

Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: rationale d'impiego degli SGLT2 inibitori



M. Gallo
per il Gruppo Terapia Personalizzata
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SC Endocrinologia Oncologica DU; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

Parole chiave: Diabete tipo 2, Terapia personalizzata, Inibitori SGLT2
Keywords: Type 2 diabetes, Personalized therapy, SGLT2 inhibitors

Il Giornale di AMD, 2015;18; S2:42-45

Riassunto

Gli inibitori dell'SGLT2, antidiabetici orali di recente sviluppo, sono caratterizzati da un peculiare meccanismo di azione. A differenza di tutti gli altri antidiabetici, con l'eccezione degli inibitori dell'alfa-glucosidasi, non agiscono potenziando la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule o favorendo l'azione insulinica a livello periferico, ma rimuovendo il sistema dal glucosio in eccesso attraverso i reni. Questo particolare meccanismo determina i 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli inibitori dell'SGLT2: 1) riduzione della glicemia; 2) perdita di calorie con le urine, con conseguente calo ponderale; e 3) diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico. Essi rappresentano una categoria di antidiabetici particolarmente versatile e promettente, destinata verosimilmente a trovare possibilità d'impiego nella maggior parte delle persone con diabete di tipo 2. Tra queste, l'impiego degli inibitori dell'SGLT2 sembra particolarmente indicato nei pazienti con sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa e con una situazione lavorativa a particolare rischio di ipoglicemie. Tra i soggetti per i quali questi farmaci non sono indicati vi sono i pazienti con insufficienza renale, a rischio di disidratazione/deplezione di volume, con infezioni urinarie ricorrenti e gli "anziani fragili".

Summary

The recently developed oral antidiabetic agents SGLT2 inhibitors are characterized by a unique mechanism of action. Differently from all other antidiabetic agents but the alpha-glucosidase inhibitors, they do not act increasing insulin secretion by beta-cells or favoring insulin action at peripheral level. Rather, they act having the excess of glucose removed from the body system by the kidneys. This special mechanism determines the three main beneficial effects characterizing the SGLT2 inhibitors: 1) reduction of blood glucose; 2) loss of calories with the urine, resulting in weight loss; and 3) decrease in blood pressure by mean of the diuretic effect. They are a particularly versatile and promising antidiabetic class that can probably find a place in most people with type 2 diabetes. Among their main uses, SGLT2 inhibitors seem mainly indicated in overweight/obese patients, presenting high blood pressure, and in presence of occupational risks potentially related to hypoglycemia. Patients with renal failure, having dehydration/volume depletion risk, presenting recurrent urinary tract infections, and "frail elderly"

subjects are some of the patients for whom these drugs are not indicated.

Il diabete di tipo 2 è una patologia eterogenea, caratterizzata da un deficit parziale di secrezione insulinica spesso associato a una condizione, più o meno severa, di insulinoresistenza⁽¹⁾. La sua variabilità di espressione patogenetica e clinica, insieme all'aumentata disponibilità di classi terapeutiche e di farmaci in grado di contrastarla, hanno indotto numerose società scientifiche a emanare raccomandazioni volte a una gestione personalizzata (o individualizzata) della malattia.

La personalizzazione dell'approccio al diabete di tipo 2 parte necessariamente dalla definizione degli obiettivi di compenso glicemico, più o meno stringenti a seconda di numerosi elementi che è opportuno considerare nella gestione complessiva del singolo soggetto⁽²⁾. Numerosi sono i fattori che contribuiscono a caratterizzare il fenotipo (*fenotipizzare*) di ciascun paziente⁽³⁾ (Tabella 1). Il passo successivo è quello di personalizzare la tera-

Tabella 1. Alcuni dei fattori per la fenotipizzazione del paziente con diabete di tipo 2.

età e aspettativa di vita
durata del diabete
peso corporeo e distribuzione dell'adipe (BMI, WHR)
complicanze microvascolari e cardiovascolari
comorbidità
rischio di ipoglicemia e suo impatto sulla vita e l'attività professionale del paziente
variabilità glicemica e prevalenza iperglicemia a digiuno e/o post-prandiale
funzionalità epatica e renale
risorse economiche del sistema
grado di autonomia e sistema di supporto del paziente
contesto di cura (ospedale, domicilio, casa di cura, palliazione)
gravidanza
fragilità complessiva

pia, tenendo conto delle caratteristiche fenotipiche del soggetto e di quelle dei numerosi farmaci attualmente disponibili, come l'efficacia, il meccanismo d'azione, gli effetti glicemici e quelli extraglicemici, la facilità d'impiego, la tollerabilità, la durabilità e i costi. Il fine ultimo di questo approccio gestionale è di ottimizzare le risposte terapeutiche con una migliore tollerabilità e compliance del paziente, e con un impiego razionale e appropriato delle risorse.

Gli inibitori dell'SGLT2, l'ultima classe di antidiabetici in ordine temporale a essere stata introdotta nell'armamentario terapeutico per questa patologia, sono caratterizzati da un peculiare meccanismo di azione. A differenza di tutti gli altri antidiabetici, con l'eccezione degli inibitori dell'alfa-glucosidasi, non agiscono direttamente potenziando la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule o favorendo l'azione dell'ormone a livello periferico, ma rimuovendo il sistema dal glucosio in eccesso attraverso l'emuntorio renale. Questo particolare meccanismo è alla base dei 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli inibitori dell'SGLT2: 1) riduzione della glicemia; 2) perdita di calorie con le urine, con conseguente calo ponderale; e 3) diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico. La riduzione della glicemia e della conseguente glucotossicità, indirettamente, favorisce poi la secrezione insulinica endogena, potenziando l'effetto glicosurico di questi farmaci. Queste specifiche caratteristiche di azione inducono a fare alcune considerazioni.

Innanzitutto, l'effetto sulla glicemia è indipendente dalla secrezione insulinica, con l'ovvia conseguenza di non essere accompagnato dal rischio di ipoglicemie (tipicamente associate all'utilizzo di secretagoghi o di insulina esogena). Un'altra conseguenza, altrettanto rilevante, è che l'efficacia di questi farmaci non è funzione della durata di malattia, ovvero dal logoramento della beta-cellula pancreaticata e dalla sua capacità residua di secernere insulina; è quindi legittimo attendersi pari efficacia di azione in tutte le fasi di malattia, dall'esordio agli stadi più avanzati. L'unico fattore realmente determinante l'azione degli inibitori dell'SGLT2 è la funzionalità renale, che spesso tende a ridursi al progredire del diabete e con l'avanzamento dell'età. Un'ulteriore conseguenza deriva dal potenziale impiego di questa classe di farmaci in associazione con molti altri antidiabetici agenti con meccanismi complementari e sinergici, come raccomandato (per esempio) dal position statement ADA-EASD⁽⁴⁾, che rende le gliflozine particolarmente versatili.

Al fallimento del semplice intervento sullo stile di vita, come noto, la metformina rappresenta per la vasta maggioranza delle società scientifiche d'interesse diabetologico la prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Esistono peraltro situazioni nelle quali la metformina è controindicata, o non tollerata. Nella maggior parte dei contesti che controindicano l'impiego della metformina per il rischio potenziale di acidosi lattica (insufficienza renale, disidratazione, ipotensione grave), gli inibitori dell'SGLT2 non rappresentano una valida soluzione alternativa: non per il rischio di

tossicità, ma – come si è detto – per il loro particolare meccanismo d'azione, dipendente da una valida funzionalità renale. Nel caso invece in cui vi sia una reale intolleranza alla biguanide per il perdurare di reazioni avverse (per es., addominalgie), la scelta dell'antidiabetico da usare come primo farmaco dovrà tenere in considerazione tutti i fattori sopra enunciati. L'algoritmo per il controllo glicemico dell'AACE⁽⁵⁾ contempla l'impiego degli inibitori dell'SGLT2 in monoterapia e in associazione duplice e triplice, ammonendo unicamente circa la disponibilità di scarsi studi clinici in proposito, necessariamente in numero inferiore rispetto ad altri antidiabetici d'impiego più consolidato. Di contro, i principi di utilizzo dell'algoritmo AACE sottolineano come minimizzare il rischio di ipoglicemie e di aumento ponderale debbano rappresentare delle priorità nella scelta del medico, per motivi di sicurezza e aderenza del paziente, ma anche in considerazione dei costi complessivi che tali aspetti comportano. L'applicazione di tali principi rende quindi queste molecole particolarmente interessanti e vantaggiose.

Il position-statement ADA-EASD sull'approccio "patient-centered" al diabete di tipo 2 comprende, nel suo aggiornamento 2015, le gliflozine tra i farmaci da utilizzare in subordine alla metformina, definendoli come una categoria dall'efficacia intermedia: una scelta discutibile, considerando che tra i farmaci definiti ad alta efficacia sono comprese le sulfoniluree e il pioglitazone, farmaci nei confronti dei quali gli studi di confronto finora effettuati hanno dimostrato la non inferiorità delle gliflozine (e talvolta addirittura la loro superiorità)⁽⁴⁾. Il documento rimarca l'alto costo di questi farmaci, ma anche gli effetti vantaggiosi in termini di controllo del peso e di rischio di ipoglicemie.

Anche gli algoritmi AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2, aggiornati nel settembre 2014, prevedono l'impiego degli inibitori dell'SGLT2, già in monoterapia (nei pazienti intolleranti alla metformina) o come terapia di associazione nelle situazioni con iperglicemia a digiuno e post-prandiale⁽⁶⁻⁷⁾. Nella proposta di AMD, l'impiego delle gliflozine nei soggetti con diabete di tipo 2 è contemplato in 3 dei 6 algoritmi previsti, e specificatamente: 1) nel paziente normopeso o sovrappeso (BMI <30 kg/m²) con iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 48-75 mmol/mol [tra 6,5 e 9%]); 2) nel paziente con obesità (BMI ≥30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata; e 3) nel paziente con rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata. In queste situazioni, che rendono conto della netta maggioranza delle persone con diabete, le gliflozine vengono consigliate in tutte le situazioni di "iperglicemia mista", fatte salve (per i motivi sopra esposti) la presenza di una funzionalità renale adeguata (velocità di filtrato glomerulare >60 mg/ml secondo MDRD o CKD-EPI) e le possibilità di associazione con altri antidiabetici secondo quanto raccomandato dalle rispettive schede tecniche. Non è invece contemplato l'utilizzo delle gliflozine nell'algoritmo dedicato ai soggetti con insufficienza renale e in quello per la gestione del pa-

ziente fragile, definito sulla base di criteri non tanto di anzianità anagrafica, quanto di fragilità complessiva (decadimento cognitivo, importante impedimento funzionale, allettamento, storia di comorbidità invalidanti). In quest'ultima categoria di individui, gli inibitori dell'SGLT2 non trovano indicazione per il rischio di deplezione di volume, con ipotensione ortostatica e disidratazione, associato al loro particolare meccanismo d'azione, favorito in molti casi dal contemporaneo impiego di diuretici e/o da una limitata capacità di introdurre adeguate quantità di liquidi. L'età avanzata non rappresenta un criterio di controindicazione assoluta all'impiego di questi farmaci, né un'indicazione all'utilizzo di posologie differenti, ma va tenuto conto che gli studi su soggetti con oltre 75 anni sono limitati e della maggiore frequenza di controindicazioni che si accompagnano a questa fase della vita. Riguardo alla scelta di inserire le gliflozine nella sola "parte destra" degli algoritmi AMD, quella delle situazioni con iperglicemia a digiuno e post-prandiale, è dettata prevalentemente da ragioni di prudenza legate alla scarsa esperienza maturata finora con questi farmaci, specialmente in Italia, ma anche dai costi e dalla disponibilità di antidiabetici con maggiore efficacia selettiva sull'iperglicemia isolata basale (per es. pioglitazone e agonisti recettoriali del GLP-1 "long-acting") o su quella post-prandiale (glinidi, acarbose e agonisti recettoriali del GLP-1 "short-acting"). I sempre più numerosi studi sull'efficacia delle gliflozine in tutti i contesti di iperglicemia e la progressiva diffusione del loro impiego vedranno probabilmente l'estensione di questi farmaci anche nei pazienti con iperglicemia isolata basale/a digiuno (>115 mg/dl) o post-prandiale (>160 mg/dl), nei prossimi aggiornamenti degli algoritmi AMD. A tale proposito, sarà poi interessante verificare la reale esistenza di differenze di efficacia sull'iperglicemia post-prandiale tra le varie molecole appartenenti a questa classe. I dati attuali, derivanti da studi di fase 3, indicherebbero una maggiore efficacia in questo senso del canagliflozin (alla dose di 300 mg/die) rispetto al dapagliflozin, probabilmente legata alla parziale inibizione anche degli SGLT1 espressi a livello intestinale esercitata dal canagliflozin, con conseguente riduzione dell'assorbimento del glucosio a tale livello⁽⁸⁻⁹⁾.

L'algoritmo AMD e quello AACE, così come il position statement ADA-EASD e gli standard di cura AMD-SID 2014, raccomandano inoltre di tenere in debita considerazione l'altra principale limitazione all'impiego delle gliflozine, ovvero il rischio aumentato di infezioni genitali e delle vie urinarie (specie del tratto inferiore). Tali infezioni, più comuni nel sesso femminile, risultano spesso facilmente gestibili con i trattamenti standard; in individui con infezioni ricorrenti, tuttavia, questi farmaci non rappresentano una soluzione appropriata.

Al momento, l'algoritmo per la definizione della terapia individuale del diabete mellito di tipo 2, realizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e presentato alla stampa nel

gennaio 2015, non prevede ancora l'utilizzo degli inibitori dell'SGLT2 (la cui commercializzazione in Italia di recente è stata autorizzata)⁽¹⁰⁾. Non è quindi attualmente nota l'opinione ufficiale dell'AIFA sulla collocazione ideale di questi nuovi farmaci nel percorso terapeutico individualizzato del diabete di tipo 2.

Dal punto di vista fisiopatologico, diverse possibilità di associazione con altri antidiabetici possiedono certamente un razionale, controbilanciato talvolta da alcuni limiti.

- **Inibitori dell'SGLT2 + pioglitazone:** l'effetto diuretico delle gliflozine può risultare vantaggioso nei soggetti trattati con glitazoni, per il rischio associato a questi ultimi di ritenzione di liquidi, scompenso cardiaco e aumento ponderale. Per converso, i dati epidemiologici preliminari sull'utilizzo del dapagliflozin, seppure non confermati da studi successivi o su altre gliflozine, avevano rilevato un numero di tumori della vescica superiore all'atteso, ragione per la quale la scheda tecnica del dapagliflozin non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti trattati con pioglitazone (per il modesto e controverso incremento del rischio della stessa neoplasia). Altro elemento da tenere in considerazione è l'effetto sul metabolismo osseo. È stato infatti segnalato un aumento delle fratture ossee con dapagliflozin e canagliflozin (un dato che non è ancora stato confermato, così come l'ipotesi di un maggior tasso di demineralizzazione ossea con questi farmaci), ed è noto come gli effetti sfavorevoli sull'osso dei glitazoni rappresentino la loro maggiore limitazione, insieme allo scompenso cardiaco.
- **Inibitori dell'SGLT2 + inibitori DPP4 o agonisti recettoriali del GLP-1:** in alcuni studi condotti sull'uomo è stato riscontrato come l'utilizzo delle gliflozine determini un effetto di riduzione della glicemia inferiore a quanto ci si potrebbe attendere sulla base della glicosuria indotta, spiegabile verosimilmente con un incremento della gluconeogenesi indotta da una maggiore secrezione di glucagone⁽¹¹⁻¹²⁾. L'associazione di farmaci agenti sull'asse delle incretine potrebbe quindi potenziare gli effetti ipoglicemizzanti degli inibitori dell'SGLT2. Inoltre, l'azione neutrale sul peso degli inibitori del DPP4 e quella favorevole degli agonisti del recettore del GLP-1 possono risultare potenziate dagli effetti favorevoli delle gliflozine, trovando particolare indicazione nei soggetti sovrappeso o obesi. Come sottolineato dal position statement ADA-EASD, tuttavia, i dati provenienti da studi sull'associazione tra gliflozine e agonisti recettoriali del GLP-1 sono ancora pochi.
- **Inibitori dell'SGLT2 + metformina:** tale associazione è certamente vantaggiosa laddove sia fondamentale evitare il rischio di ipoglicemie, come nei soggetti che svolgono professioni per le quali tali eventi metterebbero a rischio l'incolumità propria e quella altrui (autisti, manovratori, lavoratori su impalcature, ecc.).
- **Inibitori dell'SGLT2 + sulfoniluree o insulina:** gli effetti favorevoli sul peso dei primi possono bi-

lanciare quelli svantaggiosi dei secondi, riducendo il fabbisogno insulinico; con questa associazione va tenuta in considerazione la possibilità di ipoglicemie, che seppur legata alle sulfoniluree e all'insulina può essere accentuata dal meccanismo d'azione delle gliflozine. È quindi raccomandabile operare una prudente riduzione delle dosi.

- **Inibitori dell'SGLT2 + inibitori dell'alfa-glucosidasi:** come per la maggior parte degli altri anti-diabetici, questa è certamente l'associazione meno studiata. Con questa terapia viene sfruttata al massimo la riduzione del carico glicemico derivante dal rallentamento dell'assorbimento gastrointestinale e dall'induzione di glicosuria, senza stimolare direttamente la secrezione insulinica. Questa associazione può risultare appropriata nelle persone verosimilmente non insulinoresistenti e/o con deficit secreto-rio beta-cellulare (per es., soggetti magri con durata di malattia prolungata, o affetti da patologie pancreatiche), ma anche in alcune etnie notoriamente più responsive agli effetti dell'acarbosio, come quelle dell'estremo oriente (peraltro, sempre più rappresentate anche tra la nostra popolazione).

Concludendo, gli inibitori dell'SGLT2 rappresentano una categoria di anti-diabetici particolarmente versatile e promettente, destinata verosimilmente a trovare possibilità d'impiego nella maggior parte delle persone con diabete di tipo 2. Chiaramente, come per gli altri farmaci, occorrerà tenere in considerazione anche il loro costo complessivo (valutando sia prezzo di commercializzazione sia i potenziali risparmi derivanti dalla minore incidenza di ipoglicemie e dal loro profilo di efficacia/sicurezza). Dovendo identificare dei soggetti con maggiori probabilità di trarre beneficio dal loro impiego, si possono immaginare i pazienti che presentino, in qualunque fase di malattia diabetica, contemporaneamente o in maniera separata: sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, rischio correlato all'insorgenza di ipoglicemie, e sindrome metabolica (per l'effetto favorevole di diverse gliflozine su colesterolo HDL, trigliceridi e acido urico). Tra i soggetti per i quali questa nuova classe di anti-diabetici non risulta indicata, sono identificabili coloro che presentano insufficienza renale, rischio di disidratazione/deplezione di volume, infezioni urinarie ricorrenti, gli "anziani fragili" e – forse – quelli a rischio aumentato di fratture scheletriche e di tumori della vescica.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2014. Reperibili al sito: <http://www.standarditaliani.it/> (ultimo accesso: 5 febbraio 2015).
2. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1779-88. doi: 10.2337/dc13-0512.
3. Del Prato S1, LaSalle J, Matthaai S, et al. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010 Feb;64(3):295-304. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02227.x.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38(1):140-149, 2015.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 19(2):327-36, 2013. Reperibile al sito: https://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf (ultimo accesso: 5 febbraio 2015).
6. Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmgenomics Pers Med* 7:129-136, 2014.
7. Ceriello A, Candido R, De Cosmo S et al. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2. Reperibile al sito: http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2014/ (ultimo accesso: 5 febbraio 2015)
8. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 15(4):372-82, 2013. doi: 10.1111/dom.12054.
9. Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism* 63(10):1296-303, 2014. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.003.
10. Algoritmo AIFA per la definizione della terapia individuale del diabete mellito di tipo 2. Reperibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete> (ultimo accesso: 5 febbraio 2015)
11. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124(2):509-14, 2014. doi: 10.1172/JCI70704.
12. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124(2):499-508, 2014. doi: 10.1172/JCI72227.