso l'ipoglicemia veniva osservata più spesso nei soggetti trattati con più ipoglicemizzanti orali con una incidenza lievemente più alta in canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo con 82,76 e 66 eventi. Successivamente Sinclair et al.⁽⁹⁹⁾ hanno pubblicato una pooled analysis di 4 studi clinici randomizzati per un totale di 1868 soggetti di età < 65 anni e 445 di età > 65 anni documentando che canagliflozin migliora il compenso glicemico, il peso corporeo

e la pressione sistolica ed è generalmente ben tollerato. Basandosi su questo trial canagliflozin può rappresentare una ragionevole opzione terapeutica nei pazienti anziani senza malattie cardiovascolari. Canagliflozin si è rivelato efficace e ben tollerato in questa popolazione prestando attenzione alla funzionalità renale e alla deplezione di volume. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'impiego di canagliflozin negli anziani con patologia cardiovascolare.

Gli studi clinici effettuati hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità degli SGLT2 inibitori nei pazienti anziani. Tali soggetti presentano più frequentemente una compromissione della funzione renale e/o un trattamento con farmaci ipotensivi capaci di alterare la funzione renale. Pertanto rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni erano più frequenti nel gruppo in trattamento con tali farmaci. Considerando i dati disponibili si può concludere che le glicoflozine si sono rivelate efficaci e ben tollerate negli anziani prestando attenzione alla funzionalità renale e alla deplezione di volume.

Sicurezza cardiovascolare

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa⁽¹⁰⁰⁾ ma le variazioni del profilo lipidico hanno causato qualche discussione⁽¹⁰¹⁾ e informazioni sugli eventi cardiovascolari maggiori come ictus, infarto miocardico e altre complicanze vascolari sono attualmente limitate⁽⁴⁾. Numerosi studi ampi e protratti nel tempo con end-points cardiovascolari sono in corso e forniranno dati nei prossimi 2-6 anni^(102,103). I risultati tratti da metanalisi su outcomes cardiovascolari e morte non hanno mostrato evidenze suggestive per un aumentato rischio cardiovascolare con gli SGLT2 inibitori⁽⁶⁶⁾. L'EMA assessment report su dapagliflozin ha sottolineato come una metanalisi di studi di fase IIb/III confermata da valutatori indipendenti non ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato nei pazienti trattati con dapagliflozin⁽⁷⁰⁾. 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) era 0.674 (95% CI 0.421, 1.078)⁽⁷⁰⁾. Analogamente una metanalisi disegnata per valutare la sicurezza cardiovascolare di canagliflozin è stata presentata nel report della FDA⁽⁸¹⁾ e comprende tutti gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE-Plus definito come un endpoint composito comprendente i seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke non fatale, e ospedalizzazione per angina instabile in nove trials di fase III (compresi i dati interim dello studio "The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study" [CANVAS]). L'hazard ratio stimata era 0.91 (95% CI 0.68, 1.22) confrontando canagliflozin con tutti i comparatori⁽⁸¹⁾. I cambiamenti

del profilo lipidico osservati con gli SGLT2 inibitori hanno suscitato qualche discussione⁽⁴⁾. Un aumento dose-correlato del colesterolo LDL (LDL-C) è stato osservato con canagliflozin come mostrato in una pooled analisi di dati tratti da quattro trials controllati versus placebo della durata di 26 settimane nei quali l'incremento percentuale medio rispetto al baseline era 4.5% e 8.0% per 100 mg e 300 mg canagliflozin, rispettivamente rispetto al placebo⁽¹⁵⁾. Le informazioni prescrittive di canagliflozin raccomandano di monitorare il LDL-C e di trattarlo secondo le indicazioni delle Linee Guida⁽⁸¹⁾. Un incremento statisticamente significativo nel colesterolo HDL (HDL-C) rispetto al baseline è stato osservato per canagliflozin in quattro di otto trials controllati versus placebo di fase III, mentre la riduzione della trigliceridemia con canagliflozin era di lieve entità e generalmente non statisticamente significativa⁽⁸¹⁾. Per i pazienti in trattamento con dapagliflozin in trials di fase III, è stato osservato un piccolo cambiamento in HDL-C (+2.1% a +9.3%), trigliceridi (-0.9% a -10.6%), e LDL-C (-0.5% a +9.5%), ma non era clinicamente rilevante⁽¹⁰⁴⁾. Per empagliflozin in una pooled analisi di quattro studi controllati verso placebo di fase III è stato riportato un piccolo incremento nel HDL-C e LDL-C e un piccolo decremento nei trigliceridi dopo 24 settimane⁽¹⁰⁵⁾.

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa. Dati sugli eventi cardiovascolari maggiori come ictus, infarto miocardico e altre complicanze vascolari sono attualmente limitati. Numerosi studi ampi e protratti nel tempo con endpoints cardiovascolari sono in corso e forniranno dati nei prossimi 2-6 anni. I risultati tratti da metanalisi su outcomes cardiovascolari e morte non hanno mostrato evidenze suggestive per un aumentato rischio cardiovascolare con gli SGLT2 inibitori.

Effetti sulla pressione arteriosa

Il diabete mellito di tipo 2 è frequentemente associato ad ipertensione arteriosa la quale può contribuire alla complicanze micro e macrovascolari⁽¹⁰⁶⁾. Nei trials con SGLT2 inibitori si è osservata una riduzione della pressione arteriosa. Una recente meta-analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica di 4 mmHg nei soggetti in trattamento con SGLT2 inibitori rispetto al gruppo di controllo. La riduzione della pressione diastolica era anche significativa con una differenza media di -1.6 mmHg rispetto ai controlli⁽¹⁰⁷⁾. Questi risultati sono in linea con quanto riscontrato in una meta-analisi precedente⁽⁶⁶⁾. La meta-analisi più recente non mostrava un significativo incremento della ipotensione ortostatica, mentre nella meta-analisi precedente si era evidenziato un lieve incremento della ipotensione per gli SGLT2 inibitori rispetto agli altri farmaci impiegati nel trattamento del diabete (odds ratio of 2.68), ma non rispetto al placebo^(66,107). L'esatto meccanismo di riduzione della

pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

Nei trials con SGLT2 inibitori si è osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolo-diastolica. L'esatto meccanismo di riduzione della pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

Interazioni farmacologiche

Dapagliflozin

Dal momento che dapagliflozin non induce né inibisce gli isoenzimi CYP ci sono minime potenziali interazioni farmacologiche⁽¹²⁾. Analisi di farmacocinetica sono state condotte per valutare potenziali interazioni con farmaci ipoglicemizzanti ed attivi sul sistema cardiovascolare^(108,109). Questi studi non hanno dimostrato interazioni o necessità di aggiustamento delle dosi in combinazione con pioglitazone, metformina, glimepiride, o sitagliptin⁽¹⁰⁸⁾. Un secondo gruppo di studi è stato disegnato per escludere interazioni con simvastatina, valsartan, warfarin, o digossina⁽¹⁰⁹⁾. Tutti i trattamenti sono stati ben tollerati. Né la simvastatina né il valsartan hanno mostrato alcun rilevante effetto sulla farmacocinetica di dapagliflozin. Dapagliflozin ha aumentato l'area sotto la curva per simvastatina, acido simvastatinico e valsartan approssimativamente del 19%, 30%, e 6%, rispettivamente e ha diminuito la massima concentrazione plasmatica osservata di valsartan approssimativamente del 6%. Questi effetti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Inoltre dapagliflozin non ha effetti sulla farmacocinetica sia della digossina. Anche la farmacodinamica di warfarin non era influenzata da dapagliflozin. La rifampicina ha ridotto la esposizione totale di dapagliflozin del 22% e l'acido mefenamico l'ha aumentato del 51%. Nessun effetto clinicamente rilevante di rifampicina o acido mefenamico sulla farmacocinetica di dapagliflozin o sulla escrezione urinaria di glucosio mediata da dapagliflozin è stata osservata⁽¹¹⁰⁾. Dapagliflozin può aumentare il rischio di deplezione di volume quindi l'uso con diuretici dell'ansa non è raccomandato⁽¹¹⁾.

Canagliflozin

I farmaci che agiscono via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi UGT (p.e., rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) aumentano il metabolismo di canagliflozin riducendo i livelli di farmaco attivo nel sangue. Pertanto la dose di canagliflozin potrebbe dover essere aumentata da 100 a 300 mg nei pazienti che assumono tali farmaci. D'altro canto il canagliflozin aumenta la area sotto la curva (AUC) per la digossina e i pazienti in terapia digitalica e in trattamento con canagliflozin dovrebbero essere attentamente monitorati⁽¹⁵⁾. È stato effettuato anche uno studio per valutare l'effetto dei

diuretici tiazidici su farmacocinetica, farmacodinamica e tollerabilità di canagliflozin senza documentare interazioni o effetti sulla tollerabilità⁽¹¹¹⁾.

Empagliflozin

La somministrazione di empagliflozin con numerosi farmaci è stata valutata in una serie di studi in aperto condotti su volontari sani. Questi studi hanno dimostrato che empagliflozin può essere somministrato con ipoglicemizzanti orali (metformina, sitagliptin) e con molti farmaci utilizzati nel trattamento delle malattie cardiovascolari (verapamil, ramipril, digossina e warfarin) in tutti i casi senza necessità di aggiustamento della dose sia per empagliflozin sia per gli altri farmaci. In uno studio simile i ricercatori hanno dimostrato che l'associazione con contraccettivi orali poteva essere somministrata senza aggiustamento della dose⁽¹⁹⁻²⁷⁾.

Gli SGLT2 inibitori non presentano rilevanti interazioni farmacologiche. Poiché possono aumentare il rischio di deplezione di volume l'uso in associazione a diuretici dell'ansa non è raccomandato. Per il canagliflozin è consigliato un aumento posologico in associazione a farmaci che agiscono via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi UGT (p.e., rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) e un monitoraggio della digossinemia in pazienti in terapia digitalica.

Rischio tumorale

Una "pooled analisi" 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 erano simili per dapagliflozin (1.4%) e placebo/comparatori attivi (1.3%)⁽¹¹²⁾ e inoltre non si è osservato un effetto cancerogeno o mutageno in dati su animali⁽⁶⁸⁾. Tuttavia i tumori della mammella e della vescica erano numericamente maggiori con dapagliflozin rispetto a placebo/comparatori attivi^(68,70,112,113). Tale differenza era stata inizialmente motivo per rifiutare l'autorizzazione da parte della FDA. Il numero di pazienti inizialmente sottoposti alla valutazione della FDA erano 5501 con dapagliflozin e 3184 con placebo. Nove pazienti nel gruppo dapagliflozin (0,16% tutti maschi) avevano presentato una diagnosi di tumore della vescica rispetto ad un paziente nel gruppo placebo (0,03%). Tale dato non raggiungeva la significatività statistica. Tuttavia dal momento che l'IRR (incidence risk ratio) risultava superiore a 5 la FDA richiese ulteriori approfondimenti. Nei 30 mesi successivi all'iniziale valutazione si è verificato un solo ulteriore caso di tumore della vescica nel gruppo dapagliflozin. È inoltre stato notato che dei 10 soggetti che hanno manifestato tumore della vescica durante il trattamento 6 avevano già microematuria al baseline e altri 3 hanno sviluppato microematuria entro i primi sei mesi di trattamento. Inoltre tutti i casi si sono verificati nei primi due anni di esposizione senza nessun caso addizionale tra il secondo e il quarto anno

di esposizione. Questi dati rendono assai dubbia la correlazione tra dapagliflozin e tumori e assai probabile che i casi riportati siano pazienti già affetti dal tumore al momento dell'arruolamento negli studi. Sulla base di tali osservazione dapagliflozin ha ricevuto l'approvazione anche da FDA. Le indicazioni prescrittive per dapagliflozin negli Stati Uniti stabiliscono che il farmaco non dovrebbe essere usato in pazienti con tumore della vescica in fase attiva e dovrebbe essere usato con cautela in soggetti con anamnesi positiva per tale neoplasia⁽¹¹³⁾. Inoltre il "Dapagliflozin Summary of Product Characteristics" non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti trattati con pioglitazone dal momento che i dati epidemiologici suggeriscono un piccolo incremento del rischio di tumore della vescica con pioglitazone⁽⁶⁸⁾. Relativamente al tumore della mammella nel report finale della FDA venivano riportati 12 casi in 2693 donne nel gruppo dapagliflozin (incidenza 0,45%) versus 3 casi in 1439 donne nel gruppo placebo (incidenza 0,21%). È bene osservare che in un gruppo di soggetti comparabili per età, l'incidenza attesa di tumore della mammella è 0,25% e che per le pazienti con diabete il rischio atteso è superiore. Inoltre 10 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.

Il rischio di tumore della mammella e della vescica ed anche di tumore renale è stato monitorato negli studi clinici con canagliflozin⁽⁸¹⁾. L'incidenza di questi tumori è risultata bassa e simile nei vari gruppi di trattamento (tumore mammario 0.38%-0.46% versus 0.4%; tumore vescicale 0.06%-0.09% versus 0.11%; tumore renale 0.06%-0.09% versus 0.08%). Dall'analisi degli studi presentati per l'autorizzazione alla commercializzazione di empagliflozin EMA ha trovato una differenza per il tumore della vescica (due casi con empagliflozin versus nessun caso con placebo), ma stante il numero molto piccolo non ha ritenuto che fosse sufficientemente significativo per negare l'autorizzazione. Una piccola differenza era stata osservata anche per il melanoma, ma dati i numeri molto piccoli non è stato considerato rilevante⁽⁸²⁾.

Gli SGLT2 inibitori non hanno mostrato un effetto cancerogeno o mutageno in dati su animali. Dall'analisi degli studi presentati per l'autorizzazione alla commercializzazione di canagliflozin e empagliflozin non sono emersi dati epidemiologici ritenuti rilevanti dalle autorità regolatorie. Relativamente a dapagliflozin le indicazioni prescrittive negli Stati Uniti stabiliscono che il farmaco non dovrebbe essere usato in pazienti con tumore della vescica in fase attiva e dovrebbe essere usato con cautela in soggetti con anamnesi positiva per tale neoplasia.

Dosi approvate per uso clinico

Dapagliflozin

La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno come monoterapia e come terapia

di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina. Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulinico secretagogo, come una sulfanilurea, una dose più bassa di insulina o del medicinale secretagogo può essere considerata per ridurre il rischio di ipoglicemia⁽⁷⁰⁾.

Canagliflozin

La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è 100 mg una volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta al giorno che hanno un eGFR > 60 mL/min/1,73 m² o CrCl = 60 mL/min e che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a 300 mg per via orale una volta al giorno. Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose nei pazienti di età >75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio. Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare canagliflozin. Quando canagliflozin è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia⁽¹⁵⁾.

Empagliflozin

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia o in associazione aggiuntiva con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina. Nei pazienti con eGFR > 60 mL/min/1,73 m² che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg. Quando empagliflozin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia⁽⁸²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Kruger DF, Bode B, Spollett GR. Understanding GLP-1 analogs and enhancing patients success. *Diabetes Educ.* 36 Suppl 3:44S-72S, 2010.
2. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53(5):875-883, 2009.
3. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 123(4):38-45, 2011.
4. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res* 9(2):117-123, 2012.
5. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab* 11(2):79-88, 2009.
6. Vallaeys L, Van Biervliet S, De Bruyn G, et al. Congenital glucose-galactose malabsorption: a novel deletion within the SLC5A1 gene. *Eur J Pediatr* 172(3):409-411, 2013.
7. Francis J, Geller D. Glucosuria, Primary Renal. In: Florian Lang, editor. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of*

- Disease. New York: Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg, 719-721, 2009.
8. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo R. Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 13:610-630, 1990.
9. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W et al. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 80: 1037-1044, 1987.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalized tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79:1510-1515, 1987.
11. Forxiga [prescribing information]. Available from: <http://www.forxiga.eu/prescribing-information>. Accessed November 16, 2013.
12. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 72(17):2289-2312, 2012.
13. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 13:669-672, 2011.
14. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36(8):2154-2161, 2013.
15. INVOKANA® (canagliflozin) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2013.
16. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 22:463-86, 2013.
17. Seman L, Macha S, Nehmiz G et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2:152-61, 2013.
18. Macha S, Jungnik A., Hohl K et al. Effect of food on pharmacokinetic of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and assessment of dose proportionality in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(11):873-879, 2013.
19. Macha S, Dieterich S, Mattheus M et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, and metformin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51:132-40, 2013.
20. Brand T, Macha S, Mattheus M et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers. *Adv Ther* 29:889-99, 2012.
21. Friedrich C, Metzmann K, Rose P et al. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther* 35:A33-A42, 2013.
22. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and glimepiride following co-administration in healthy volunteers: A randomised, open-label, crossover Study. *J Diab Res Clin Met* 1:1-7, 2012.
23. Macha S, Rose P, Mattheus M. et al. Lack of drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. *Diabetes Obes Metab* 15:316-23, 2013.
24. Giessmann T, Heise T, Macha S et al. Lack of interaction between the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin and hydrochlorothiazide or torasemide in

- patients with T2DM. Abstract 2440-PO presented at the 72nd Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Pennsylvania, PA, USA. *Diabetes* 61:A614, 2012.
25. Macha S, Sennewald R, Rose P et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers. *Clin Ther* 35:226-35, 2013.
 26. Macha S, Lang B, Pinnetti S et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and simvastatin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(11):973-980, 2014.
 27. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S et al. Effect of empagliflozin on the steady-state pharmacokinetics of ethinyl-estradiol and levonorgestrel in healthy female volunteers. *Clin Drug Investig* 33:351-7, 2013.
 28. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(4):650-657, 2009.
 29. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 33(10):2217-2224, 2010.
 30. 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 December 4-8, 2011.
 31. Bailey C, Gross J, Hennicken D et al. Dapagliflozin Add-on to Metformin in T2DM Inadequately Controlled with Metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 102 weeks trial. *BMC Med* 20: 43-53, 2013.
 32. Nauck M, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus Glipizide as add on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled, non inferiority trial. *Diabetes Care* 34(9):2015-2022, 2011.
 33. Nauck M, Del Prato S, Duran-Garcia S et al. Durability of Glycemic Efficacy over 2 Year with Dapagliflozin vs Glipizide as add-on Therapies in Patients whose Type 2 Diabetes Mellitus is Inadequately Controlled with Metformin. *Diabetes Obes Metabol* 2014; Jun 12.
 34. 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* 35(7):1473-1478, 2012.
 35. Wilding J, Woo V, Soler N, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156(6):405-415, 2012.
 36. Wilding J, Norwood P, T'Joens et al. A study of Dapagliflozin in Patients with T2DM receiving high doses of Insulin plus Insulin Sensitizers: Applicability of a Novel Insulin-independent tTreatment. *Diabetes Care* 32(9): 1656-1662, 2009.
 37. 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* 16(2):124-136, 2014.
 38. Dapagliflozin [summary of product characteristics]. Middlesex, United Kingdom: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca; 2013.
 39. Stenlof K, Cefalu W, Tong C, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metabol* 2013; 15(4): 272-382
 40. Cefalu W, Leiter L, Yoon KH, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): a 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941-950
 41. Davis SN. Canagliflozin, versus Glimepiride treatment in Patients with Type 2 Diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU trial). *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(1): 21-23.
 42. Wilding J, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. Presented at 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions; June 8-12, 2012; Philadelphia, PA, USA.
 43. Wilding J, Mathieu C, Deng L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. Presented at 48th EASD Annual Meeting; Berlin, Germany October 1-5, 2012.
 44. Scherthaner G, Gross J, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52 week randomized trial. *Diabetes Care* 36(9): 2508-2515, 2013.
 45. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin over 52 week in patients with Type 2 Diabetes on background Metformin and Pioglitazone. *Diabet Obes Metab* 16(5): 467-477, 2014.
 46. Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy with or without oral agents in type 2 diabetes. Presented at 48th EASD Annual Meeting; Berlin, Germany October 1-5, 2012.
 47. Newsroom.lilly.com [homepage on the Internet]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; Boehringer Ingelheim. Available from: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=731715>. Accessed May 21, 2013..
 48. Roden M, Weng J, Eilbracht J et al on behalf of EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1(3):208-219, 2013.
 49. Ferrannini E, Berk A, Hantel S et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36(12):4015-4021, 2013.
 50. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. On behalf of EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 37(6):1650-1659, 2014.
 51. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al on behalf of EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 36(11):3396-404, 2013.
 52. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al on behalf of EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves

- glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 16(2):147-58.
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* 2(9):691-700, 2014.
 54. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin Get al on behalf of EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 37(7):1815-1823, 2014.
 55. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context*. 2014 Jun 11;3:212262. doi: 10.7573/dic.212262. eCollection 2014.
 56. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 15(5):403-409, 2013.
 57. Kashiwagi A¹, Kazuta K, Goto K et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* doi: 10.1111/dom.12331, 2014. [Epub ahead of print]
 58. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. J2013;139(1):51-59.
 59. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Ipragliflozin reduced HbA1c and body weight in Japanese type 2 diabetes patients who have inadequate glycaemic control on sulfonylurea or pioglitazone alone. Presented at 48th EASD Annual Meeting; October 1-5, 2012; Berlin, Germany.
 60. Kohei K., Hirota W, Yasuhiko I. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 13:65-80, 2014.
 61. Tanizawa Y¹, Kaku K, Araki E et al. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 15(6):749-766, 2014.
 62. Seino Y¹, Sasaki T, Fukatsu A et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 30(7):1245-1255, 2014.
 63. Zambrowicz B¹, Freiman J, Brown PMet al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 92(2):158-169, 2012.
 64. Powell DR¹, Smith M, Greer J et al. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 345(2):250-259, 2013.
 65. Zambrowicz B¹, Ogbaa I, Frazier K et al. Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects. *Clin Ther* 35(8):1162-1173, 2013.
 66. 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* 159(4):262-274, 2013.
 67. INVOKANA™ (canagliflozin) tablets, for oral use [prescribing information]. Janssen Pharmaceuticals Inc.; 2013. Available from: <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>.
 68. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of prescribing information: FORXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use; 2014. Available from: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_farxiga.pdf.
 69. 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* 13(10):928-938, 2011.
 70. 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.
 71. Rosenstock J, Jelaska A, Kim G et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated (T2DM). *Diabetes* 62(Suppl 1): Abstract 1102-P, 2013.
 72. 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 Metabol* 375:2223-2233, 2012.
 73. 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. 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA); San Diego, CA June 24-28, 2011: Poster #40-LB; 2011.
 74. Del Prato S, Nauck MA, Duran-Garcia S et al. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data. American Diabetes Association; Chicago: Poster #62-LB; June 21-25, 2013.
 75. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 62(Suppl 1):Abstract 1092-P, 2013.
 76. Benfield T, Jensen J and Nordestgaard B. Influence of diabetes and hyperglycemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia* 50:549-554, 2007.
 77. De Leon E, Jacober S, Sobel J et al. (2002) Prevalence and risk factors for vaginal candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 21, 2002.
 78. 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* 103: 373-381, 2014.
 79. Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 27:473-478, 2013.

80. Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 27: 479-484, 2013.
81. FDA (2013) Medical review NDA 204042, approved 29 March 2013 (Invokana). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000MedR.pdf
82. EMA (2014) Jardiance: EPAR – Public assessment report (EAM). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
83. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE et al. Effect of dapagliflozin on renal function *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1098-P, 2012.
84. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE et al. Effect of dapagliflozin on renal function *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1098-P, 2012.
85. Toto RD, Wanner C, Gerich J, et al. No overall increase in volume depletion events with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11,000 patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Am Soc Nephrol* 24(Suppl):Abstract SA-PO373, 2013.
86. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 14(11):990-999, 2012.
87. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 16(2):159-169, 2014.
88. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* (1995) 41(2):72-84, 2013.
89. Bode B, Stenlof K, Sullivan D et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2), in older subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 55(Suppl 1):S315 (Abstract 765), 2012.
90. Kohan D, Fioretto P, Tang W and List J. 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* 85: 962-971, 2013.
91. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 15(5):463-473, 2013.
92. Macha S, Mattheus M, Halabi A et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 16(3):215-222, 2014.
93. De Nicola L, Gabbai F, Liberti et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 64: 16-24, 2014.
94. Gilbert R. Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 86(4):693-700, 2014.
95. Gembaradt, F, Bartaun, C., Jarzebska et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTRB ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 307: F317-F325, 2014.
96. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 9(6):e100777, 2014.
97. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 33(11):1798-808, 2011.
98. Macha S, Rose P, Mattheus M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab* 16(2):118-122, 2014.
99. Sinclair A¹, Bode B, Harris S, Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord* 18;14:37, 2014.
100. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications* 27(3):280-286, 2013.
101. Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin. *Cleve Clin J Med* 81(2):87-88, 2014.
102. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 166(2):217-223, 2013.
103. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin J, et al. Design of the empagliflozin cardiovascular (CV) outcome event trial in type 2 diabetes (T2D). *Can J Diabetes* 37(Suppl 4):S29-S30, 2013.
104. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 125(3):181-189, 2013.
105. Hach T, Gerich J, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycaemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials *Diabetes* 62(Suppl 1):Abstract 69-LB, 2013.
106. Ferrannini E, Cushman W. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380: 601-610, 2012.
107. 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* 8: 262-275.e9, 2014.
108. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride, or sitagliptin in healthy subjects *Diabetes Obes Metab* 13:47-54, 2011.
109. Kasichayanula S, Chang M, Liu X, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 29(2):163-177, 2012.
110. Kasichayanula S¹, Liu X, Griffen SC et al. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab* 15(3):280-283, 2013.
111. Devineni D, Vaccaro N, Polidori Det al. Effects of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Clin Ther* 36(5):698-710, 2014.
112. Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch A-M et al. Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM. *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1011-P, 2012.
113. US Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. FDA Briefing Document. NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>.