



## Il rene come nuovo bersaglio dei farmaci antidiabetici: SGLT2 inibitori

Stefano Del Prato<sup>1</sup>, Giorgio Sesti<sup>2</sup>, Riccardo C. Bonadonna<sup>3</sup>, Enzo Bonora<sup>4</sup>, Paolo Cavallo Perin<sup>5</sup>,  
Agostino Consoli<sup>6</sup>, Paola Fioretto<sup>7</sup>, Andrea Giaccari<sup>8</sup>, Roberto Miccoli<sup>1</sup>, Giuseppe Penno<sup>9</sup>,  
Giuseppe Pugliese<sup>10</sup>, Anna Solini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Græcia", Catanzaro; <sup>3</sup>Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>4</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; <sup>8</sup>Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Gemelli, "Università Cattolica del Sacro Cuore", Roma; <sup>9</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa; <sup>10</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università "La Sapienza", Roma

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia cronica e progressiva caratterizzata da aumento dei livelli circolanti di glucosio con vari gradi di gravità di malattia in funzione delle concomitanti complicanze micro- e macro-vascolari. La storia naturale del diabete tipo 2 è caratterizzata da una fase iniziale di insulino-resistenza dovuta a vari fattori genetici e ambientali quali sovrappeso/obesità, ridotto esercizio fisico, dieta incongrua, età, ipertensione, dislipidemia. In questa fase, nonostante una funzione  $\beta$ -cellulare già alterata, le concentrazioni di insulina aumentano nel tentativo di compensare lo stato di insulino-resistenza: con il progredire della malattia la funzione  $\beta$ -cellulare tende a deteriorarsi sempre di più causando la comparsa di franca iperglicemia. La ricerca farmacologica ha sviluppato farmaci con l'obiettivo di stimolare la funzione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche o di migliorare l'azione dell'insulina (insulino-sensibilizzanti). L'ultima classe di farmaci introdotta nell'armamentario terapeutico del diabete è quella degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), molecole in grado di bloccare il riassorbimento del glucosio inducendo glicosuria, e, quindi, migliorando il compenso glicemico indipendentemente da una azione diretta su  $\beta$ -cellula e sensibilità insulinica. Se a prima vista potrebbe sembrare che questo approccio non riconosca un razionale fisiopatologico va invece ricordato come la riduzione della glicemia così ottenuta permette di contenere la

gluco-tossicità e, quindi, gli effetti negativi che l'iperglicemia cronica esercita sulla secrezione e azione dell'insulina.

Il rene, quindi, grazie agli inibitori del co-trasportatore SGLT2, assume un ruolo e un'importanza diversa nel controllo glicemico. L'efficacia di questi farmaci nel controllo della glicemia, unitamente alla riduzione del peso corporeo e all'effetto sulla pressione arteriosa che si associa-

#### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di [formazione a distanza](#) accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)

no a questo trattamento, offrono al diabetologo un'ulteriore opportunità nella gestione del paziente con diabete tipo 2.

Lo scopo di questa rassegna è di fornire un'analisi basata sulle attuali conoscenze sul rene come organo bersaglio della terapia del diabete tipo 2, affrontando una serie di tematiche che spaziano dal ruolo del rene nell'omeostasi glucidica, al razionale dell'uso degli inibitori di SGLT2, alla loro efficacia sul controllo metabolico, ai possibili effetti aggiuntivi "extra renali", alla tollerabilità e sicurezza del loro impiego e al posizionamento nel quadro delle attuali opzioni terapeutiche del diabete tipo 2.

Stefano Del Prato, Giorgio Sesti

## QUAL È IL RUOLO DEL RENE NELL'OMEOSTASI GLUCIDICA: PRODUZIONE E/O ESCREZIONE DEL GLUCOSIO?

### MESSAGGI CHIAVE

- Il preciso ruolo del rene nell'omeostasi glucidica è difficilmente quantificabile per le difficoltà metodologiche dei pochi studi disponibili.
- L'attività gluconeogenetica del rene contribuisce in misura modesta alla produzione endogena complessiva di glucosio. Questo contributo appare più evidente in risposta all'ipoglicemia e in corso di digiuno prolungato.
- Il rene assicura il riassorbimento di circa 180 g di glucosio nelle 24h. Questo processo ha effetti non trascurabili sull'omeostasi glucidica.
- In corso di diabete si ipotizza un aumento del riassorbimento tubulare di glucosio. L'effettivo contributo di tale incremento sull'espansione del pool glicemico è di difficile computo.

Il rene contribuisce all'omeostasi glucidica attraverso due meccanismi: insieme al fegato immette glucosio in circolo ed è sede di filtrazione e riassorbimento di grandi quantità di glucosio.

Il contributo del rene alla produzione endogena di glucosio è reso possibile dal fatto che il rene è, insieme al fegato, l'unico organo nel quale è espressa la glucosio-6-fosfatasi, enzima necessario a defosforilare il glucosio-6-fosfato (cui la membrana cellulare è impermeabile) consentendo al glucosio libero così generato di fuoriuscire dalla cellula. Poiché il rene contiene limitate quantità di glicogeno, la produzione di glucosio-6-fosfato è dipendente dalla gluconeogenesi. La prima evidenza a supporto dell'attività gluconeogenetica renale risale al 1937 quando si dimostrò che, a livello della corteccia renale, avviene la sintesi di carboidrati a partire da piruvato e lattato (Fig. 1). Dati successivi, ottenuti sia in vitro che in vivo, hanno confermato l'esistenza di un'attività gluconeogenetica che rende conto di circa il 5% della produzione complessiva di glucosio endogeno (1). Questa

funzione assume un significato particolare nel soggetto diabetico, nel quale la compromissione renale può contribuire a una minore capacità di recupero dall'ipoglicemia (2-7). Nei pazienti con compromissione renale, infatti, il rischio di eventi ipoglicemici gravi indotti dalla terapia farmacologica ipoglicemizzante è aumentato del 74% (3). Studi di clamp ipoglicemico hanno dimostrato come, in corso di ipoglicemia, l'attivazione del sistema nervoso autonomo stimoli la produzione di glucosio da parte del rene (6).

Il rene filtra circa 180 g di glucosio nell'arco delle 24 ore che, in condizioni di euglicemia, vengono totalmente riassorbiti a livello dei tubuli contorti prossimali mediante un processo di trasporto attivo a livello della membrana a spazzola dell'epitelio tubulare. Tramite questo processo il glucosio è trasferito dal lume all'interno della cellula e, successivamente, mediante un processo di diffusione facilitata, a livello della membrana baso-laterale (8-10). Il trasporto attivo del glucosio a livello dei tubuli renali prossimali è garantito da co-transportatori specifici per il glucosio, i co-transportatori sodio-glucosio 1 (SGLT1) e 2 (SGLT2) (11). Il primo è espresso soprattutto nell'intestino e, in minor misura, nel rene dove contribuisce in maniera limitata al riassorbimento del 10% del glucosio filtrato dal glomerulo. Il 90% del riassorbimento avviene per effetto del co-transportatore SGLT2. L'affinità di questi due co-transportatori per il D-glucosio è simile in condizioni fisiologiche (2 mM per SGLT2 e 0,2 mM per SGLT1) (12-15). Poiché il glucosio è liberamente filtrato, la sua concentrazione nel filtrato glomerulare è uguale alla concentrazione plasmatica e, a un aumento di quest'ultima, consegue un incremento lineare del riassorbimento tubulare fino a che la capacità massima dei co-transportatori (soglia renale per il riassorbimento del glucosio) non è saturata. A quel punto, il riassorbimento è massimale e resterà costante anche per ulteriori aumenti della concentrazione di glucosio nel plasma (e quindi nel filtrato) con conseguente comparsa di glucosio nelle urine (Fig. 2) (16). Nel soggetto diabetico iperglicemico la soglia renale per il riassorbimento del glucosio viene facilmente superata venendosi a determinare la caratteristica glicosuria del soggetto scompensato. Tuttavia, nel diabetico, i meccanismi adattativi renali, invece di favorire l'escrezione di glucosio, sembrano, al contrario, limitarla.

L'induzione di diabete nell'animale da esperimento determina un aumento dell'espressione di SGLT2 cui si associa l'elevazione della soglia per il riassorbimento tubulare renale del glucosio (17-19). Questa soglia sembrerebbe più alta anche nei pazienti affetti da diabete tipo 2 (19). In queste condizioni è ipotizzabile che SGLT2 continui a riassorbire glucosio in presenza di iperglicemia, contribuendo ad espanderne il pool plasmatico (20-21). L'aumento dell'efficienza del riassorbimento tubulare di glucosio nel diabete parrebbe secondario all'iperglicemia cronica e potrebbe essere interpretata come un meccanismo adattativo teso a limitare la perdita di calorie a fronte

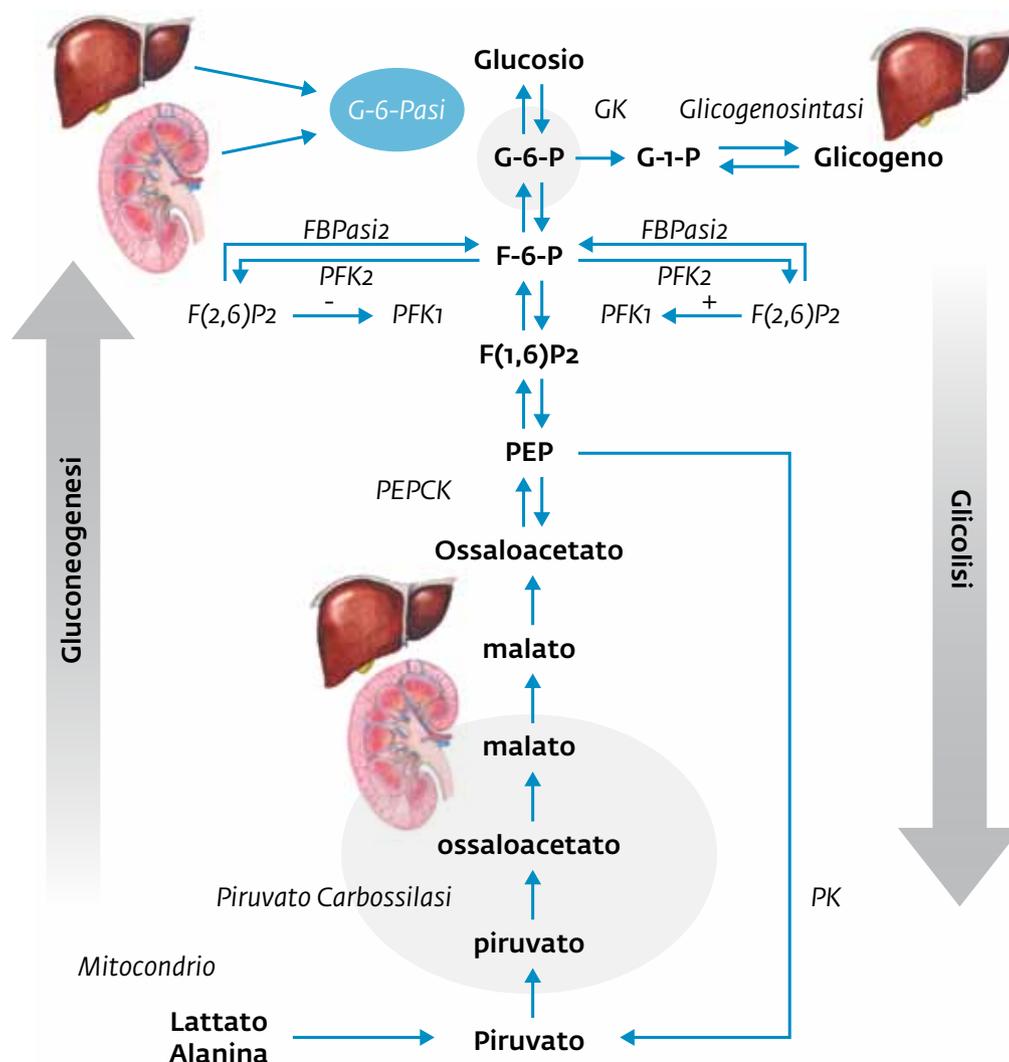
di un sistema incapace di utilizzare il glucosio circolante come fonte energetica. Di fatto tale meccanismo diventa mal-adattativo e contribuisce a perpetuare una condizione di iperglicemia. L'aumento dei livelli di glucosio, a sua volta, peggiora l'insulino-resistenza e la funzione  $\beta$ -cellulare (22-23). L'induzione di glicosuria massiva attraverso il blocco dei co-trasportatori SGLT2 con florizina in ratti diabetici si è dimostrata in grado di correggere non solo l'iperglicemia ma anche di migliorare la sensibilità tissutale all'insulina e della risposta secretoria delle  $\beta$ -cellule al glucosio (22).

QUAL È LA FUNZIONE DELLA FAMIGLIA DEI CO-TRASPORTATORI SODIO-GLUCOSIO?

#### MESSAGGI CHIAVE

- Il glucosio è una molecola polare che attraversa le membrane cellulari grazie a sistemi di trasporto attivi e/o facilitati.
- I co-trasportatori del glucosio sono proteine di membrana che appartengono principalmente a 2 famiglie: GLUTs (GLucose Transporters) e SGLTs (Sodium-dependent GLucose coTransporters).

**Figura 1** ♦ Vie biochimiche del metabolismo intracellulare del glucosio. La fosfoenolpiruvato-carbossi-chinasi (enzima chiave della gluconeogenesi) è espressa sia nel fegato che nel rene: entrambi gli organi hanno quindi la capacità di generare glucosio a partire da substrati non glicidici. Inoltre, il fegato ed il rene sono gli unici tessuti in cui è espressa la glucosio-6-fosfatasi, enzima attraverso il quale il glucosio-6-fosfato (che non può attraversare la membrana cellulare) viene defosforilato a glucosio, che invece può attraversare la membrana cellulare ed essere riversato in circolo. Il fegato ed il rene sono quindi gli unici 2 tessuti capaci di contribuire glucosio endogeno al circolo ematico



- Il co-trasportatore SGLT1 è maggiormente espresso a livello intestinale; SGLT2 è quasi esclusivamente espresso a livello del tubulo renale.
- Difetti genetici di SGLT1 si associano a gravi patologie (p.es. malassorbimento di galattosio-glucosio).
- I difetti genetici di SGLT2 si associano a tre forme di glicosuria renale:
  - glicosuria renale Tipo A (con ridotto numero di co-trasportatori e glicosuria post-prandiale);
  - glicosuria renale Tipo B (con ridotta affinità del co-trasportatore per il glucosio e glicosuria a digiuno);
  - glicosuria renale Tipo 0 (con riassorbimento tubulare assente e glicosuria massiva).
- A livello renale, SGLT2 è responsabile del riassorbimento del 90-95% del glucosio, mentre SGLT1 del 5-10%.
- Nel diabete sperimentale è stato riportato un aumento dell'espressione di SGLT2.

Il glucosio, fonte di energia essenziale per il metabolismo cellulare, per la sua elevata polarità non riesce ad attraversare il doppio strato lipidico delle membrane plasmatiche cellulari. Il suo passaggio è assicurato da proteine plasmatiche appartenenti a due famiglie: i co-trasportatori del glucosio sodio-dipendenti-SGLT (Sodium-dependent GLucose coTransporters) e i trasportatori del glucosio sodio-indipendenti-GLUT (GLucose Transporters).

I GLUTs assicurano il trasporto passivo (facilitato) del glucosio secondo gradiente di concentrazione senza dispendio di energia. Sono state

identificate 13 isoforme di trasportatori del glucosio sodio-indipendenti appartenenti a tre diverse classi: la classe I, che comprende i trasportatori da GLUT1 a GLUT4; la classe II, che comprende il trasportatore del fruttosio GLUT5, GLUT7, GLUT9 e GLUT11; la classe III, che comprende GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12 e il trasportatore H<sup>+</sup>/mio-inositolo (HMIT). Si tratta di proteine costituite da 12 domini transmembrana, codificate dai geni SLC2A (24).

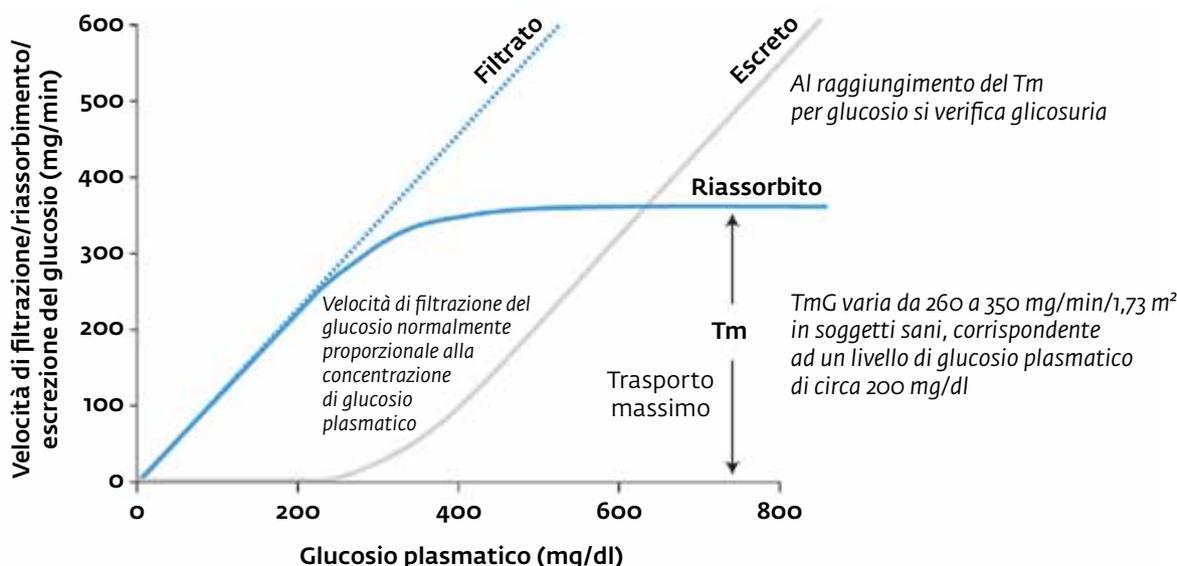
I co-trasportatori SGLTs, invece, assicurano il trasporto del glucosio contro gradiente di concentrazione utilizzando come fonte di energia quella derivante dal trasporto del sodio ad opera della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi sulla membrana baso-laterale.

I co-trasportatori SGLTs appartengono alla famiglia SSSF (Sodium Substrate Symporter gene Family), codificata dai geni SLC5A. Sono proteine caratterizzate da 14 domini transmembrana che comprendono 5 co-trasportatori che trasportano zuccheri e/o mio-inositolo (SGLT1, 2, 4, 6 e il co-trasportatore Na<sup>+</sup>/mio-inositolo (SMIT1), una proteina di cui non è stato ancora chiarito il ruolo (SGLT5), e un sensore del glucosio (SGLT3) (Tab. 1) (8).

SGLT1 e SGLT2 sono i principali rappresentanti della famiglia. Sono due proteine rispettivamente costituite da 664 e 672 residui amminocidici e codificate dai geni SLC5A1 e SLC5A2, localizzati sui cromosomi 22 e 16 (10).

Gli SGLTs contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi del glucosio promuovendone l'assorbimento a livello del piccolo intestino, attraverso SGLT1, e contrastandone l'escrezione a livello renale, prevalentemente attraverso SGLT2, garantendo in tal modo il mantenimento delle riserve energetiche. I suddetti meccanismi rappresentano un

Figura 2 ♦ Gestione del glucosio a livello renale in soggetti sani. Mod. da (16)



fine adattamento utile in condizioni di scarsità di substrati energetici, ma svantaggioso in condizioni di ipernutrizione, fornendo così il razionale per un'inibizione farmacologica di SGLTs (8).

Esistono alcune sindromi familiari causate da mutazioni dei geni SLC5A che codificano per SGLTs (25). Il malassorbimento di glucosio-galattosio, ad esempio, è una patologia autosomica recessiva provocata da una mutazione del gene SLC5A1 che determina la mancanza di SGLT1 con conseguente difetto di assorbimento intestinale di glucosio e galattosio. Questa mutazione provoca intensa diarrea e disidratazione che possono rappresentare un pericolo per la vita se non si istituisce una dieta priva di glucosio e di galattosio. La glicosuria si manifesta raramente in questa patologia confermando il ruolo marginale di SGLT1 nel riassorbimento di glucosio a livello renale (25). Studi recenti suggeriscono che la mancanza di SGLT1 potrebbe avere altre implicazioni (26-27). SGLT1, ad esempio, può generare un segnale di rilascio delle incretine indotto dai nutrienti (26). Inoltre, SGLT1 può mediare l'effetto inibitorio del glucosio sull'infiammazione indotta da batteri. Tale effetto, evidenziato in cellule epiteliali intestinali stimolate con lipopolisaccaride o CpG-oligodeossinucleotide, viene, infatti, bloccato da florzina (27).

La glicosuria renale familiare è una patologia dovuta a differenti mutazioni del gene SLC5A2, ereditata in modo autosomico recessivo o dominante. La maggior parte delle mutazioni del gene SLC5A2 sono mutazioni nonsense o mutazioni frameshift che provocano perdita dei domini transmembrana essenziali per il legame e il trasporto del glucosio. La gravità della glicosuria varia notevolmente, oscillando da 20 a 200 g di glucosio nelle 24 ore.

In funzione del tipo e della gravità del difetto di SGLT2 si riconoscono tre tipologie di glicosuria renale (28). I pazienti con glicosuria renale

di tipo A sono caratterizzati da una bassa soglia renale per il glucosio e da un basso riassorbimento tubulare massimo mentre i pazienti con glicosuria renale di tipo B, hanno una soglia bassa, ma possono ancora raggiungere un normale riassorbimento tubulare massimo di glucosio, causando uno splay (vedi più avanti) anomalo della curva di filtrazione-riassorbimento (Fig. 3). Infine, la completa assenza di trasporto renale del glucosio è stata identificata in alcuni soggetti ed è nota come glicosuria di tipo 0.

Nonostante SGLT2 rappresenti il co-trasportatore predominante a livello tubulare renale, anche SGLT1 contribuisce al riassorbimento tubulare di glucosio.

SGLT2 è espresso a livello del segmento 1 e 2 del tubulo prossimale, è un co-trasportatore a bassa affinità e elevata capacità ( $T_{max}=10$  nmol/mg proteina), che assicura il riassorbimento del 90-95% di glucosio filtrato. SGLT1 è espresso più a valle, a livello del segmento 3, ha elevata affinità per il glucosio e bassa capacità ( $T_{max}=2$  nmol/mg proteina) e determina il riassorbimento del 5-10% di glucosio o del 40-60% di glucosio residuo nel caso di carenza genetica o inibizione farmacologica di SGLT2 (8). SGLT2 trasporta  $Na^+$  e glucosio in rapporto 1:1 ed è accoppiato al GLUT2 sulla membrana baso-laterale delle cellule epiteliali del segmento 1 e 2. SGLT1 trasporta  $Na^+$  e glucosio in rapporto 2:1 ed è accoppiato al GLUT1 (11). In condizioni fisiologiche, la quantità di glucosio riassorbita attraverso SGLT1 e SGLT2 corrisponde alla quantità di glucosio filtrato dai glomeruli renali, per cui il glucosio filtrato viene completamente riassorbito (29) (Tab. 2).

Il riassorbimento del glucosio a livello dei tubuli prossimali aumenta linearmente con l'incremento delle concentrazioni di glucosio, sino a una soglia teorica di circa 11 mmol/l. A tale concentrazione, si satura il sistema di trasporto del glucosio e l'eccesso di glucosio filtrato vie-

Tabella 1 ♦ La famiglia di co-trasportatori sodio-glucosio. Mod. da (8)

CO-TRASPORTATORE	GENE	SUBSTRATO	TESSUTO
SGLT1	SLC5A1	Glucosio, galattosio	Intestino, trachea, reni, cuore, cervello, testicolo, prostata
SGLT2	SLC5A2	Glucosio	Reni, cervello, fegato, tiroide, muscolo, cuore
SGLT3	SLC5A4	Glucosio (sensore)	Muscolo, neuroni (intestino)
SGLT4	SLC5A9	Glucosio, mannosio	Intestino, reni, fegato, cervello, polmone, trachea, utero, pancreas
SGLT5	SLC5A10	Sconosciuto	Corteccia renale
SGLT6	SLC5A11/SMIT2	Glucosio, mioinositolo	Cervello, reni, intestino
SMIT1	SLC5A3	Glucosio, mioinositolo	Cervello, cuore, reni, polmone

ne escreto nelle urine. Tale valore soglia è estremamente variabile in funzione dell'eterogeneità anatomica e fisiologica dei nefroni e del bilancio tubulo-glomerulare, con conseguenti lievi differenze nei livelli di riassorbimento di glucosio tra i vari tubuli renali. Di conseguenza, la soglia effettiva cui il glucosio inizia ad apparire nelle urine presenta un andamento curvilineo iniziando attorno a valori di 10 mmol/l. La differenza tra soglie effettive e teoriche è nota come "splay" nella curva di titolazione di glucosio (Fig. 4A). Anche il TmG ha una certa variabilità interindividuale e il suo valore in realtà non corrisponde a un punto preciso, in maniera paragonabile a quanto avviene per la soglia di escrezione (13). In corso di diabete la soglia di riassorbimento renale è aumentata (29), così come il TmG (30-31) (Fig. 4B).

Nonostante la considerevole variabilità interindividuale, nei soggetti diabetici il TmG è mediamente aumentato di circa il 20%, raggiungendo un valore di circa 420 mg/min/1,73 m<sup>2</sup>. Di conseguenza, la curva di escrezione e la soglia di glucosio sono spostate a destra. Tuttavia, il fenomeno splay implica che, non appena aumentano i livelli di glucosio plasmatico, si verifica glicosuria di entità inferiore rispetto a quanto atteso (32).

Così come la riduzione del TmG nella glicosuria di tipo A è correlata alla riduzione del numero di unità funzionali di co-transportatore,

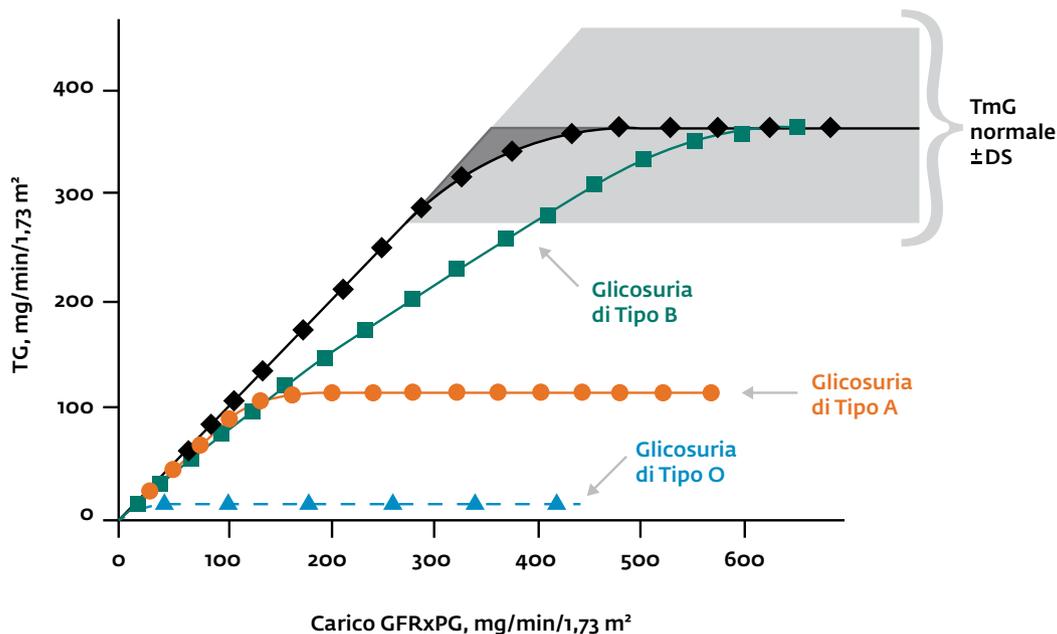
l'aumentato TmG nel diabete dipende da un aumento del numero di unità trasportatrici. Il meccanismo molecolare responsabile dell'aumentato riassorbimento di glucosio durante l'iperglicemia coinvolge un aumento dell'espressione dei geni per i co-transportatori di glucosio a livello del tubulo prossimale. Questo meccanismo è stato dimostrato in studi sperimentali su ratti resi diabetici mediante iniezione di allossana. In questi animali, il livello di espressione del gene SGLT2 era aumentato rispetto al gruppo di controllo e il grado di incremento correlava con i livelli di glucosio nel plasma, suggerendo un effetto diretto dell'iperglicemia (17). Uno studio condotto su cellule epiteliali del tubulo prossimale isolate da urine di soggetti con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato un'aumentata espressione di SGLT2 e GLUT2, unitamente a un maggiore uptake di un analogo non metabolizzabile del glucosio (3-O-metil- $\alpha$ -glucopiranoside) (18).

La maggiore espressione di GLUT2 è stata confermata infine da uno studio sperimentale che ha dimostrato un incremento di mRNA e dei livelli proteici di questo trasportatore del glucosio in ratti diabetici (33).

QUALI SONO LE EVIDENZE SPERIMENTALI ALLA BASE DELLA CLASSE DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT2)?

Figura 3 ◆ Correlazione fra carico glomerulare di glucosio e riassorbimento tubulare (TG) nei vari tipi di glicosuria renale

TmG: riassorbimento tubulare massimo del glucosio; PG: concentrazione plasmatica del glucosio. L'area in grigio rappresenta lo splay (differenza fra il valore reale e quello



teorico che si verifica quando la curva del riassorbimento mostra una transizione non lineare al raggiungimento del TmG. Mod. da (28)

## MESSAGGI CHIAVE

- L'efficacia dei farmaci inibitori dei co-trasportatori SGLT2 dipende dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR).
- L'inibizione di SGLT2 determina glicosuria, con riduzione dei livelli di glucosio plasmatico, miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare e della sensibilità insulinica, con concomitante iniziale aumento della produzione endogena di glucosio (EGP, Endogenous Glucose Production).
- È probabile che in presenza di una totale inibizione degli SGLT2 aumenti la quantità di glucosio riassorbito dagli SGLT1, di fatto riducendo la glicosuria a circa il 50% del glucosio filtrato.
- L'effetto su funzione  $\beta$ -cellulare e sensibilità all'insulina riflette un miglioramento della gluco-tossicità sostenuta dalla cronica iperglicemia.
- Gli inibitori SGLT2 determinano un miglioramento della tolleranza glucidica, ma non vi sono ancora evidenze che ne dimostrino la capacità di impedire la progressione della malattia.

La percentuale di riassorbimento del glucosio renale ad opera dei due co-trasportatori sodio-dipendenti è influenzata da diversi fattori ma sicuramente i principali determinanti sono la velocità di filtrazione glomerulare (GFR, Glomerular Filtration Rate) e i livelli di glicemia. Giornalmente il glomerulo filtra circa 160-180 g di glucosio e questo glucosio viene completamente riassorbito a livello tubulare. Contrariamente alle aspettative, i farmaci di questa classe determinano una glicosuria dose-dipendente con una escrezione massima di glucosio

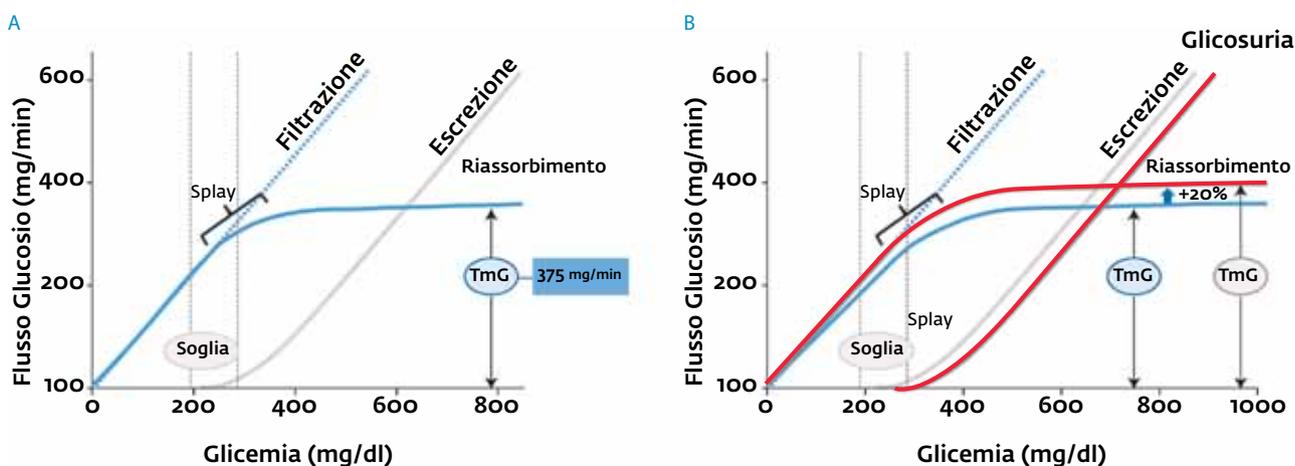
Tabella 2 ♦ Caratteristiche dei co-trasportatori sodio-glucosio

	SGLT1	SGLT2
Sede	Intestino (+++), rene (+)	Quasi esclusivamente rene
Specificità	Glucosio o galattosio	Glucosio
Affinità	Alta ( $K_m=0,2$ mM)	Bassa ( $K_m=2$ mM)
Capacità di trasporto	Bassa	Alta
Ruolo	Assorbimento di glucosio alimentare Riassorbimento renale di glucosio	Riassorbimento renale di glucosio

SGLT1: co-trasportatore sodio-glucosio 1. SGLT2: co-trasportatore sodio-glucosio 2

nelle urine che però non eccede il 30-50% del carico di glucosio filtrato. Esistono diverse motivazioni per spiegare questo paradosso. È stato ipotizzato che il progressivo aumento della concentrazione di glucosio a livello del sito del co-trasportatore SGLT2 ne possa ridurre l'efficacia. Inoltre, è ipotizzabile che a causa dell'elevato legame degli inibitori SGLT2 alle proteine plasmatiche, le concentrazioni efficaci dei farmaci risultino insufficienti per la completa inibizione dei co-transportatori SGLT2. Infine, è possibile che l'eccessivo riassorbimento di

Figura 4 ♦ Curva di titolazione del glucosio: a) soggetti sani (21); b) soggetti con diabete (30-31). La velocità di filtrazione del glucosio all'interno del glomerulo è normalmente proporzionale alla concentrazione plasmatica del glucosio (curve blu). Quando nel tubulo prossimale ci si avvicina al trasporto massimo per il glucosio ( $T_m$ ), compare glicosuria (curva rossa)



inibitori SGLT2 nel tubulo prossimale limiti la portata della inibizione di SGLT2 (34).

Recentemente è stata formulata un'ulteriore ipotesi (35). Assumendo che la  $T_{max}$  sia la massima capacità di trasporto del glucosio per entrambi i co-trasportatori (SGLT1 e SGLT2) e presupponendo che il co-trasportatore SGLT2 sia completamente inibito, il  $T_{max}$  renale rappresenterebbe la capacità massima di trasporto unicamente del rimanente co-trasportatore SGLT1. Secondo questa ipotesi, assumendo che l'inibizione di SGLT2 con un inibitore specifico blocchi completamente il co-trasportatore e produca glicosuria massima, è possibile ricavare una stima attendibile della massima capacità di trasporto del co-trasportatore SGLT1. In altre parole, se in condizioni fisiologiche SGLT2 riassume il 90% del glucosio, lasciando il rimanente 10% al co-trasportatore SGLT1, è possibile che, in presenza di una completa inibizione di SGLT2, SGLT1 aumenti l'efficacia del co-trasporto, riuscendo a riassorbire circa il 50% del glucosio nelle urine.

Alcuni studi clinici hanno dimostrato come la quantità massima di glucosio escreto nelle urine con gli inibitori SGLT2 dapagliflozin e canagliflozin oscilla tra i 55 e i 60 g nelle 24 h e come non vi sia un ulteriore aumento di escrezione del glucosio neanche in seguito ad un aumento di 10 volte il dosaggio del farmaco. Sulla base della concentrazione di glucosio a digiuno e della velocità di filtrazione glomerulare riportati in questi studi, si stima che la capacità massima di trasporto del glucosio per SGLT1 sia pari a 120 g/die nei soggetti normo-tolleranti (35). Ciò significa un riassorbimento renale di 108 g/die di glucosio. La capacità di trasporto del glucosio è pari a  $12,9 \pm 1,1$  nella porzione del tubulo prossimale e a  $7,9 \pm 0,5$  pmol/min/mm<sup>2</sup> nella porzione del tubulo distale. Considerata l'assenza di SGLT2 nella porzione distale del tubulo prossimale, è ipotizzabile che la capacità di trasporto di questa parte del tubulo rappresenti la capacità di trasporto del co-trasportatore SGLT1. Questo è coerente con l'assunzione che il SGLT1 contribuisca, al massimo, del 30% della capacità massima di riassorbimento renale di glucosio. Infatti, il  $T_{max}$  renale è uguale 450 g/die, suggerendo dunque che il  $T_{max}$  di SGLT2 è di circa 300-320 g/die mentre il  $T_{max}$  di SGLT1 è pari a circa 120-140 g/die. Questi dati sono coerenti con quelli basati sulla quantità di glicosuria prodotta dalla dose massima di un inibitore SGLT2.

Due studi recenti (36-37) hanno dimostrato che gli inibitori dei co-trasportatori SGLT2, tramite l'aumentata escrezione urinaria di glucosio e il conseguente miglioramento dei livelli glicemici, sono in grado di determinare un aumento della funzione  $\beta$ -cellulare e della sensibilità insulinica (Tab. 3). Nel contempo, è stato documentato un aumento dei livelli di glucagone e della produzione endogena di glucosio per una quota che bilancia esattamente la quantità di glucosio escreto con le urine. Questi stessi effetti erano particolarmente evidenti con la prima somministrazione di empagliflozin persistendo, seppure in

modo meno marcato, dopo somministrazione cronica. In ogni caso, già dopo le prime 4 settimane di trattamento si osservava una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c), della glicemia a digiuno e post-prandiale, del metabolismo ossidativo e non ossidativo del glucosio.

Risultati analoghi sono stati ottenuti in un altro studio nel quale l'effetto di dapagliflozin sui parametri del metabolismo insulino-mediato del glucosio è stato valutato mediante la tecnica del clamp iperinsulinemico euglicemico (37). Come atteso il trattamento con dapagliflozin determinava glicosuria e una considerevole riduzione della glicemia. Il metabolismo insulino-mediato del glucosio aumentava del 18% dopo 2 settimane di trattamento, rispetto al trattamento con placebo. Anche in questo studio veniva però documentato un concomitante aumento della produzione endogena di glucosio (Fig. 5) e dei livelli di glucagone. I risultati di questi studi confermano quanto già illustrato molti anni fa nell'animale diabetico con pancreatectomia sub-totale nel quale l'uso di florizina, un inibitore non specifico dello SGLT2, si associava a normalizzazione della glicemia e miglioramento significativo sia della secrezione che dell'azione dell'insulina (23). Nello stesso tempo questi studi evidenziano come il trattamento con questa classe di farmaci sia in grado di attivare meccanismi di compenso il cui effetto clinico a lungo termine dovrà essere opportunamente verificato.

## QUAL È LA FARMACOCINETICA/ FARMACODINAMICA DEGLI INIBITORI DI SGLT2?

### MESSAGGI CHIAVE

- I co-trasportatori SGLT2 anche se espressi in modo preponderante nel tubulo contorto prossimale renale, sono stati riscontrati anche in altri tessuti, dove svolgono un ruolo non ancora chiaro.
- È stato ipotizzato che tali co-trasportatori possano agire come neurosensori a livello del sistema nervoso centrale (SNC).
- Le molecole appartenenti alla classe dei farmaci inibitori di SGLT2 sinora approvate in Italia sono canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin.
- Le varie molecole hanno un profilo farmacocinetico sovrapponibile caratterizzato da rapido assorbimento,  $T_{max}$  compreso tra 1,5 e 2 h,  $t_{1/2}$  di 16-18 h e raggiungimento dello stato stazionario dopo 96 ore.
- A dosaggio terapeutico l'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 h è di 60-80 g (maggiore nel soggetto diabetico rispetto al sano) e non supera il 50% del riassorbimento tubulare del glucosio.
- Le evidenze disponibili suggeriscono che la farmacocinetica e farmacodinamica degli inibitori SGLT2 non è influenzata dall'etnia.
- L'efficacia degli inibitori SGLT2 è dipendente dalla funzionalità re-

**Tabella 3** ◆ Effetti della somministrazione acuta e cronica di SGLT2 inibitore su diversi parametri di sensibilità insulinica. Mod. da (36). Flussi di glucosio a digiuno e durante il pasto (5 ore)\*

	BASALE	ACUTO	CRONICO	P <sup>B</sup>	P <sup>C</sup>
EGP a digiuno ( $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}_{\text{FFM}}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) [IQR]	13,8 [5,2]	17,6 [4,8]	17,5 [4,1]	<0,0001	<0,0001
EGP a digiuno ( $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}_{\text{FFM}}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) [IQR]	14,9 [5,4]	14,8 [5,2]	12,9 [4,5]	NS	<0,0001
RaO <sub>AUC</sub> (g) [IQR]	61 [14]	62 [15]	63 [12]	NS	NS
EGP <sub>AUC</sub> (g) [IQR]	34 [11]	40 [14]	37 [11]	<0,0001	0,0028
RaT <sub>AUC</sub> (g) [IQR]	95 [15]	102 [12]	98 [12]	<0,0001	0,0033
Rd <sub>AUC</sub> (g) [IQR]	95 [18]	102 [16]	99 [13]	<0,0001	NS
TGD <sub>AUC</sub> (g) [IQR]	93 [18]	75 [16]	70 [21]	<0,0001	<0,0001
Sensibilità insulinica ( $\text{ml}\cdot\text{kg}_{\text{FFM}}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{nM}^{-1}$ )	8,2 [5,8]	9,1 [6,7]	8,6 [8,0]	0,0226	NS

\*Dati mediani [IQR]; di conseguenza, i valori P derivano dal test di Wilcoxon (PB=acuto vs basale, PC=cronico vs basale). RaT: velocità di comparsa del glucosio totale. EGP: produzione di glucosio endogeno. TGD: disponibilità tissutale di glucosio. RaO: velocità di comparsa del glucosio orale

nale.

- La concomitante somministrazione di inibitori SGLT2 con altri farmaci ipoglicemizzanti o attivi sull'apparato cardiovascolare non provoca interazione farmacologica e non influenza l'efficacia di tali farmaci.

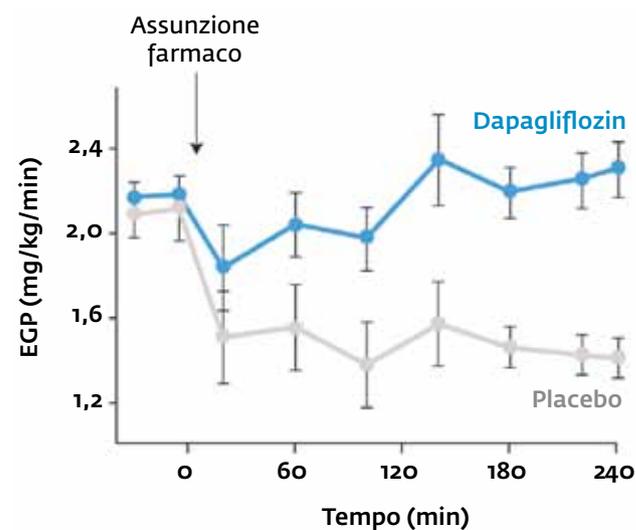
Gli SGLT2, oltre che a livello renale, sono espressi, con ruolo ancora da chiarire, anche in altri tessuti: cervello, fegato, ghiandole endocrine ed esocrine (tiroide e ghiandole salivari), cuore e muscoli (38). A livello centrale sembrano agire da sensori del glucosio in neuroni specializzati a livello ipotalamico, capaci di percepire e rispondere alle variazioni delle concentrazioni di glucosio (39). Gli attuali inibitori sono specifici per SGLT2 con un ordine di selettività decrescente: empagliflozin>dapagliflozin>canagliflozin.

Il confronto tra dose singola e dosi multiple dei vari farmaci di questa classe conferma una farmacocinetica sovrapponibile (40). La dose minima di dapagliflozin che determina escrezione di glucosio nelle urine nei soggetti sani corrisponde a 0,3 mg, anche se la quantità di glucosio escreto è molto variabile (41). L'escrezione renale di glucosio cumulativa media dopo singola dose a 120 h è di 55-60 g (42).

La farmacocinetica di queste molecole nei pazienti diabetici non si discosta sostanzialmente da quella osservata nei soggetti sani, caratterizzata da rapido assorbimento, T<sub>max</sub> di circa 1,5-2 h e t<sub>1/2</sub> di 16-18 h (43). Lo stato stazionario viene raggiunto mediamente con il quarto giorno di terapia.

Le caratteristiche farmacocinetiche delle principali molecole appartenenti alla classe degli inibitori SGLT2 sono schematizzate in tabella 4 (44).

**Figura 5** ◆ Effetto di dapagliflozin sulla produzione endogena di glucosio (EGP). Mod da (37)



Nei volontari sani gli inibitori SGLT2 provocano un aumento della glicosuria dose-dipendente. Tale incremento risulta maggiore nei pazienti diabetici a causa del maggiore carico di glucosio filtrato dai glomeruli (45-48). A dosaggio terapeutico, l'escrezione urinaria media di glucosio nelle 24 h può raggiungere gli 80 g in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto ai 60 g escreti nei soggetti sani. Tale escrezione corrisponde ad una inibizione del riassorbimento tubulare di glucosio dell'ordine del 36% in pazienti con diabete di tipo 2, e del 20-30% nei volontari sani. Con dosi ripetute si raggiunge un'inibizione media del 44% nel diabe-

tico e valori tra il 16 e il 50% nei volontari sani, con notevole variabilità individuale nella risposta terapeutica (45).

Questi farmaci hanno dimostrato un effetto di "desincronizzazione" tra concentrazione plasmatica ed effetto glicosurico come dimostrato dal persistere di una considerevole escrezione di glucosio a seguito della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Questa desincronizzazione potrebbe essere spiegata dall'accumulo dell'inibitore a livello tubulare previa filtrazione del farmaco a livello glomerulare (34).

La farmacocinetica di queste molecole non sembra essere influenzata dall'etnia (49-50) e dalla funzione epatica (51), mentre l'efficacia si riduce in presenza di insufficienza renale moderata-grave (52). Nei soggetti non diabetici con danno renale severo la curva di eliminazione del farmaco è rallentata con un  $T_{max}$  che si sposta a 2-2,5 h e un  $t_{1/2}$  che raggiunge le 28 h (53).

Non sono state evidenziate interferenze significative con altri farmaci ipoglicemizzanti orali (47) o con altri farmaci di uso comune nel diabetico come simvastatina, valsartan, warfarin e digossina (54).

Due studi crossover in aperto, randomizzati, che hanno valutato in volontari sani l'eventuale interferenza sulla farmacocinetica di empagliflozin da parte di gemfibrozil, rifampicina e probenecid, quali inibitori di peptidi coinvolti nell'eliminazione di empagliflozin hanno dimostrato che, nonostante un modesto aumento della durata dell'esposizione provocato dalla somministrazione di tali farmaci, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio (55). Infine, considerata la correlazione tra diabete e ipertensione osservata in molti pazienti, sono stati valutati i potenziali effetti di idroclorotiazide sulla farmacocinetica di canagliflozin in soggetti sani (56) ed è stato confermato che non ci sono particolari interferenze tra questi due farmaci nonostante un modesto aumento dei valori di AUC e  $C_{max}$ .

## QUAL È L'EFFICACIA DEGLI INIBITORI DI SGLT2?

### MESSAGGI CHIAVE

- L'efficacia degli inibitori SGLT2 è stata valutata in monoterapia così come in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali (duplice e triplice) e con l'insulina, ma anche in monoterapia.
- Canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin hanno dimostrato una riduzione dose-dipendente della glicemia a digiuno (FPG), della glicemia post-prandiale (PPG) e dell'emoglobina glicata (HbA1c).
- In monoterapia, il trattamento per 24-52 settimane, a dosi elevate, con inibitori SGLT2 si associa a una riduzione dell'HbA1c verso placebo pari a 0,78-1,11%.
- In duplice terapia con metformina, il trattamento con inibitori

SGLT2 si associa a una riduzione di HbA1c pari a 0,50-0,95%.

- In triplice terapia con metformina e sulfoniluree o TZD, il trattamento con inibitori SGLT2 si associa a riduzioni di HbA1c pari a 0,59-0,82%.
- In monoterapia e in combinazione con metformina, la riduzione di HbA1c è più marcata nei pazienti con valori basali di HbA1c superiori a 10-11% con un decremento, verso placebo, di 2.5-3.0 punti percentuali.
- Gli effetti sui livelli di HbA1c sembrano persistere più a lungo (durability) di quelli ottenuti con altri ipoglicemizzanti orali, in particolare con le sulfoniluree.
- Il miglioramento del controllo glicemico ottenuto con inibitori SGLT2 si associa a riduzione persistente del peso corporeo e della pressione arteriosa.

La maggior parte delle terapie non-insuliniche per il trattamento del DMT2 si basa sulla sensibilizzazione all'azione dell'insulina endogena o sulla stimolazione della produzione endogena dell'ormone per migliorare l'utilizzazione del glucosio e ridurre i livelli glicemici. L'inibizione del riassorbimento di glucosio mediante inibizione di SGLT2, invece, è un meccanismo insulinino-indipendente che determina riduzione della glicemia attraverso l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (57-60).

L'azione degli inibitori SGLT2 comporta la riduzione della HbA1c, della glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), del peso corporeo e della pressione arteriosa. L'efficacia di questa classe di farmaci è stata valutata in monoterapia, in duplice terapia quale "add-on" a metformina o glitazonici (TZD) e in triplice terapia quale "add-on" a metformina e sulfoniluree o metformina e TZD. Questi studi sono stati condotti sia verso placebo che per confronto con altri ipoglicemizzanti orali quali sulfoniluree o inibitori DPP-4. Infine, l'efficacia degli inibitori SGLT2 è stata valutata anche in soggetti con DMT2 in trattamento con insulina.

### Monoterapia con inibitori SGLT2

Rispetto al placebo, la monoterapia con canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin ha dimostrato riduzioni dose-dipendenti dell'HbA1c pari rispettivamente a 0,81-1,11% (52 settimane), 0,58-0,89% (24 settimane) e 0,66-0,78% (24 settimane). Tale effetto si manifesta già dopo 8-12 settimane dall'inizio del trattamento e permane invariato per 24-52 settimane (61-63). Tale riduzione era più consistente (circa -2,5%-3,0%) nei pazienti con più elevati valori basali di HbA1c (circa 11,0%).

Nello studio con canagliflozin, la percentuale di DMT2 che raggiungeva in monoterapia valori di HbA1c <7,0% era del 52,4% nei soggetti trattati con la dose di 100 mg/die, del 64,5% in quelli trattati con la

Tabella 4 ♦ Caratteristiche farmacocinetiche dei tre principali inibitori di SGLT2. Mod da (44)

PARAMETRO	DAPAGLIFLOZIN	CANAGLIFLOZIN	EMPAGLIFLOZIN
Dose (singola; mg)	5/10	100/300	10/25
Biodisponibilità orale (%)	78	≈65	NA
T <sub>max</sub> (h)	1-2	1-2	1-2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	94/158	1,069/2,939	102/227
AUC (ng·h/ml)	324/628	6,871/20,972	786/1725
Legame alle proteine plasmatiche (%)	91	99	NA
Eliminazione t <sub>1/2</sub> (h)	12,2/12,9	10,6/13,1	13,1/10,2
V <sub>ss</sub> (somministrazione IV; L)	118	119	NA
Clearance sistemica media (somministrazione IV; ml/min)	207	192	NA
Clearance renale (ml/min)	≈5	≈1-2	≈40
Metabolismo	Ampia glucuronidazione a coniugati inattivi	O-glucuronidazione a M7 (metabolita maggiore) e M5 (metabolita minore)	ADME non ancora pubblicate
Eliminazione	75% nelle urine (farmaco progenitore e metaboliti inattivi) e 21% nelle feci	Escrezione biliare (60%) e urinaria (32%) <1% immodificato nelle urine	11-19% immodificato nelle urine
Principale enzima metabolizzante	UGT1A9 (reni e fegato)	UGT1A9 (M7) e UGT1B4 (M5)	ADME non ancora pubblicate
Metabolismo CYP (substrato/inibitore/induttore)	No	Minimo (7% CYP3A4) Debole inibizione di CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4	ADME non ancora pubblicate
Substrato P-gp	Debole	Debole inibitore	ADME non ancora pubblicate
Substrato OAT3	Principale metabolita inattivo dapagliflozin 3-O-glucuronide		
Proporzionalità del dosaggio	Sì (0,1-500 mg)	Sì (50-300 mg)	Sì (0,5-800 mg)
Tempo-dipendenza (dosi ripetute)	No	No	No

dose di 300 mg/die (62). Analogamente, la monoterapia con empagliflozin alle dosi di 10 e 25 mg/die portava a valori di HbA1c <7,0% rispettivamente per il 35,3 e 43,6% dei pazienti (63). In monoterapia, empagliflozin è risultata non inferiore rispetto a sitagliptin (63).

#### SGLT2 inibitori utilizzati in "add-on" alla metformina

In soggetti con diabete tipo 2 drug-naive, con valori di HbA1c pari a 9,1-9,2%, la terapia di combinazione con dapagliflozin e metformina ha comportato una riduzione di circa il 2% di HbA1c e di circa 60 mg/dl della glicemia a digiuno (64). In pazienti già in trattamento con metformina (HbA1c basale: 7,7-7,8%) l'aggiunta di dapagliflozin risultava non inferiore all'aggiunta di glipizide (HbA1c -0,52% dopo

52 settimane di trattamento) (65). In realtà, glipizide otteneva riduzioni sensibilmente maggiori di HbA1c (circa -0,8% vs -0,5%) a 18 settimane peraltro seguito da un progressivo aumento (65). Dopo 104 settimane la riduzione rispetto al basale di HbA1c era pari a 0,32% nei diabetici trattati con dapagliflozin e 0,14% nei trattati con glipizide. Risultati simili sono stati ottenuti con l'aggiunta di canagliflozin in pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina (HbA1c -0,70-0,95% a 24 settimane, in funzione della dose) (66) ed empagliflozin (HbA1c -0,70-0,77% a 24 settimane, in funzione della dose) (67). Inoltre, in aggiunta alla terapia con metformina, il trattamento con canagliflozin assicura riduzioni di HbA1c almeno sovrapponibili, ma anche sensibilmente maggiori, rispetto a quelle

ottenute con l'aggiunta dell'inibitore DPP-4 sitagliptin (68). Anche con la combinazione con metformina, il trattamento con gli inibitori SGLT2 (empagliflozin) risultava particolarmente efficace in DMT2 con elevati valori basali di HbA1c (-3,23% in 69 DMT2 con HbA1c basale pari a circa 11,0%).

SGLT2 inibitori utilizzati in triplice terapia con altri ipoglicemizzanti orali o in combinazione con insulina

L'aggiunta di canagliflozin 300 mg/die a metformina e sulfonilurea induce, a 52 settimane, una riduzione di HbA1c pari a 1,03%, superiore a quella ottenuta dall'aggiunta di sitagliptin 100 mg (-0,66%) (68). Riduzioni simili sono state ottenute anche con l'utilizzo di empagliflozin sia in associazione a metformina e sulfonilurea (0,77-0,82%) (67) che in associazione a metformina e pioglitazone (0,59-0,72%) (69) (Fig. 6). Importanti riduzioni della glicemia a digiuno, della glicemia post-prandiale e dell'HbA1c sono state ottenute con l'aggiunta di dapagliflozin in soggetti in trattamento con insulina ad alte dosi e insulino-sensibilizzanti anche quando la dose di insulina era stata sensibilmente ridotta (70) (Fig. 7).

Tattamento con inibitori SGLT2 e "durability"

Alcuni studi a più lungo termine hanno esplorato la persistenza dell'efficacia degli inibitori SGLT2 (71-73). Sia in monoterapia che in terapia di combinazione con metformina gli effetti di empagliflozin alle dosi di 10 e 25 mg/die in termini di riduzione della HbA1c e del peso corporeo persistevano dopo 90 settimane di trattamento (71). Gli effetti sui livelli di HbA1c (e sicuramente quelli sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa sistolica) di canagliflozin alle dosi di 100 e 300 mg sembrano più persistenti di quelli di glimepiride in un follow-up di 104 settimane (72). Gli effetti di dapagliflozin combinato a metformina sui livelli di HbA1c (e incontrovertibilmente quelli sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa sistolica) sono più persistenti di quelli della combinazione glipizide-metformina in un follow-up di 208 settimane (Fig. 8) (74). Nonostante la persistenza dell'effetto questo tende comunque a ridursi nel tempo mentre il grado di riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa sembrano essere costanti.

## LE METANALISI

Una serie di metanalisi sono già disponibili per permettere una valutazione più integrata degli effetti degli inibitori SGLT2. Nella metanalisi di Clar et al. (75), in 1084 DMT2, a fronte di una riduzione di HbA1c rispetto al basale di 0,39-0,96% a 26 settimane e di 0,38-1,01% a 48 o più settimane, dapagliflozin 10 mg offre in duplice o triplice terapia, cioè in condizioni di impiego più comuni, una riduzione media di HbA1c di 0,54% rispetto al placebo. Risultati analoghi sono descritti da Musso

et al. (76) in una metanalisi di 13 studi di dapagliflozin in monoterapia (Tab. 5).

Nella metanalisi di Zhang et al. (77), dapagliflozin offre risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con metformina; nella metanalisi di Liakos (78), empagliflozin 25 mg, fornisce risultati sensibilmente migliori rispetto a quelli ottenuti con metformina (Tab. 5).

Nella metanalisi di Goring et al. (79), dapagliflozin aggiunto a metformina riduce l'HbA1c in maniera simile a quanto ottenuto con l'aggiunta a metformina di DPP-4-i, TZDs o sulfoniluree (Tab. 5). Nella metanalisi di Vasilakou et al. (80), gli inibitori SGLT2 sono stati confrontati con placebo in 45 studi (n. 11.232 pazienti) e con altri ipoglicemizzanti in 13 studi (n. 5.175). La riduzione media di HbA1c è stata di 0,66% rispetto al placebo e di 0,06% rispetto al comparatore attivo. Una riduzione media di HbA1c pari a 0,52% è stata ottenuta con dapagliflozin quando combinato con metformina, insulina, glipizide, pioglitazone o metformina + sitagliptin (81).

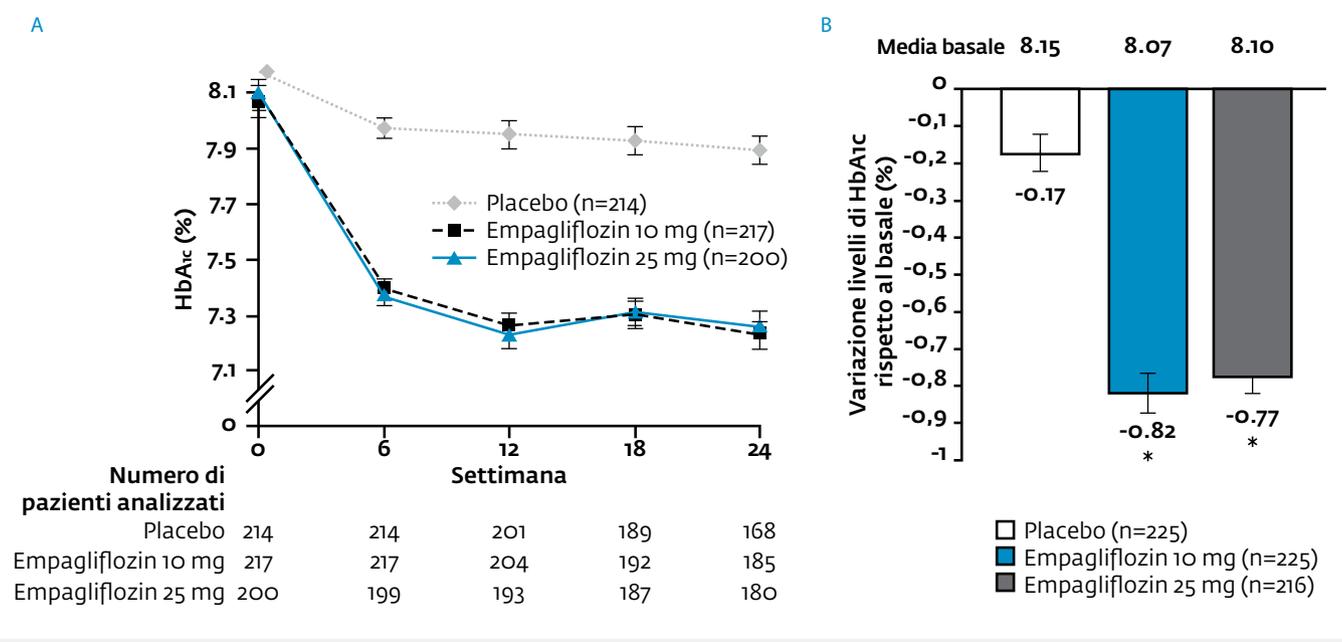
QUALI SONO GLI EFFETTI "EXTRA RENALI" DEGLI INIBITORI DI SGLT2?

## MESSAGGI CHIAVE

- Alcuni inibitori SGLT2 esercitano anche una parziale inibizione di SGLT1 potenzialmente contribuendo all'effetto ipoglicemizzante di queste molecole.
- Per effetto della glicosuria, gli inibitori SGLT2 determinano una persistente perdita di peso di circa 2-3 kg.
- Per effetto della diuresi osmotica gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione, costante nel tempo, della pressione arteriosa sistolica (circa 4 mmHg) e diastolica (circa 2 mmHg).
- Dati ancora preliminari suggeriscono modesti effetti degli inibitori SGLT2 sul profilo lipidico: lieve aumento del colesterolo LDL, lieve calo dei trigliceridi, moderato aumento del colesterolo HDL.

Gli inibitori SGLT2, attraverso l'aumento della glicosuria determinano un miglioramento della glicemia. Peraltro, l'aumentata escrezione urinaria di glucosio può comportare altri effetti potenzialmente interessanti nel diabete mellito tipo 2. Inoltre altri meccanismi potrebbero entrare in gioco. Gli inibitori meno selettivi, ad esempio, potrebbero esercitare un effetto inibente anche sui co-trasportatori SGLT1. Questi ultimi sono largamente rappresentati a livello intestinale e potrebbero contribuire a determinare un minore assorbimento del glucosio in quella sede (82-87). Canagliflozin, in particolare, ha dimostrato una riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio esogeno (88). L'aumento della glicosuria comporta una perdita di calorie e di conseguenza una riduzione del peso corporeo di circa 2-3 kg che, in base agli attuali studi, persiste fino a 4 anni (Fig. 9) (61,

**Figura 6** ◆ Riduzione di HbA1c durante terapia con empagliflozin. A: Livelli di HbA1c (%) nel gruppo placebo e nei gruppi trattati con due diversi dosaggi di empagliflozin. B: Variazioni dei livelli di HbA1c rispetto al basale nel gruppo placebo e nei gruppi trattati con due diversi dosaggi di empagliflozin. Mod. da (67)



74, 89-104). Tale calo ponderale sembra correlato principalmente alla riduzione della massa grassa (73). Canagliflozin ed empagliflozin presentano, rispetto a sitagliptin (63-68) o glimepiride (72), un vantaggio in termini di calo ponderale.

Il trattamento con inibitori SGLT2, almeno in parte per effetto della diuresi osmotica secondaria alla glicosuria, comporta anche una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). I dati ottenuti con canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin in studi a breve e lungo termine, sia in monoterapia che in terapia di combinazione, dimostrano mediamente una riduzione di circa 4 mmHg per la PAS e di circa 2 mmHg per la PAD, riduzione che si mantiene costante nel tempo (Fig. 10) (67-68, 72, 95, 100-101, 104-108).

I risultati di una recente metanalisi che ha incluso ventisette studi randomizzati controllati (RCT) con inibitori SGLT2 per un numero complessivo di 12.960 pazienti con diabete di tipo 2, oltre a confermare il calo ponderale e la riduzione di pressione arteriosa (Fig. 10), hanno evidenziato anche un effetto, su questi parametri, dose-dipendente di canagliflozin (109). L'uso degli inibitori SGLT2 si associa anche a modesti effetti sul profilo lipidico. Con canagliflozin è stato osservato un aumento lieve di colesterolo LDL e di trigliceridi e un aumento più consistente di colesterolo HDL. Risultati simili sono stati osservati con dapagliflozin in assenza di aumento di trigliceridi. Empagliflozin non sembra influenzare il profilo lipidico (62, 68, 72, 110-114). Studi preclinici che hanno valutato il trattamento con

inibitori SGLT2 in topi diabetici hanno evidenziato un effetto su marcatori infiammatori (115).

Non è ancora chiaro in che misura questi effetti ancillari (miglioramento della glicemia, calo ponderale, riduzione pressoria, variazioni del profilo lipidico, effetto ipouricemizzante) ed eventuale effetto anti-infiammatorio, possano riflettersi sul rischio cardiovascolare. Studi a lungo termine di sicurezza cardiovascolare sono in corso.

**QUAL È LA SICUREZZA/TOLLERABILITÀ DEGLI INIBITORI DI SGLT2?**

#### MESSAGGI CHIAVE

- Gli inibitori SGLT2 sono caratterizzati da un basso rischio di ipoglicemia, presente invece quando assunti in combinazione con sulfoniluree o insulina.
- Sostanzialmente neutro è l'effetto sulla funzione renale.
- Non si evidenziano variazioni degli elettroliti, ad eccezione di un lieve incremento di magnesio, fosforo, paratormone e dell'ematocrito e una riduzione dell'uricemia.
- Gli inibitori SGLT2 non hanno effetti su marcatori del metabolismo osseo e globalmente non determinano aumento del numero di fratture, fatta eccezione dei pazienti con funzione renale compromessa.
- Nell'insieme l'uso degli inibitori SGLT2 aumenta il rischio di infezioni genitali micotiche non ricorrenti soprattutto nelle donne, mentre

Figura 7 ♦ Effetti di dapagliflozin in aggiunta all'insulina su FPG, PPG, HbA1c e peso corporeo. Mod da (70)

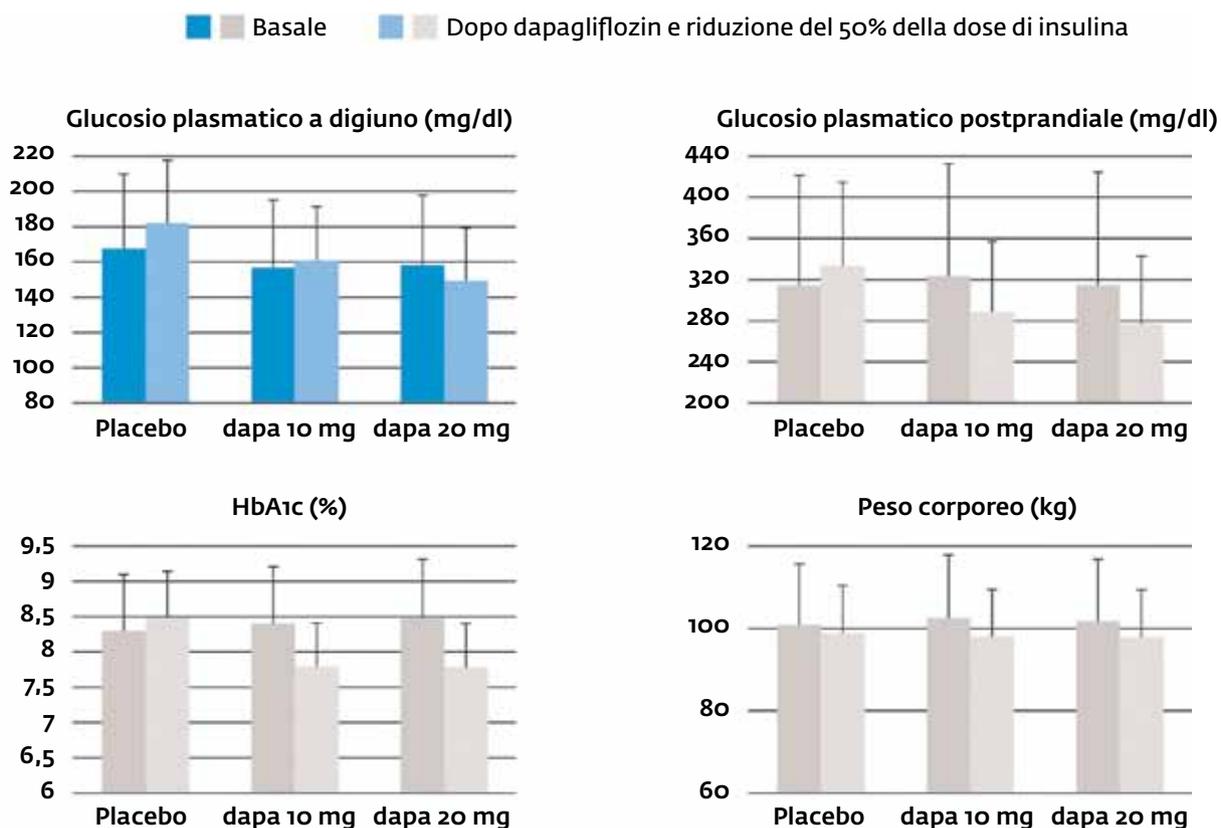


Figura 8 ♦ Effetti sui livelli di HbA1c a 208 settimane della combinazione dapagliflozin + metformina confrontata con la combinazione glipizide + metformina. Mod da (74)

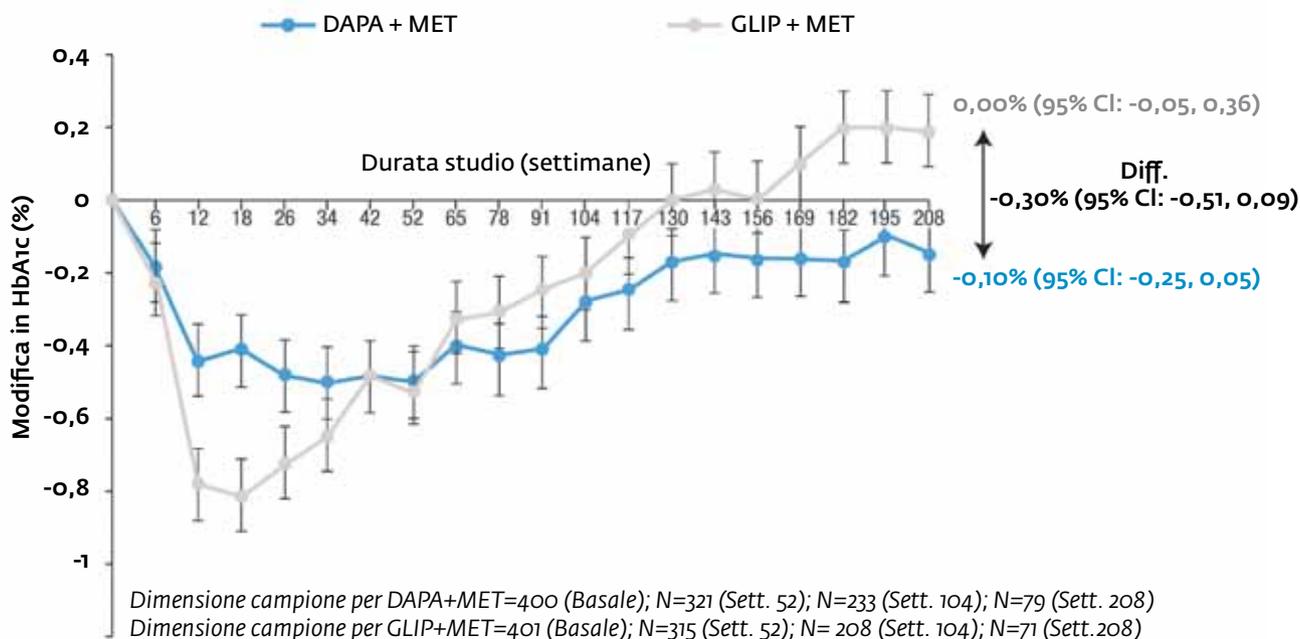


Tabella 5 ◆ Effetti della terapia con inibitori SGLT2 su controllo glicemico: risultati delle metanalisi (79)

	DAPA in doppia o tripla terapia;* 7 RCT (75)	DAPA come monoterapia;* 13 RCT (76)	DAPA 10 RCT (77)	EMPA 10 mg EMPA 25 mg 10 RCT (78)	DAPA vs altri ipoglicemizzanti orali in aggiunta a metformina 6 RCT (79)
Vs placebo *(fino a 26 settimane)	-0,54 % (-0,67% a -0,40%) p<0,00001	-0,52 % (-0,57% a -0,46%) p<0,00001	-0,53 % (-0,58% a -0,47%) p<0,00001	-0,62 % (-0,68% a -0,57%) -0,66 % (-0,76% a -0,57%)	
HbA1c basale >7,5%	-0,59 % (-0,67% a -0,51%)				
Modifica al basale (range)	-0,39% a -0,96%				
Differenza con placebo (range)	-0,29% a -0,69%				
Vs placebo *(fino a 52 settimane)	-0,54 % (-0,69% a -0,38%) p<0,00001				
Percentuale di pazienti con HbA1c <7% vs placebo			1,43 (1,29 a 1,58) p<0,00001	3,83 (2,98 a 4,90) 4,40 (3,17 a 6,12)	
Vs metformina			0,01 % (-0,08% a 0,10%)	0,04 % (-0,07% a 0,16%) -0,11 % (-0,25% a -0,03%) vs metformina o sitagliptin	
Monoterapia vs placebo			-0,58% (-0,66% a -0,51%) p<0,00001		
Percentuale di pazienti con HbA1c <7% vs altri trattamenti				0,86 (0,63 a 1,18) 1,26 (0,93 a 1,71) vs metformina o sitagliptin	
Vs DPP4-i					-0,08 % (-0,25% a 0,10%)
Vs TZDs					-0,02 % (-0,24% a 0,21%)
Vs SU					-0,00 % (-0,16% a 0,16%)
Note	Canagliflozin ha ridotto HbA1c poco più di sitagliptin	Altri inibitori di SGLT2 mostrano risultati simili			Tutti gli RCTs sono stati controllati attivamente con sulfoniluree

marginale è il rischio di infezione delle vie urinarie.

- Nei pazienti con insufficienza renale moderata il rapporto rischio-efficacia risulta insoddisfacente per giustificare l'utilizzo.
- Nei pazienti anziani, a causa della ridotta GFR, l'efficacia degli inibitori SGLT2 appare minore.
- Il rischio di eventi cardiovascolari maggiori non risulta aumentato. Ulteriori studi cardiovascolari sono attualmente in corso.

Il rischio di ipoglicemia rappresenta certamente l'effetto collaterale più frequente e temuto dei farmaci ipoglicemizzanti. Tale rischio è praticamente trascurabile con gli inibitori SGLT2 quando usati in monoterapia, mentre aumenta quando usati in combinazione con altri anti-diabetici (116) e comunque nettamente inferiore quando confrontati con sulfonilurea (72). Poiché questi farmaci agiscono a livello renale, è importante conoscere il loro impatto sulla velocità di filtrazione glomerulare. Con canagliflozin si assiste a un'iniziale riduzione del GFR di circa 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e ad una successiva stabilizzazione sia rispetto al placebo (117-118) sia ad altri farmaci (72) (Fig. 11). Nei pazienti trattati con inibitori SGLT2 sono rari i casi di ipovolemia che generalmente si manifestano come ipotensione e sincope. Si tratta comunque di episodi di intensità lieve-moderata e di breve durata (117, 119). Riduzione della eGFR (<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'età ≥75 anni e il concomitante trattamento con diuretici dell'ansa sembrano aumentare il rischio di tali eventi avversi (Tab. 6) (119). Un modesto aumento dell'ematocrito può essere riscontrato nei pazienti trattati con questi farmaci.

Non è stata evidenziata alcuna variazione degli elettroliti, a parte un modesto incremento di magnesio e fosforo. Consensualmente è stato a volte osservato un altrettanto modesto aumento del paratormone. Infine, in corso di terapia con inibitori SGLT2 è riscontrabile una riduzione dei livelli di acido urico.

I dati dopo un anno di trattamento con dapagliflozin non evidenziano differenze in termini di fratture ossee né alterazioni dei marcatori del metabolismo osseo rispetto ai soggetti in trattamento con placebo (120). Un aumento del rischio di frattura è invece stato segnalato in pazienti con insufficienza renale (eGFR =30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il principale effetto collaterale associato all'uso degli inibitori SGLT2 è il rischio di infezioni uro-genitali. Le infezioni urinarie, soprattutto nel lungo termine sono solo modestamente aumentate se non addirittura simili come frequenza a quanto osservabile con i farmaci anti-diabetici usuali (121). Non è stato registrato aumento del rischio di pielonefrite o di infezioni urinarie gravi (119). Al contrario evidente è l'incremento del rischio di infezioni genitali, in particolare da Candida, nel sesso femminile (117-123) anche se la maggior parte degli eventi si manifesta come episodio unico (74,6% di tutti gli eventi nel

gruppo dapagliflozin e 77,8% di tutti gli eventi nel placebo) che tende a verificarsi nei primi 6 mesi di trattamento (122).

Nei pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> il rapporto rischio-efficacia di tali farmaci dovrebbe essere attentamente considerato (117, 124-125). In uno studio condotto in pazienti con eGFR fra 30 e 60, con diabete di lunga durata (16-18 anni), con valori di HbA1c di 8,2-8,5% e eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, il trattamento con dapagliflozin determinava una riduzione non statisticamente significativa di HbA1c rispetto al trattamento con placebo (124). Oltre alla scarsa efficacia, l'impiego del farmaco si associava a una maggior frequenza di ipotensione, disidratazione e sincope. Risulta comunque difficile trarre conclusioni ferme per quanto riguarda l'effettiva efficacia di questi farmaci in soggetti con ridotta funzione renale dato che i risultati di confronto sembrano dipendere più dalla variabilità della risposta del gruppo di controllo con placebo piuttosto che da quella del gruppo in trattamento con il principio attivo (117, 124).

Nel paziente anziano, proprio a causa di una ridotta GFR, l'efficacia degli inibitori SGLT2 tende a essere minore (126-127). Una sub-analisi di pazienti con eGFR inferiore o superiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ha evidenziato come la riduzione di HbA1c sia sovrapponibile nei soggetti con età inferiore e superiore a 65 anni a fronte di un modesto aumento del rischio di ipoglicemia, di eventi legati a ipovolemia e di deterioramento della funzione renale nei pazienti di età superiore a 65 anni. Ancora incerto è il dato relativo all'impiego degli inibitori SGLT2 sul rischio cardiovascolare. L'analisi post-hoc eseguita sugli studi di registrazione ha dimostrato che l'impiego di dapagliflozin, in confronto a placebo, non si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di angina instabile (117). Risultati più solidi sono attesi dagli studi di sicurezza cardiovascolare attualmente in corso. In una fase iniziale dello sviluppo di dapagliflozin era stato segnalato sbilanciamento numerico tra pazienti trattati con il farmaco rispetto a placebo di casi di tumore alla vescica e alla mammella. La maggior parte di queste neoplasie era stata diagnosticata nel primo anno dall'inizio del trattamento. Inoltre, per quanto riguarda il tumore alla vescica, la maggior parte dei soggetti era stata esposta al fumo di sigaretta e presentava microematuria all'arruolamento. Analisi più recenti dimostrano come dapagliflozin non aumenta il rischio di tumori rispetto al placebo (117).

**IN QUALI PAZIENTI È INDICATA LA TERAPIA CON GLI INIBITORI DI SGLT2?**

#### MESSAGGI CHIAVE

- Gli inibitori SGLT2 possono essere usati in tutti i soggetti con diabete tipo 2 indipendentemente dalla terapia in atto. La terapia con inibitori SGLT2 sembra, però, essere particolarmente indicata nei

Figura 9 ♦ Stabilità del calo ponderale indotto da dapagliflozin a 4 anni. Mod da (74)

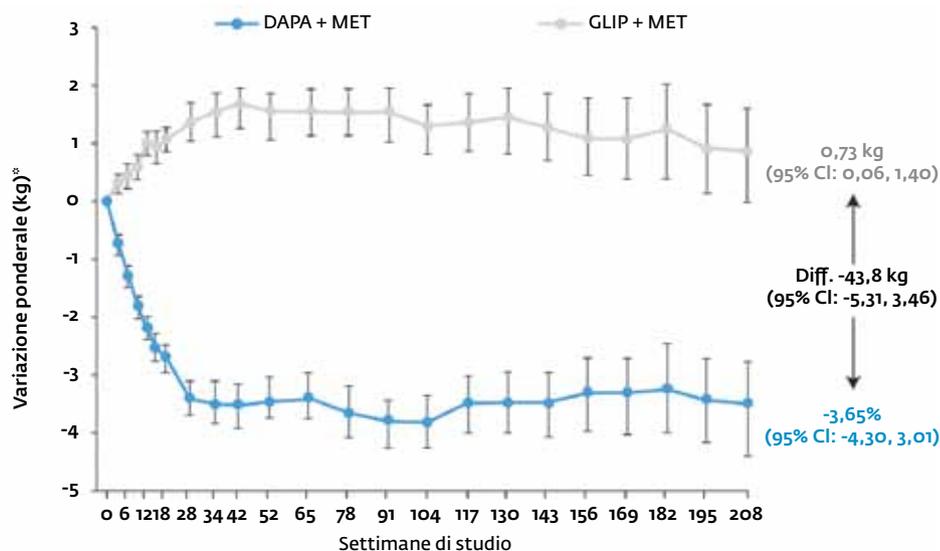
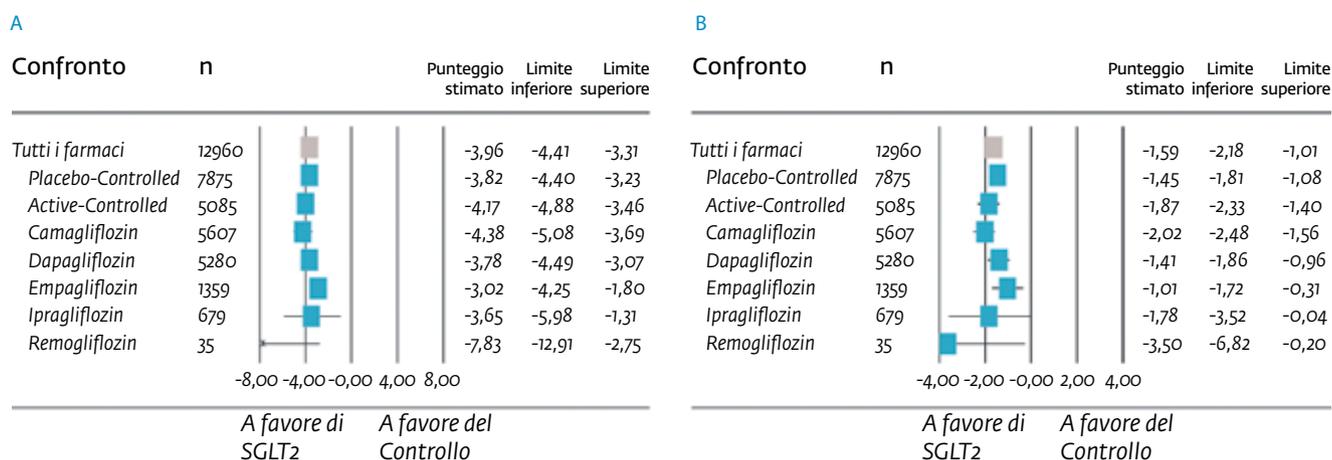


Figura 10 ♦ Impatto degli inibitori SGLT2 sulla riduzione di: pressione arteriosa sistolica (mmHg) (A) e pressione arteriosa diastolica (mmHg) (B). Mod da (109)



pazienti obesi e/o ipertesi.

La terapia del diabete mellito tipo 2 ha subito una considerevole evoluzione negli ultimi dieci-venti anni grazie al progresso scientifico e tecnologico che ha potenziato l'armamentario terapeutico. Gli inibitori del co-trasportatore SGLT2 rappresentano farmaci interessanti perché consentono di ridurre l'iperglicemia nei pazienti con DMT2 con un meccanismo indipendente dalla diretta azione sulla secrezione e azione dell'insulina. Ciò detto il loro posizionamento nell'algoritmo terapeutico non è ancora ufficialmente codificato anche se il meccanismo d'azione, indipendente da secrezione e azione di insu-

lina, ne farebbe prevedere l'impiego in varie fasi della storia naturale della malattia.

Poiché tali farmaci si associano a un modesto ma persistente calo ponderale, potrebbero rivelarsi particolarmente indicati nel caso di pazienti obesi (73, 109, 128). L'impiego in questi soggetti ha dimostrato un calo ponderale prevalentemente imputabile alla riduzione della massa grassa a livello viscerale e sottocutaneo (Fig. 11) (74).

L'ipertensione arteriosa è molto frequente nella popolazione diabetica e come tale il controllo pressorio rappresenta un problema rilevante. Non è stata ancora completamente chiarita la patogenesi dell'associazione tra ipertensione e diabete; si ritiene che diversi meccanismi di alterato controllo possano essere responsabili, in misura differente,

dell'elevazione dei valori pressori e della difficoltà della loro correzione terapeutica. Nel diabetico tipo 2 la pressione arteriosa è, almeno in parte, favorita e sostenuta dall'espansione del pool del sodio scambiabile (129). Gli inibitori SGLT2, grazie al blocco del riassorbimento nefrotubulare combinato di glucosio e sodio, favoriscono la riduzione del pool del sodio contribuendo alla riduzione della pressione arteriosa (Fig. 9). Questo effetto sembra essere indipendente (e forse sommatorio) dalla riduzione del peso corporeo indotto da questi stessi farmaci (109).

Gli inibitori SGLT2 appaiono di particolare interesse quando impiegati in combinazione con gli insulino-sensibilizzanti, offrendo un potenziale miglioramento del profilo di efficacia e sicurezza, anche quando impiegati con pioglitazone. I glitazoni, infatti, inducono ritenzione idrica e aumento ponderale, effetti che possono essere contrastati dagli inibitori SGLT2.

Recentemente è stato evidenziato come l'impiego di questi farmaci determini l'attivazione di processi di compensazione (aumento dei livelli circolanti di glucagone) atti ad aumentare la produzione endogena di glucosio (35-36). Questo effetto potrebbe limitare l'efficacia degli inibitori SGLT2. L'associazione con un inibitore DPP-4 potrebbe quindi avere un razionale fisiopatologico, dato che questi farmaci, per effetto dell'aumento dei livelli di GLP-1 potrebbero prevenire l'aumento di glucagone indotto dagli inibitori SGLT2. Recenti dati presentati in sede congressuale (130-131) hanno evidenziato come l'associazione saxagliptin e dapagliflozin o di linagliptin e empagliflozin comporti un miglioramento (peraltro non additivo) della HbA1c ma con un si-

gnificativo aumento della percentuale di soggetti che raggiungono il target terapeutico di una HbA1c <7% senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

Come già ricordato gli inibitori SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in pazienti anziani con ridotto eGFR ( $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) anche se dati ottenuti con canagliflozin suggerirebbero la persistenza di una qualche efficacia per eGFR di 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (132). Nei pazienti con età avanzata (>65 anni e <80 anni) gli inibitori del cotrasportatore SGLT2 hanno dimostrato una modesta riduzione dell'efficacia nonostante il mantenimento degli effetti sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. In questi pazienti il trascurabile rischio di ipoglicemia e l'azione insulino-indipendente potrebbero essere di interesse anche se è necessario prendere in dovuta considerazione i potenziali effetti sull'equilibrio idro-salino (ipotensione ortostatica, disidratazione) (133).

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA CON GLI INIBITORI DI SGLT2?

#### MESSAGGI CHIAVE

- Gli inibitori SGLT2 possono essere utilmente impiegati in tutti gli stadi del diabete mellito tipo 2 (DMT2), in monoterapia o in associazione con altri farmaci anti-iperlipidemicici orali o con l'insulina.
- Gli inibitori SGLT2 possono essere impiegati in associazione alla metformina qualora il compenso glicemico diventi insoddisfacent-

**Figura 11** ◆ Variazioni dell'eGFR durante il trattamento con canagliflozin. Con entrambi i dosaggi si assiste ad un iniziale decremento dell'eGFR, a 4 settimane, che si stabilizza tra la settimana 12-52. Al contrario, con glimepiride si assiste ad una riduzione progressiva dell'eGFR. Mod. da (99)

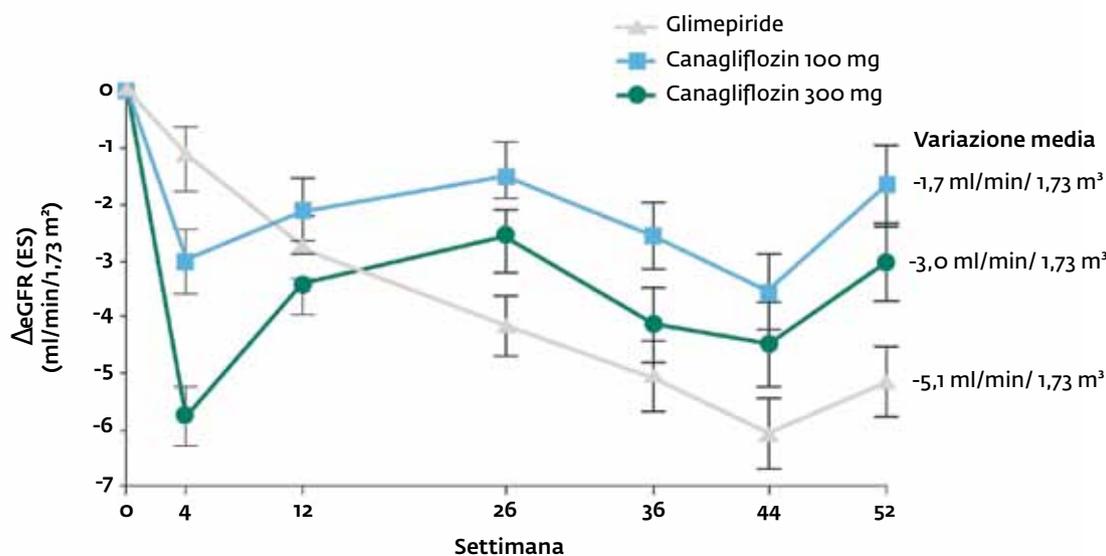


Tabella 6 ◆ Fattori di rischio per eventi avversi secondari a riduzione di volemia

	NON-CANA % (n/N)	CANA 100 MG % (n/N)	CANA 300 MG % (n/N)
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			
<60	2,8 (12/436)	5,0 (19/382)	8,1 (33/405)
≥60 e <90	1,5 (26/1788)	2,4 (40/1686)	2,9 (48/1680)
≥90	1,2 (12/1035)	1,3 (13/1021)	2,4 (24/999)
Età (anni)			
<75	1,5 (46/3107)	2,2 (64/2929)	3,1 (90/2913)
≥75	2,6 (4/155)	4,9 (8/163)	8,7 (15/172)
Uso di diuretici dell'ansa			
No	1,2 (37/3006)	2,3 (65/2876)	2,9 (83/2835)
Sì	5,1 (13/256)	3,2 (7/216)	8,8 (22/250)
Età <75 anni, non utilizzatori di diuretici dell'ansa e con eGFR ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,1 (29/2604)	1,8 (45/2491)	2,2 (54/2434)

te oppure nei pazienti che alla diagnosi di diabete presentino grave scompenso glicemico (HbA1c >9%) in assenza di chetonuria e/o predisposizione a infezioni genito-urinarie.

Come già accennato il posizionamento dei farmaci inibitori SGLT2 non è ancora completamente codificato. L'impiego di un farmaco, così come già più volte suggerito, dovrà basarsi sul bilancio tra efficacia e sicurezza tenuto conto che il trattamento con inibitori SGLT2 determina una riduzione della HbA1c indipendentemente dalla terapia di base (61, 134).

Gli inibitori SGLT2 sono un'opzione in monoterapia in pazienti di nuova diagnosi intolleranti alla metformina (134-136), opzione che affianca quelle già disponibili. Così come già suggerito la scelta del farmaco dovrà tenere in considerazione l'efficacia, il profilo degli effetti avversi, i costi, e le preferenze del paziente (136). Va ricordato che una riduzione di 2 punti percentuali e più è stata ottenuta in pazienti con diabete tipo 2 di nuova diagnosi con HbA1c >9,0% con l'associazione di inibitori SGLT2 (dapagliflozin 10 mg) e metformina per 6 mesi (64). Pertanto l'impiego di inibitori SGLT2 e metformina può essere considerata un'alternativa all'associazione di metformina + insulina o al trattamento con insulina in questi pazienti purché non presentino chetonuria e/o predisposizione alle infezioni genitourinarie.

Rispetto alle sulfoniluree, gli inibitori SGLT2 mostrano un effetto paragonabile sulla riduzione di HbA1c ma maggiore riduzione ponderale e un minore rischio di ipoglicemia (65, 99).

Di particolare interesse sono i dati relativi alla persistenza dell'efficacia degli inibitori SGLT2 e il loro possibile utilizzo anche in duplice o triplice terapia (75). Gli inibitori SGLT2 hanno un particolare potenziale nei pazienti con DMT2 sovrappeso in trattamento insulinico. L'associazione di questi farmaci consente di ridurre le dosi di insulina, migliorare il compenso glicemico e favorire il calo ponderale (70). A questo proposito sarebbe utile una valutazione dei costi del trattamento con inibitori SGLT2 rispetto a quello relativo all'uso di elevate dosi di insulina.

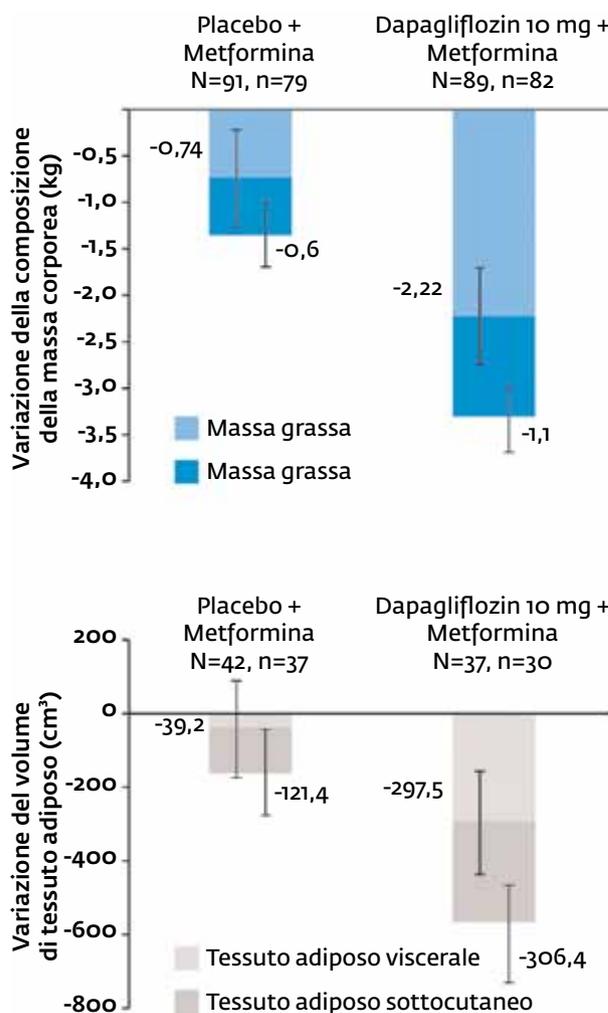
Infine, è stato ipotizzato un possibile impiego degli inibitori SGLT2 nel "prediabete" (134) per effetto sia del miglioramento della funzione β-cellulare sia della sensibilità insulinica conseguente alla prevenzione del progressivo deterioramento del controllo glicemico (35-36). Un'altra area di interesse è quella del DMT2 infantile-giovanile a causa delle proporzioni crescenti del problema (137-138), seppure non siano ancora disponibili evidenze al riguardo.

Da quanto sin qui esposto si ricava che gli inibitori SGLT2 possono essere utilmente impiegati praticamente in tutti gli stadi del DMT2, in monoterapia o in associazione con altri anti-iper-glicemici orali o con l'insulina, in quanto si sono dimostrati efficaci e non interferiscono negativamente con altri farmaci (anti-iper-glicemici, anti-ipertensivi) né con la storia naturale del diabete tipo 2 e delle sue complicanze. Per questo motivo essi possono essere di diritto inclusi nei più moderni algoritmi di trattamento così come proposto nella figura 13, nella quale gli SGLT2 vengono presentati in funzione delle loro caratteristiche rispetto ai parametri suggeriti nell'algoritmo ADA/EASD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 40(7): 749-757, 1997.
2. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(5): 2240-2247, 2010.
3. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(6): 1121-1127, 2009.
4. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 24(2): 338-341, 2009.
5. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, et al. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 96(5): 2528-2533, 1995.
6. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 48(2): 261-226, 1999.
7. Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M, Effects of hyperglycemia, glucagon, and epinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 53(7): 933-941, 2004.
8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 27(2): 136-142, 2010.
9. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 261(1): 32-43, 2007.
10. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280(1): F10-8, 2001.
11. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* (106): S27-35, 2007.
12. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inheret Metab Dis* 23(3): 237-246, 2000.
13. Hirayama BA, Lostao MP, Panayotova-Heiermann M, Loo DD, Turk E, Wright EM. The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 93: 397-404, 1996.
14. Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, et al. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int* 67(1): 34-41, 2005.
15. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 93(1): 397-404, 1994.
16. Silverman M, et al. *Handbook of Physiology*. In: Windhager EE, ed. Oxford University Press, pp. 2017-2038, 1992.

Figura 12 ♦ Effetti degli inibitori SGLT2 sulla composizione corporea e sulla massa grassa. Mod. da (73)



17. Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology* 149(2): 717-724, 2008.
18. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 54(12): 3427-3434, 2005.
19. Nair S1, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(1): 34-42, 2010.
20. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 9(7): 551-559, 2010.
21. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53(5): 875-883, 2009.

22. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79(5): 1510-1515, 1987.
23. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13(6): 610-630, 1990.
24. Wood S, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 89: 3-9, 1990.
25. Turk E, Zabel B, et al. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the NA +/glucose cotransporter. *Nature* 350: 354-356, 1991.
26. Gribble FM, Williams L, Simpson AK, et al. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 52(5): 1147-1154, 2003.
27. Palazzo M, Gariboldi S, Zanobbio L, et al. Sodium-dependent glucose transporter-1 as a novel immunological player in the intestinal mucosa. *J Immunol* 181(5): 3126-3136, 2008.
28. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(1): 133-1341, 2010.
29. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 8(8): 495-502, 2012.
30. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 30(2): 125-129, 1951.
31. Mogensen CE. Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 28(2): 183-193, 1971.
32. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 14(6): 782-790, 2008.
33. Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *J Am Soc Nephrol* 8(6): 943-948, 1997.
34. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 61(9): 2199-2204, 2012.
35. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 62(10): 3324-3328, 2013.
36. 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.
37. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124(2): 509-514, 2014.
38. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 91(2): 733-794, 2011.
39. O'Malley D, Reimann F, Simpson AK, et al. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing. *Diabetes* 55(12): 3381-3386, 2006.
40. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 85(5): 520-526, 2009.
41. Gould JC, Kasichayanula S, Shepperly DC, et al. Use of low-dose clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic data to establish an occupational exposure limit for dapagliflozin, a potent inhibitor of the renal sodium glucose co-transporter 2. *Regul Toxicol Pharmacol* 67(1): 89-97, 2013.
42. Maurer TS, Ghosh A, Haddish-Berhane N, et al. Pharmacodynamic model of sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition: implications for quantitative translational pharmacology. *AAPS J* 13(4): 576-584, 2011.
43. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 53(6): 601-610, 2013.
44. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 53(4): 295-304, 2014.
45. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl* (120): S20-7, 2011.
46. Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al. Early clinical studies to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of sergliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy volunteers and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 56 (Suppl 1): 189-OR, 2007.
47. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 13(4): 357-365, 2011.
48. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 15(7): 613-621, 2013.
49. Yang L, Li H, Li H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single- and multiple-dose of dapagliflozin, a selective inhibitor of SGLT2, in healthy Chinese subjects. *Clin Ther* 35(8): 1211-1222, 2013.
50. Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin,

Figura 13 ♦ Algoritmo di trattamento. Mod. da (139)

**DIETA, CONTROLLO DEL PESO, AUMENTO DELL'ATTIVITÀ FISICA**

**MONOTERAPIA INIZIALE**

- Metformina
- Alta efficacia
  - Basso rischio di ipoglicemia
  - Nessun effetto sul peso/perdita di peso
  - Effetti avversi: gastrointestinali/acidosi lattica
  - Basso costo

Se necessario per raggiungere il target personalizzato di HbA1c dopo 3 mesi, passare alla combinazione di due farmaci

**COMBINAZIONE DI DUE FARMACI**

METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA
+	+	+	+	+	+
Sulfoniluree (SU)	Tiazolidinedioni (TZD)	Inibitori DPP-4 (DPP-4-i)	Agonisti recettore GLP-1 (GLP-1-RA)	Insulina	SGLT2i
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta efficacia</li> <li>• Rischio moderato di ipoglicemia</li> <li>• Aumento di peso</li> <li>• Effetti avversi: ipoglicemia</li> <li>• Basso costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta efficacia</li> <li>• Basso rischio di ipoglicemia</li> <li>• Aumento di peso</li> <li>• Effetti avversi: edema, Insufficienza cardiaca, fratture ossee</li> <li>• Alto costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia intermedia</li> <li>• Basso rischio di ipoglicemia</li> <li>• Nessun effetto sul peso</li> <li>• Effetti avversi: rari</li> <li>• Alto costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta efficacia</li> <li>• Basso rischio di ipoglicemia</li> <li>• Perdita di peso</li> <li>• Effetti avversi: gastrointestinali</li> <li>• Alto costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altissima efficacia</li> <li>• Alto rischio di ipoglicemia</li> <li>• Aumento di peso</li> <li>• Effetti avversi: ipoglicemia</li> <li>• Costo variabile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia intermedia</li> <li>• Basso rischio di ipoglicemia</li> <li>• Perdita di peso</li> <li>• Effetti avversi: infezioni urinarie e infezioni genitali</li> <li>• Alto costo</li> </ul>

Se necessario per raggiungere il target personalizzato di HbA1c dopo 3 mesi, passare alla combinazione di tre farmaci:

**COMBINAZIONE DI TRE FARMACI**

METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA	METFORMINA
+	+	+	+	+	+
Sulfoniluree	Tiazolidinedioni	Inibitori DPP-4	Agonisti recettore GLP-1	Insulina	SGLT2i
+	+	+	+	+	+
TZD oppure DPP-4-i oppure GLP-1-RA oppure SGLT2i oppure Insulina	SU oppure DPP-4-i oppure GLP-1-RA oppure SGLT2i oppure Insulina	SU oppure TZD oppure SGLT2i oppure Insulina	SU oppure TZD oppure SGLT2i oppure Insulina	TZD oppure DPP-4-i oppure GLP-1-RA oppure SGLT2i	SU oppure TZD oppure DPP-4-i oppure GLP-1-RA oppure insulina

Se dopo 3-6 mesi di terapia di combinazione che include l'insulina non si riesce a raggiungere il target di HbA1c, procedere con una terapia insulinica più complessa, di solito in combinazione con uno o due agenti non-insulinici:

**TERAPIA INSULINICA PIÙ COMPLESSA**

**INSULINA (DOSI MULTIPLE GIORNALIERE) +/- SGLT2i**

- a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 28(3): 213-219, 2013.
51. 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): 1798-1808, 2011.
  52. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 76(3): 432-444, 2013.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Macha S, Koenen R, Sennewald R, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. *Clin Ther* 36(2): 280-90.e1., 2014.
  56. Devineni D, Vaccaro N, Polidori D, et 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.
  57. Washburn WN. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. *J Med Chem* 52(7): 1785-1794, 2009.
  58. Bailey CJ. New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep* 9(5): 360-367, 2009.
  59. Srinivasan BT, Jarvis J, Khunti K, et al. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Postgrad Med J* 84(996): 524-531, 2008.
  60. Rajesh R, Naren P, Unnikrishnan SV, et al. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: a new sword for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharma Sci Res* 1: 139-147, 2010.
  61. 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.
  62. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin* 30(2): 163-175, 2014.
  63. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. 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.
  64. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 66(5): 446-456, 2012.
  65. Nauck MA, 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.
  66. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(6): 1232-1238, 2012.
  67. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 36(11): 3396-3404, 2013.
  68. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 36(9): 2508-2515, 2013.
  69. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. 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* doi: 10.1111/dom.12188. [Epub ahead of print], 2013 Aug 1.
  70. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 32(9): 1656-1662, 2009.
  71. Boehringer Ingelheim/Lilly Data. Woerle HJ, Ferrannini E, Berk A, et al. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Monotherapy or Add-On Therapy to Metformin in a 78-Week Open-Label Extension Study in Patients With Type 2 Diabetes. Poster No. 49-LB. Presented at the American Diabetes Association's (ADA's) 72nd Scientific Sessions. June 8-12, Philadelphia, PA.
  72. Leiter LA, Langslet G, Cefalu WT, et al. Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Can J Diabetes* 37 Suppl 4: S27, 2013.
  73. 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 glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 97(3): 1020-1031, 2012.

74. Del Prato S, Nauck MA, Durán-García S., et al. Durability of Dapagliflozin vs. Glipizide as Add-On Therapies in T2DM Inadequately Controlled on Metformin: 4-Year Data. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Poster N. 62-LB).
75. Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2(5), 2012.
76. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 44(4): 375-393, 2012.
77. Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 30(3): 204-221, 2014.
78. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014 26.
79. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 16(5): 433-442, 2014.
80. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159(4): 262-274, 2013.
81. Sun YN, Zhou Y, Chen X, et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 4(4): e004619, 2014.
82. Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 57(6): 1723-1729, 2008.
83. Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 48(9): 1794-1800, 1999.
84. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 320(1): 323-330, 2007.
85. Fujimori Y1, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 327(1): 268-276, 2008.
86. Liang Y, Arakawa K, Martin T, et al. JNJ-28431754/ TA-7284, an SGLT inhibitor, lowers blood glucose and reduces body weight in obese and type 2 diabetic animal models 58(Suppl. 2): 534-P (Abstract), *Diabetes* 2009.
87. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. In vitro properties and in vivo effect on urinary glucose excretion of BI 10773, a novel selective SGLT2 inhibitor. *Diabetes* 58(Suppl. 2): 521-P (Abstract), 2009.
88. 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.
89. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab* 14(10): 951-959, 2012.
90. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 11:43, 2013.
91. 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.
92. 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(7): 1473-1478, 2012.
93. Wilding JP, Woo V, Soler NG, 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.
94. Jabbour S, Hardy E, Debruin TW, et al. Dapagliflozin as part of triple combination therapy helps reduce HbA1c and body weight in patients with Type 2 diabetes. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Abstract 1176-P).
95. 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): 372-382, 2013.
96. 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 *Diabetologia* 55(Suppl. 1): S315-316 (Abstract 766), 2012.
97. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Abstract 1098).
98. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin (CANA) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

- on Metformin (MET) and Pioglitazone (PIO) Over 52 Weeks. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Abstract 1098-P).
99. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 382(9896): 941-950, 2013.
  100. Matthews DR, 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 +/- oral agents in type 2 diabetes. *Diabetologia* 55(Suppl 1): S314 (Abstract 764), 2012.
  101. 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.
  102. Niskanen L, Cefalu W, Leiter L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes on background metformin. 4th World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity, and Hypertension (CODHy), November 8-11, 2012, Barcelona, Spain (Abstract 68).
  103. Toubro S, Cefalu W, Xie J, et al. Canagliflozin reduces body weight mainly through loss of fat mass in subjects with type 2 diabetes. 4th World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity, and Hypertension (CODHy), November 8-11, 2012, Barcelona, Spain (Abstract 72).
  104. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on sulfonylurea (SU) monotherapy: A CANVAS substudy. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Abstract 1124-P).
  105. Bristol-Myers Squibb Company and AstraZeneca LP. Background Document: Dapagliflozin, BMS-512148, NDA 202293, US Food & Drug Administration (FDA), Endocrinologic & Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC), 12-Dec-2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>.
  106. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 56(12): 2582-2592, 2013.
  107. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 67(12): 1267-1282, 2013.
  108. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in subjects with Type 2 Diabetes on Metformin and Pioglitazone. 4th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy), 8-11 November 2012, Barcelona, Spain (Abstract P64).
  109. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 8(4): 262-275.e9, 2014.
  110. Bristol-Myers Squibb Company and AstraZeneca LP. Backup Presentations for the July 19, 2011 Meeting of the US Food & Drug Administration (FDA), Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264318.pdf>.
  111. Grandy S, Fox KM, Hardy E, SHIELD Study Group. Medication Adherence Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus Who Lost Vs. Gained Weight. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA (Abstract P1188).
  112. Vercruyse F, Charpentier G, Wilding JPH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea over 52 weeks. 49th Annual Meeting of the EASD, 23-27 September 2013, Barcelona, Spain (Abstract 934).
  113. Nieto J, Yale J-F, Bakris G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease over 52 weeks. 49th Annual Meeting of the EASD, 23-27 September 2013, Barcelona, Spain (Abstract 951).
  114. Hach T, Gerich JE, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycemic parameters and several cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials. 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, 21-25 June 2013, Chicago, USA. Poster N. 69-LB.
  115. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 715(1-3): 246-255, 2013.
  116. Bristol-Myers Squibb Company and AstraZeneca LP. Background Document: Dapagliflozin, BMS-512148, NDA 202293, US Food & Drug Administration (FDA), Endocrinologic & Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC), 19-Jul-2011. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf>.
  117. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Briefing Document: Invokana (canagliflozin) Tablets, NDA 204042, US Food & Drug Administration (FDA), Endocrinologic & Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC),

- January 10, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf>.
118. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(5): 369-384, 2014.
119. Janssen Research & Development, LLC. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. JNJ-28431754, NDA 204042. US Food & Drug Administration (FDA), Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC), January 10, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334551.pdf>.
120. 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): 990-909, 2012.
121. Del Prato S, Nauck M, 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. *Diabetes* 60 (Suppl. 1A): 40 LB. (Abstract), 2011.
122. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 11: 43, 2013.
123. Nyirjesy P1, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 30(6): 1109-1119, 2014.
124. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. 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(4): 962-971, 2014.
125. 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 May.
126. Fioretto P, de Bruin TW, Johnsson E, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes. 49th Annual Meeting of the EASD, 23-27 September 2013, Barcelona, Spain (Abstract 954).
127. 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* 41(2): 72-84, (1995) 2013 Apr. ADA 2013.
128. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 13(1): 58, 2013.
129. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 14(3): 220-232, 1991.
130. Rosenstock, J. Dual Add-On Therapy in Poorly Controlled Type 2 Diabetes on Metformin: Randomized, Double-Blind Trial of Saxagliptin and Dapagliflozin vs Saxagliptin and Dapagliflozin Alone. 74th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 13-17 June 2014, San Francisco, USA (Abstract 127-LB).
131. Lewin A, DeFronzo R, Patel S, et al. Fixed dose combinations of empagliflozin and linagliptin for 52 weeks in drug-naïve subjects with type 2 diabetes. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 16-19 September 2014, Vienna, Austria (Abstract 851).
132. Janssen Research and Development, LLC. Canagliflozin slides presented at the Jan 13, 2013 Meeting of the US Food and Drug Administration (FDA), Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336237.pdf>.
133. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, Shaw W, Usiskin K, Desai M, Meininger G. 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* 14(1): 37, 2014. doi: 10.1186/1472-6823-14-37 [Epub ahead of print].
134. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Lowering Plasma Glucose Concentration by Inhibiting Renal Sodium-Glucose Co-Transport. *J Intern Med* 2014. doi: 10.1111/joim.12244.
135. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 103(6): 491-497, 1997.
136. Irons BK, Minze MG. Drug treatment of type 2 diabetes mellitus in patients for whom metformin is contraindicated. *Diabetes Metab Syndr Obes* 7: 15-24, 2014.
137. Urakami T, Kuwabara R, Habu M, et al. Pharmacologic treatment strategies in children with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pediatr Endocrinol* 22(1): 1-8, 2013.
138. Narasimhan S, Weinstock RS. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY study. *Mayo Clin Proc* 89(6): 806-816, 2014.

139. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35(6): 1364-1379, 2012.

Questo Documento è stato possibile grazie ad un contributo incondizionato di: AstraZeneca S.p.A., Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. ed Eli Lilly Italia S.p.A., Janssen-Cilag S.p.A. Le varie attività per la realizzazione del Documento (scelta argomenti, redazione testi, selezione e coinvolgimento Autori e/o componenti del Gruppo di Lavoro) sono state effettuate in piena autonomia dai Coordinatori Scientifici e da Science Promotion senza alcuna interferenza da parte delle Aziende Farmaceutiche che hanno sostenuto l'Iniziativa.



