

## "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori

"Early combination therapy": SGLT2i news opportunities



F. Tuccinardi<sup>1</sup>, A. Ceriello<sup>2,3</sup>

francot@tiscali.it

### RIASSUNTO

La combinazione precoce di più farmaci disponibili oggi per la cura del diabete mellito di tipo 2 (DM2) potrebbe essere utile non solo a correggere i difetti fisiopatologici multipli che intervengono nella patogenesi del DM2 ma ad ottenere maggiori vantaggi sia sul controllo glicemico sia in termini di riduzione delle complicanze. La metformina ha un ruolo essenziale come primo farmaco da introdurre nel trattamento ma appare sempre più chiara la validità di considerare un intervento farmacologico di più farmaci che agiscono con meccanismi differenti per sfruttare interessanti aspetti sinergici e complementarietà di azione fin dall'inizio del trattamento farmacologico. Gli SGLT2 inibitori (SGLT-2-I) sono una nuova classe di farmaci che riducono la glicemia inibendo il riassorbimento renale del glucosio e inducendo glicosuria. Questo meccanismo d'azione è unico ed è indipendente dalla funzione o dalla massa  $\beta$ -cellulare e per questo rappresenta una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione da introdurre precocemente nella flow chart di trattamento.

**Parole chiave** Terapia combinata, Diabete mellito tipo 2, Trattamento precoce, SGLT2i.

### SUMMARY

Early combination of currently available drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) could be useful not only to correct the multiple pa-

thophysiological defects involved in the pathogenesis of T2DM, but to obtain greater benefits both on glycemic control and in terms of reduction of complications. Metformin has an important role as the first medication to be introduced in the treatment, but it seems increasingly clear the validity of considering pharmacological intervention of several drugs that act by different mechanisms to exploit interesting synergies and complementary aspects of action from the start of drug treatment. The SGLT2 inhibitors (SGLT-2-I) are a new class of drugs that lower blood sugar by inhibiting the renal reabsorption of glucose and causing glycosuria. This mechanism of action is unique and independent of the function or the beta cell mass and this is a good option for complementary action in a combination therapy to be introduced early in the flow chart of treatment.

**Key words** Combination therapy, Diabetes mellitus type 2, Early treatment, SGLT2i.

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una malattia a eziopatogenesi multifattoriale ed eterogenea legata ad una insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici e ad alterazioni della secrezione insulinica. Molti altri meccanismi intervengono nella patogenesi del DM2 come l'aumento della lipolisi, l'iper glucagonemia, la ridotta risposta incretinica, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio e l'insulino-resistenza a livello cerebrale<sup>(1)</sup>. Non abbiamo oggi a disposizione un farmaco capace da solo di correggere tutti questi difetti patogenetici e quindi il trattamento dovrebbe prevedere l'uso di più farmaci, che con meccanismo d'azione diverso, agiscono sui vari fattori patogenetici al di là dell'obiettivo di riduzione della HbA1c. La combinazione di più farmaci

<sup>1</sup> UOC Diabetologia P.O. Formia.

<sup>2</sup> Coordinatore Progetto Diabete MultiMedica Milano.

<sup>3</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona.

che abbiamo oggi a disposizione per la cura del DMT2 potrebbe essere utile non solo a correggere i difetti fisiopatologici multipli, ma ad ottenere maggiori vantaggi sia sul controllo glicemico sia in termini di riduzione delle complicanze, in particolare le complicanze cardiovascolari. La mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici è molto più alta che nelle persone senza diabete e più del 68% della popolazione con diabete che ha superato i 65 anni muore di malattia cardiovascolare. La patogenesi della malattia cardiovascolare nel diabete risiede in molteplici aspetti alcuni dei quali ancora non noti e, in buona parte responsabili del rischio cardiovascolare residuo e, pertanto gli interventi che mirano a ridurre tale rischio devono prevedere un “approccio globale” alla malattia aterosclerotica che vada anche oltre al solo controllo glicemico o alla riduzione dei noti fattori di rischio<sup>(2,3,4,5)</sup>. Come chiaramente dimostrato dallo studio UKPDS, al momento della diagnosi la funzione beta-cellulare è già fortemente compromessa. Fermo restando il ruolo essenziale delle modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari e l’indiscusso posizionamento della metformina come primo farmaco da introdurre nel trattamento, appare chiara la validità di considerare un intervento farmacologico molto più vicino alla diagnosi e attraverso l’utilizzo di farmaci che agiscono con meccanismi differenti per sfruttare interessanti aspetti sinergici e complementarietà di azione fin dall’inizio del trattamento farmacologico. È preoccupante il dato che ancora tra il 40 e il 60% dei pazienti diabetici in trattamento non raggiungono il target di controllo glicemico. Nello studio Panorama (NCT00916513)<sup>(6)</sup>, una post-hoc analisi condotta in 9 paesi europei, su 5817 pazienti diabetici, di età media 65 anni, e durata di malattia in media di 8 anni, viene evidenziato chiaramente che il 37,4% di tale popolazione presenta una HbA1c >7% e che la difficoltà di raggiungimento del target glicemico cresce al crescere della complessità del trattamento. Un ritardo di 1 anno nell’intensificazione della terapia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari di circa il 60%<sup>(7)</sup>. L’intensificazione del trattamento con farmaci ipoglicemizzanti disponibili in passato era spesso limitata dal possibile incremento di rischio ipoglicemico e di peso corporeo il che tendeva a giustificare, sebbene solo in parte l’inerzia terapeutica. I nuovi farmaci ipoglicemizzanti della classe delle Incretine, (inibitori della DPP4 o DPP-4-I) e GLP1-agonisti recettoriali o GLP1-AR) nonché quelli della classe dei Glicosurici (inibitori dei trasportatori sodio-glucosio o SGLT-2-I) hanno il vantaggio di non indurre ipoglicemie se non in associazione con farmaci quali le sulfaniluree e la insulina, per il rischio

ipoglicemico intrinseco di queste ultime, e di essere neutri o vantaggiosi su peso corporeo. Vi si associano inoltre interessanti aspetti ancillari che meritano la giusta attenzione. La terapia di combinazione iniziale della Metformina con Glitazonici, Sulfaniluree, DPP-4-I o SGLT-2-I rispetto alla Metformina in monoterapia indica un importante vantaggio nel periodo di follow up di 6 mesi (mediana) in una metanalisi di 15 Trial Clinici Randomizzati, per un totale di 6693 pazienti con valore medio di HbA1c al basale tra 7.2-9.9%, e una durata media del diabete di 1.6-4.1anni<sup>(8)</sup>. Questo dato spinge a considerare la possibilità di un approccio intensivo fin dalle fasi iniziali di malattia.

Gli algoritmi AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2, già nell’edizione aggiornata del 2014, prevedevano l’impiego degli inibitori dell’SGLT2, sia in monoterapia (nei pazienti intolleranti alla metformina) sia come terapia di associazione nelle situazioni di iperglicemia a digiuno che post-prandiale. Non è invece contemplato l’utilizzo delle gliflozine nell’algoritmo dedicato ai soggetti con insufficienza renale e in quello per la gestione del paziente fragile, definito sulla base di criteri di fragilità complessiva (decadimento cognitivo, importante impedimento funzionale, allettamento, storia di comorbilità invalidanti)<sup>(9)</sup>.

### SGLT-2-I: NUOVE EVIDENZE

Gli SGLT-2-I, sono una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti che ha dimostrato la capacità di intervenire sul profilo di rischio cardiovascolare del paziente in quanto, oltre a ridurre la glicemia, contribuiscono anche a ridurre peso corporeo e pressione arteriosa<sup>(9,10)</sup>.

Il meccanismo d’azione degli SGLT-2-I è il blocco del riassorbimento del glucosio nei tubuli renali e quindi la sua eliminazione per via urinaria. L’aspetto interessante del meccanismo d’azione di questi farmaci è che l’effetto sulla riduzione della glicemia è indipendente sia dalla secrezione che dalla azione insulinica. Questo rappresenta quindi un meccanismo d’azione diverso da tutti i farmaci che abbiamo a disposizione per il diabete e una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione, anche perché per il loro meccanismo d’azione insulinico indipendente sono efficaci anche nei pazienti con ridotta funzione beta cellulare.

L’effetto clinico degli SGLT-2-I è quello di indurre una riduzione dei livelli plasmatici di glucosio, senza però scendere al di sotto dei limiti che possono indurre ipoglicemia. I meccanismi che contribuiscono a questo ridotto rischio ipoglicemico non sono

stati del tutto chiariti e potrebbero comprendere vari fattori:

- inibizione incompleta di SGLT2 nel tubulo renale prossimale;
- mancato blocco di SGLT1 nel tubulo renale prossimale, con la conseguenza che una certa quota di riassorbimento del glucosio continua a essere operativa, prevenendo l'insorgenza di ipoglicemie;
- effetto ipoglicemizzante glicemia-dipendente, che risulta di entità minore in condizioni di maggiore compenso glicemico.
- aumento dei livelli di glucagone.

In riferimento a questo ultimo aspetto, uno studio recente ha dimostrato che i cotrasportatori SGLT2 sono localizzati anche a livello delle cellule alfa pancreatiche (ma non delle cellule beta) e possono essere inibiti dagli SGLT-2-I, suggerendo un effetto diretto di questi farmaci nel liberare glucagone, mimando in pratica una condizione di ipoglicemia<sup>(11)</sup>.

L'esperienza clinica dimostra che questi farmaci inducono una percentuale di episodi ipoglicemici molto bassa, comparabile a quella osservata con i DPP-4-I e significativamente minore di quella associata all'uso di sulfaniluree. A 4 anni gli episodi di ipoglicemie riportate con dapagliflozin nel confronto verso gli pi-zide sono stati del 5,4% contro 51,5%<sup>(12)</sup>.

I trials clinici con farmaci di questa classe, dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin hanno mostrato la loro efficacia, clinicamente significativa su HbA1c, Glicemia a digiuno, peso corporeo e pressione arteriosa oltre che sicurezza e tollerabilità sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti ipoglicemizzanti, inclusa metformina, Sulfaniluree, Glitazonici, DPP-4-I e Insulina. Sono stati riportati per tutti gli SGLT-2-I episodi in genere lievi e non ricorrenti di infezioni genitali e urinare.

Nell'EMPA-REG OUTCOME trial<sup>(13)</sup>, il trattamento con empagliflozin in pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare, aggiunto allo *Standard of Care*, in confronto alla terapia convenzionale, ha dimostrato una riduzione superiore e significativa (-14% - p:0,03) del rischio cardiovascolare calcolata sull'endpoint primario composito 3P-MACE (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale) con un HR:0,86 VS placebo. Scomponendo l'endpoint empagliflozin (nei due dosaggi) ha dimostrato una riduzione del 38% della mortalità cardiaca (HR: 0,62 - significativa p<0,001), una riduzione di IM non fatale (HR:0,87 - non significativo P:0,2) e un trend negativo per l'ictus non fatale (HR:1,24- non significativo con P:0,1). Tra gli endpoint secondari, empagliflozin (nei due dosaggi) ha dimostrato una riduzione del 32% della mortalità per qualsiasi causa (HR:0,68 - si-

gnificativa p<0,0001) ed una riduzione del 35% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR: 0,65 - significativa p:0,001). Una ampia meta-analisi che raccoglie i dati provenienti da 21 trial clinici (5 di fase IIb della durata 12-24 settimane e 16 di fase III della durata fino a 208 settimane) con l'obiettivo di caratterizzare il profilo di sicurezza cardiovascolare del dapagliflozin ha mostrato minore numero di MACE + angina instabile (MACE cosiddetto a 4 punti) e MACE a 3 punti (non comprensivo della angina instabile) e benefici in tutti gli eventi cardiovascolari, tra cui, in particolare, minore ospedalizzazione per insufficienza cardiaca<sup>(14)</sup>.

Una recente metanalisi condotta sui dati di sicurezza cardiovascolare degli SGLT-2-I indica una netta protezione da parte degli SGLT-2-I nei confronti degli outcome cardiovascolari e della mortalità, suggerendo che tale vantaggio potrebbe essere riferibile ad un "effetto di classe"<sup>(15)</sup>.

La rapidità con cui si manifesta la eclatante protezione cardiovascolare nello studio EMPA-REG ha acceso un'ampia discussione sui possibili meccanismi implicati. Tra le ipotesi avanzate un ruolo potrebbe essere attribuito all'aumento del glucagone indotto dagli SGLT-2-I<sup>(16,17,18)</sup>. Merovici<sup>(19)</sup> evidenzia che, con dapagliflozin, contestualmente alla presenza di glicosuria aumenta la produzione epatica del glucosio, che rappresenta anche un effetto della migliorata sensibilità muscolare all'insulina. Questi effetti si associano ad un aumento di circa il 23% del rapporto glucagone/insulina con dapagliflozin. Simili evidenze si sono ottenute con empagliflozin dal gruppo di Ferrannini<sup>(20)</sup>

È stata considerata l'ipotesi che complessivamente, l'organismo sembra percepire l'azione dei SGLT2i come una restrizione calorica acuta, mettendo in atto una serie di meccanismi adattativi metabolici simili, anche se non identici, a quelli attuati in una condizione di digiuno e che in definitiva potrebbero essere vantaggiosi, ancor di più nella combinazione degli SGLT-2-I con i farmaci incretinici<sup>(21)</sup>

Altra ipotesi avanzata è quella secondo cui gli SGLT-2-I favorirebbero il *beta-idrossibutirrato* come metabolita alternativo a Glucosio e FFA per il rene e per il cuore e substrato vantaggioso in termini di quota energetica, ricavata<sup>(22)</sup>.

È stata segnalata la possibilità che gli SGLT-2-I, possano associarsi ad un aumentato rischio di chetoacidosi "Euglycemica"<sup>(23)</sup>, cioè con glicemia plasmatica <250 mg/d che, come tale, si rende difficile da diagnosticare. Fattori identificati in alcuni report come aventi potenzialmente innescato la chetoacidosi includevano condizioni di stress acuto come ad

esempio infezioni, gastroenterite, influenza, o traumi o interventi chirurgici e/o condizioni di ridotto introito calorico o ridotta assunzione di liquidi o improvvisa riduzione delle dosi di insulina e utilizzo in diabetici di tipo 1 per i quali al momento l'utilizzo è fuori indicazione in attesa di trial clinici in corso.

Tale fenomeno è risultato eccezionale nello studio EMPA-REG.

Lo studio EMPAREG-CKD<sup>(24)</sup>, una sottoanalisi dell'EMPA-REG, ha evidenziato anche effetti eclatanti nefroprotettivi della inibizione dei trasportatori SGLT2, su 2 endpoint renali compositi "hard" che comprendevano la comparsa ex novo di macroalbuminuria e l'entrata in dialisi. Al baseline il 26% dei pazienti avevano un GFR <60 e il 29% erano microalbuminurici e per la maggior parte trattati con ACE inibitori e statine. La riduzione dell'endpoint composito si osserva con un HR di 0.61 già evidente a 3 mesi di trattamento. Heerspink in una post-hoc analisi su studi con dapagliflozin condotti fino a 12 settimane<sup>(25)</sup> ha osservato riduzione della microalbuminuria del 45% già alla 4 settimana di trattamento. Fioretto et al<sup>(26)</sup>, in una analisi post-hoc dei dati tratti da trials clinici con dapagliflozin a due anni evidenzia una riduzione della microalbuminuria aggiustate placebo, sesso, pressione arteriosa, HbA1c, eGFR e acido urico del 50% in pz DMT2 con CDK3 e albuminuria. Gli studi DECLARE, CANVAS e DERIVE (ref: Clinical Trial.gov) chiariranno se questi benefici in termini di cardio e nefroprotezione promessi dagli SGLT-2-I si confermeranno anche in prevenzione primaria.

Prenderemo in considerazione il razionale che supporta la combinazione degli SGLT-2-I ad altri farmaci ipoglicemizzanti, soprattutto nell'ottica di un loro posizionamento in fase precoce di malattia.

## COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

### E METFORMINA

#### Razionale ed evidenze

Nei soggetti in cui occorre aggiungere un secondo farmaco ipoglicemizzante per insufficiente efficacia o intolleranza alla metformina, gli SGLT-2-I possono rappresentare una valida opzione terapeutica<sup>(27)</sup>. Grazie alla loro azione insulino-indipendente, le gliflozine possono trovare un forte razionale nei soggetti con funzione beta-cellulare compromessa, su cui agiscono positivamente grazie alla riduzione della glucotossicità, mentre presentano un effetto sinergico con metformina nella riduzione dell'insulino-resistenza. La metformina ha ottimi effetti su produzione epatica di glucosio e di insulinosensibi-

lizzazione, e di recente si è visto anche che essa aumenta il rilascio del GLP1 e la sensibilità delle cellule beta alla stimolazione da parte del GLP1 nativo. Si può immaginare che la metformina in combinazione con SGLT-2-I possa controbilanciare la produzione epatica di glucosio indotta dall'SGLT2 senza ridurre la glicosuria. Evidenza clinica di quale impatto questa associazione potrebbe avere nel tempo in termini di efficacia si può dedurre dallo studio di Nauck a 4 anni<sup>19</sup>. In questo studio, quello di maggiore durata condotto con un SGLT-2-I, in cui si comparava un braccio di trattamento con dapagliflozin in associazione alla metformina verso un braccio di trattamento con glipizide e metformina, il mantenimento nel lungo termine del compenso glicemico, confermato da un minore coefficiente di fallimento della terapia, si accompagnava alla persistenza del mantenimento del calo ponderale e della riduzione pressoria. A proposito di terapia combinata da subito SGLT-2-I e metformina sono disponibili in combinazione fissa e questo fornisce ai pazienti un regime terapeutico più semplice aumentando l'aderenza terapeutica e migliorando il controllo glicemico<sup>(28)</sup>.

Gli effetti di metformina e SGLT-2-I sul rapporto insulina/glucagone sono simili a quelli osservati con la restrizione calorica. Così, situazioni cliniche che richiedono il mimare una condizione di restrizione calorica (es diabetità) possono beneficiare maggiormente di questa associazione<sup>(29)</sup>.

## COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

### E DPP-4-I

#### Razionale ed evidenze

La combinazione tra SGLT-2-I e DPP-4-I è particolarmente interessante proprio per il meccanismo d'azione dei due farmaci. I DPP-4-I bloccando l'enzima DPP4 aumentano il livello circolante del GLP1 nativo che stimola la secrezione di insulina e la soppressione di glucagone.

L'uso degli SGLT-2-I si associa ad una aumentata produzione epatica di glucosio (EGP) dovuta ad un aumento della produzione del glucagone in risposta alla glicosuria da essi provocata.

L'aumento della secrezione di glucagone può essere contrastato dalla combinazione di SGLT-2-I e DPP-4-I ottenendo un effetto sinergico dei due farmaci con una maggiore riduzione della HbA1c rispetto all'uso dei farmaci singolarmente.

L'associazione a saxagliptin e dapagliflozin a metformina è stata studiata in tre studi che hanno valutato

sia l'approccio di combinazione precoce che sequenziale<sup>(30,31,32)</sup>

Rosenstock ha esaminato questa opportunità terapeutica in uno studio condotto su 534 pazienti con HbA1c media al baseline di 8,93% al fallimento da metformina confrontando la combinazione di saxagliptin (5 mg) e dapagliflozin (10mg) in associazione a metformina verso solo saxagliptin o solo dapagliflozin, sempre in associazione a metformina.

L'endpoint primario di riduzione della glicata a 24 settimane è risultato di -1,47% contro -0,88%, e contro -1,20 % rispettivamente. Come atteso il dapagliflozin da solo o in combinazione con saxagliptin ha prodotto un calo ponderale di 2-3 kg e una riduzione pressoria di 2-4 mmHg mentre il saxagliptin da solo non ebbe effetti su peso corporeo e pressione arteriosa

Il risultato più impattante è la percentuale di pazienti che con la associazione di saxagliptin e dapagliflozin a metformina raggiunge il target di glicata < 7% che è del 41,4 %, cioè del 20% superiore rispetto a quanto riescono a fare i monocomponenti (e che sono 18,3 % e 22,2 % rispettivamente, nei due bracci di controllo). Tale dato non sembra il risultato di un semplice effetto additivo tra saxagliptin e dapagliflozin

Guardando ai dati di efficacia di in base al range di glicata la migliore performance si ha tra l'8 ed il 9% di HbA1c dove le due molecole sembrano esprimere il massimo della sinergia (saxa/dapa riduzione HbA1c di -1,17% vs -0,51 saxa vs -0,84 dapa). Il dato che si evince è che una differenza di 2,5% di glicata al baseline (tra 7,5% a 10%) ha portato ad osservare un incremento sulla efficacia di riduzione di glicata osservata, attribuibile all'SGLT2i, di circa 4 volte laddove la quota di riduzione di glicata attribuibile al DPP-4-I incrementa solo di 2 volte.

Questa osservazione è clinicamente rilevante in quanto dimostra che gli SGLT-2-I avrebbero un vantaggio nell'abbassare la glicata rispetto ai DPP-4-I soprattutto nei soggetti con livelli di esordio di glicata elevati >9%.

La combinazione in dose fissa dell'inibitore dell'SGLT2 empagliflozin e l'inibitore della DPP-4 linagliptin ha dimostrato un'efficacia nella riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) e significativamente superiore rispetto a quella di entrambi gli agenti presi singolarmente in uno studio di fase III di 52 settimane su pazienti adulti con diabete di tipo 2, sia in cura con metformina sia naïve al trattamento<sup>(33,34)</sup>. Inoltre, la combinazione dei due inibitori si è dimostrata ben tollerata e con un profilo di sicurezza complessivamente simile ai profili già noti in tutti i suddetti studi. È interessante anche notare che le

infezioni genitali attribuibili all'uso degli SGLT-2-I, nell'associazione di SGLT-2-I e DPP-4-I risultano minori.

## COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

### E PIOGLITAZIONE

#### Razionale ed evidenze

Il pioglitazone nello studio PROACTIVE nell'endpoint principale secondario (mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, stroke) ha ridotto in modo significativo il MACE (HR 0.84, p 0,027) riducendo sia l'infarto del miocardio (HR 0.53, p 0.008) sia lo stroke (HR 0.72, p 0.045). Nello studio EMPA-REG empagliflozin ha dimostrato la riduzione significativa del MACE (HR 0.86, p 0.04) senza ridurre in modo significativo l'infarto non fatale (p 0.22) e con un non significativo incremento dello stroke (1.24). Quindi l'uso di questi farmaci negli studi ha ridotto il MACE ma in modo diverso e cioè con il pioglitazone si è avuto una modesta riduzione della mortalità cardiovascolare ma una significativa riduzione dell'IMA e dello stroke mentre con gli SGLT2 inibitori si evidenzia una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare, come si evidenzia nell'EMPA-REG dalla precoce separazione delle curve di Kaplan - Meier già nei primi mesi di trattamento sebbene non si evidenzia un effetto anti aterosclerotico sull'IMA e si osserva un aumento non significativo dello stroke.

Gli effetti sul rischio CV già a breve termine con SGLT-2-I, molto probabilmente emodinamici, e gli effetti antiaterosclerotici dei glitazonici rendono la loro associazione molto interessante per la prevenzione nel breve e lungo termine della mortalità cardiovascolare.

Proprio alla luce di questi dati che sottendono un diverso meccanismo d'azione dei due farmaci sulla riduzione del rischio cardiovascolare la loro combinazione potrebbe ulteriormente migliorare gli effetti sulla riduzione del rischio cardiovascolare, ed inoltre, altro aspetto importante, l'effetto della diuresi osmotica degli SGLT-2-I potrebbe ridurre il rischio di scompenso cardiaco legato all'uso di pioglitazone. Inoltre l'uso del pioglitazone può causare aumento di peso e ritenzione idrica mentre gli SGLT-2-I causando glicosuria riducono il peso e la ritenzione idrica. Diversi studi hanno esaminato l'effetto della combinazione di un SGLT-2-I con pioglitazone,<sup>(35,36,37)</sup>

Nello studio di Kovacs 35 è stata valutata l'aggiunta di empagliflozin (10 e 25mg / die) rispetto al placebo per 76 settimane a pioglitazone in 498 pazienti

con diabete di tipo 2. L'HbA1c è diminuita di 0,61 e il 0,7%, il peso è diminuito di 1,5 e 1,2 kg, e la pressione sistolica / diastolica è diminuita di 3/2 millimetri Hg nel empagliflozin 10 e 25mg / die gruppi, rispettivamente.

## COMBINAZIONE SGLT-2-I E INSULINA

### Razionale ed evidenze

Il razionale dell'associazione SGLT-2-I ed insulina è legato al profilo favorevole di questi farmaci sui due problemi principali legati al trattamento insulinico e cioè il rischio di ipoglicemie e l'aumento di peso. L'aggiunta all'insulina di un SGLT-2-I ha portato, nei vari studi, a un miglioramento del profilo glicemico e dell'HbA1c, e ad una riduzione del peso e della pressione arteriosa e del dosaggio di insulina, con una riduzione significativa già nei primi mesi di trattamento. Infine, occorre citare l'importante aspetto della riduzione della dose di insulina quando viene associato un SGLT2i. La riduzione del dosaggio insulinico deve essere attuata dopo alcune settimane dall'aggiunta dell' SGLT-2-I e avvenire gradualmente, iniziando dall'insulina prandiale e, in un secondo tempo, agendo su quella basale.

Nello studio di Rosenstock<sup>(38)</sup> pazienti con una HbA1c media al basale di 8.3% in terapia con MDI più metformina e con una dose di 92U/die di insulina venivano randomizzati con empagliflozin 10mg, empagliflozin 25mg o placebo. End point primario era la variazione della HbA1c dal basale a 18 settimane ed end point secondari erano i cambiamenti dal basale della dose di insulina, del peso e della HbA1c a 52 settimane.

A 18 settimane si ha una riduzione significativa della HbA1c nei gruppi a trattamento con empagliflozin vs il gruppo placebo (entrambi  $p < 0.001$ ). A 52 settimane un valore di HbA1c  $< 7\%$  viene raggiunto in percentuale maggiore nei gruppi a trattamento con empagliflozin rispetto a placebo ( $p < 0.01$  per entrambi). Inoltre nei gruppi in trattamento con empagliflozin si ha una riduzione delle dosi di insulina da -9 a -11 U/die e si riduce il peso da -2,4 -2,5 kg rispetto a placebo ( $P < 0.01$ ).

Nello studio di Wilding JP et al.<sup>(39)</sup> si valutava la variazione di HbA1c, la dose di insulina e il peso dopo l'aggiunta di dapagliflozin a diversi dosaggi in pazienti in trattamento con insulina. Dopo 104 settimane nel gruppo a dapagliflozin migliora il controllo metabolico senza necessità di aumentare la quantità di insulina e si riduce il peso corporeo rispetto al gruppo placebo. Alla fine delle 48 settimane di studio, si è

verificata una differenza significativa ( $p < 0,001$ ) tra i gruppi con un risparmio di 11,25 UI/die in favore del gruppo in trattamento con dapagliflozin con una differenza finale a 104 settimane di 19,2 UI/die ( $p < 0,0001$ ) risparmiate grazie al trattamento con dapagliflozin.

## COMBINAZIONE SGLT-2-I E GLP-1 RA

### Razionale ed evidenze

I GLP1-AR agiscono stimolando la secrezione pancreatica di insulina e sopprimendo la secrezione di glucagone tutto questo con un meccanismo glucosio-dipendente. La loro azione però si traduce anche in un ritardo dello svuotamento gastrico e in una riduzione dell'appetito<sup>(40)</sup>. Gli SGLT-2-I sono farmaci capaci di ridurre la glicemia ma hanno dimostrato anche la capacità di ridurre il peso e la pressione arteriosa. Inoltre come detto per i DPP-4-I e i GLP1-AR causano la soppressione di glucagone mentre l'uso degli SGLT-2-I si associa con un aumento della produzione del glucagone.

La combinazione di GLP-1 RA e SGLT-2-I può dare un effetto additivo sia sulla riduzione della glicemia che sulla riduzione del peso.

In un piccolo studio osservazionale retrospettivo Louse Curtis et al<sup>(41)</sup>, sono andati a valutare gli effetti sulla riduzione della HbA1c e del peso i pazienti in terapia di combinazione con l'SGLT-2-I (dapagliflozin) e diversi GLP1-AR. La terapia di associazione ha ridotto in modo significativo la HbA1c (25.5mmol/mol vs 8mmol/mol;  $p < 0.05$ ) a 20 settimane; questo effetto veniva mantenuto a 48 settimane. Si aveva un ulteriore perdita di peso nel 58% dei pazienti in terapia di associazione con GLP1-AR con SGLT-2-I rispetto alla sola terapia di associazione con GLP1-AR a 48 settimane.

McGovern et al.<sup>(42)</sup> hanno studiato gli effetti dell'aggiunta di dapagliflozin a diversi regimi di trattamento che includevano GLP1-AR in 40 pazienti con DMt2 confrontati con 48 pazienti con DMt2 che invece ricevevano dapagliflozin non in combinazione con GLP1-AR dimostrando dopo 154 giorni un vantaggio sul calo ponderale (-2.8kg con la combinazione verso -1.4kg quando l'SGLT-2-I veniva aggiunto da solo) a parità di raggiungimento del compenso glicemico. Le aspettative riguardo questa proposta associazione sono forti. L'unico studio attualmente in corso che valuta l'associazione di un SGLT-2-I, è lo studio denominato DURATION-8 (dapagliflozin, con un GLP1-AR, l'exenatide settimanale) e dati preliminari verranno resi pubblici al prossimo congresso dell'EASD<sup>(43)</sup>.

**COMBINAZIONE SGLT-2-I****E SULFANILUREE****Razionale ed evidenze**

Il razionale fisiopatologico della associazione SGLT-2 e sulfoniluree, è che l'aggiunta di un farmaco antidiabetico con meccanismo glicosurico, e quindi insulino-indipendente, ad una terapia insulino-sensibilizzante e insulino-segretagoga, comporta un beneficio aggiuntivo sul controllo glicometabolico, mantenendo un rapporto rischio/beneficio favorevole. In aggiunta a metformina e sulfanilurea, dapagliflozin<sup>(44)</sup>, rispetto al placebo, ha migliorato in maniera significativa il controllo glicemico (HbA1c e glicemia a digiuno) e ha ridotto il peso corporeo. Consistentemente con l'effetto diuretico noto di dapagliflozin, la pressione sistolica si è anche ridotta con dapagliflozin, rispetto al placebo. Il diabete mellito di tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, e la riduzione di peso e di pressione arteriosa associate al trattamento con un SGLT-2-I potrebbero apportare benefici cardiovascolari significativi per i pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con il regime ipoglicemizzante in uso.

**CONCLUSIONI**

L'approccio terapeutico attuale al DMT2 è un approccio a "stepwise" cioè si inizia con la modifica dello stile di vita poi con farmaco titolato sino alla massima dose tollerata e se questo "fallisce" si aggiunge volta per volta un altro farmaco. La grande maggioranza (se non la totalità) delle linee guida raccomanda l'uso della metformina come primo farmaco per la terapia del DMT2 e solo al fallimento di questa indicano la possibilità di aggiungere un secondo farmaco. Dallo studio UKPDS emerge con chiarezza che la monoterapia, indipendentemente dal tipo di intervento, è destinata a fallire in tempi brevi mentre una terapia di combinazione dell'inizio del trattamento del DMT2 permetterebbe di effettuare un trattamento di tipo patogenetico tale da produrre un risultato di maggiore efficacia sul controllo glicemico e più duraturo nel tempo. È noto che i pazienti con DMT2 necessitano di due o più farmaci per raggiungere e mantenere l'obiettivo glicemico. Diversi studi hanno dimostrato i benefici con l'uso di associazione precoce di più farmaci con meccanismo d'azione complementare.

Gli SGLT2 inibitori sono una nuova classe di farmaci che riducono la glicemia inibendo il riassorbimento renale del glucosio e inducendo glicosuria. Questo

meccanismo d'azione è unico ed è indipendente dalla funzione o dalla massa beta cellulare e per questo rappresenta una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione.

In conclusione gli SGLT2 inibitori per il loro meccanismo d'azione e la rapidità di effetto sulla riduzione della glicemia sono farmaci che dovrebbero essere utilizzati in combinazione "da subito" perché assicurano una maggiore efficacia ipoglicemizzante rispetto ai singoli farmaci con un basso rischio di ipoglicemia, con riduzione del peso e con effetti nefro e cardioprotettivi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. De Fronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773-95, 2009.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 364:829-41, 2011.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 38(Suppl):S49-57, 2015.
4. Bailey CJ, Aschner P, Del Prato S, LaSalle J et al. Individualized glycaemic targets and pharmacotherapy in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 10: 397-409, 2013;
5. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study *Clin Endocrinol (Oxf)* 80:47-56, 2014.
6. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 16:410-7, 2014.
8. M.Gallo. Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: razionale d'impiego degli SGLT2 inibitori. *Il Giornale di AMD* 18(S2): S42-S45, 2015.
9. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 8:1335-80, 2014.
10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:262-74, 2013.
11. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 21:512-7, 2015.
12. S. Del Prato, M. Nauck, S. Durán-García, L. Maffei, K. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17:6, 2015.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.

14. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular Effects of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Different Risk Categories: A Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology* 15:37, 2016.
15. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:411-9, 2016.
16. Scherthner G, Scherthner-Reiter MH, Scherthner GH. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 38:1288-98, 2016.
17. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications, *Cardiovasc Diabetol* 15:85, 2016.
18. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:929-930, 2015.
19. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124:509-14, 2014.
20. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S et al. Metabolic response to sodium-glucose co transporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J ClinInvest* 124:499-508, 2014.
21. Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab* 18:125-34, 2016.
22. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 39:1115-22, 2016.
23. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2849-52, 2015.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 14, 2016.
25. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab* 18:590-7, 2016.
26. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia* 59:2036-9, 2016.
27. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 309:F889-900, 2015.
28. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication nonadherence in diabetes longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care* 35:2533-2539, 2012.
29. Kalra S, Gupta Y. The Insulin:Glucagon Ratio and the Choice of Glucose-Lowering Drugs. *Diabetes Therapy* 7:1-9. doi:10.1007/s13300-016-0160-4, 2016.
30. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care* 38:376-383, 2015.
31. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 38:2009-17, 2015.
32. Matthaei S, Catrinou D, Celiński A, Ekholm E et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2. *Diabetes Care* 38:2018-24, 2015.
33. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38:394-402, 2015.
34. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 38:384-93, 2015.
35. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L et al. Empagliflozin as add-on therapy to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 37:1773-1778, 2015.
36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 16:467-477, 2014.
37. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, 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* 35:1473-8, 2012.
38. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G et al. 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* 37:1815-1823, 2014.
39. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 16:124-36, 2014.
40. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344:d7771, 2012.
41. Curtis L, Humayun MA, Walker J, Hampton K et al. Addition of SGLT2 inhibitor to GLP-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. *Practical Diabetes* 33:4, 2016.
42. McGovern A, et al. Dapagliflozin: clinical practice compared with pre-registration trial data. *Br J Diabetes Vasc Dis* 14:138-43, 2014.
43. DURATION 8: NCT02229396 on clinical trial.gov accessed 1 September 2016. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02229396?show\\_loc=Y#locn](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02229396?show_loc=Y#locn), 2016.
44. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17:1075-84, 2015.