

EFFICACIA DEGLI SGLT2 INIBITORI E DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO DI REAL-LIFE

Giuseppe Lisco, Domenico Triggiani, Alfredo Voza, Sara Volpe, Alessandro Bergamasco, Michela Falconieri, Vincenzo Triggiani, Cosimo Tortorella, Vincenzo Solfrizzi, Carlo Sabbà, Giuseppina Piazzolla
Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

BACKGROUND

Il paradigma terapeutico del diabete mellito di tipo 2 (DM2), basato su una gestione esclusivamente glucocentrica della malattia, è cambiato nel corso degli ultimi anni trasformandosi in un trattamento mirato alla cura delle complicanze e comorbidità ad esso associate.

OBIETTIVI

Valutare efficacia e sicurezza del trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) e inibitori del trasporto sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) in condizioni di real-life in pazienti con DM2.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale retrospettivo: 500 pazienti con DM2 (331 uomini, età media 63.8 ± 10.4 anni) sono stati sottoposti a screening per l'eleggibilità da Giugno 2018 a Luglio 2020. Tra questi, 167 erano in trattamento con SGLT2i o GLP-1 RA e sono stati inclusi nello studio. La prescrizione di entrambe le classi di farmaci è avvenuta sulla base di aspetti clinici, dati antropometrici, esami laboratoristici e preferenza del paziente. Le visite sono state condotte al basale (T0), dopo 3 (T3), 6 (T6) e 12 mesi (T12).

OUTCOMES

Variazione a T3, T6 e T12 rispetto a T0 dei seguenti parametri:

- HbA1c, Glicemia a digiuno, indice di insulinoresistenza.
- Peso, indice di massa corporea, circonferenza addome, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, indici di funzionalità renale, uricemia, transaminasi e gGT.

FARMACI AL BASALE E PRESCRIZIONI AL T0

Trentanove pazienti (23,4%) erano in terapia insulinica. Centoquaranta sei (87,4%) stavano assumendo metformina da sola o in combinazione con gliptine e/o pioglitazone e/o sulfaniluree. Nove pazienti (5,4%) non stavano ricevendo alcun trattamento farmacologico.

Gruppo SGLT2i: 54 pazienti (37 uomini) → Empagliflozin (21), Dapagliflozin (18), Canagliflozin (15).

Gruppo GLP-1 RA: 113 pazienti (76 uomini) → Liraglutide (8), Semaglutide (26), Dulaglutide (79).

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Tabella 1. Caratteristiche al basale della popolazione studiata, suddivisa in due gruppi in accordo ai farmaci prescritti al T0

Variabili	SGLT2i (n = 54)	GLP-1 RA (n = 113)	p-value
Età (anni)	61.2 ± 10.0	63.7 ± 9.1	p = 0.110
Uomini [n (%)]	37 (68.5)	76 (67.3)	p = 0.870
Peso (kg)	89.0 ± 20.2	92.7 ± 17.1	p = 0.226
BMI (kg/m ²)	31.1 ± 5.4	33.5 ± 6.3	p = 0.017
Circonferenza vita (cm)	107.5 ± 15.1	112.9 ± 13.0	p = 0.021
PAS (mmHg)	127.6 ± 16.4	130.0 ± 16.5	p = 0.405
PAD (mmHg)	76.0 ± 12.1	76.4 ± 9.9	p = 0.804
Frequenza cardiaca (bpm)	71.9 ± 13.0	72.7 ± 10.1	p = 0.672
Glicemia a digiuno (mg/dl)	187.6 ± 65.6	144.0 ± 37.9	p < 0.001
HbA1c (mmol/mol)	71.8 ± 21.0	57.8 ± 14.4	p < 0.001
C-peptide (ng/ml)	3.0 ± 2.0	2.9 ± 1.3	p = 0.704
HOMA IR (n=84)	5.3 ± 3.9	4.8 ± 3.9	p = 0.587
Vitamina D (ng/ml) (n=108)	19.6 ± 13.6	24.6 ± 13.1	p = 0.062
Creatinina (mg/dl)	0.85 ± 0.25	0.97 ± 0.33	p = 0.025
e-GFR (ml/min)	90.5 ± 16.7	79.6 ± 21.2	p = 0.002
Azotemia (mg/dl)	40.7 ± 10.9	43.6 ± 14.2	p = 0.240
Acido urico (mg/dl)	5.3 ± 1.8	5.4 ± 1.7	p = 0.633
Colesterolo totale (mg/dl)	149.9 ± 34.6	145.3 ± 38.3	p = 0.469
LDL (mg/dl)	77.5 ± 29.8	75.0 ± 31.2	p = 0.644
HDL (mg/dl)	44.5 ± 12.6	45.8 ± 13.8	p = 0.555
Trigliceridi (mg/ml)	165.6 ± 138.0	136.9 ± 60.8	p = 0.070
AST (U/L)	23.5 ± 14.0	25.7 ± 13.3	p = 0.353
ALT (U/L)	32.1 ± 23.0	35.4 ± 25.3	p = 0.442
g-GT (U/L)	39.1 ± 29.9	45.3 ± 41.9	p = 0.365
U-ACR (mg/g) (n=104)	103.5 ± 282.7	44.0 ± 97.6	p = 0.115
SA+LA insulina (UI) (n = 39)	38.7 ± 23.0 (n=16)	35.7 ± 26.9 (n=23)	p = 0.399

I dati sono presentati come medie ± deviazione standard, frequenze e percentuali.

Abbreviazioni

BMI: Body Mass Index; PAS: Pressione arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; HbA1c: emoglobina glicata; HOMA IR: Homeostatic Model homeostatic Assessment of Insulin Resistance (fasting glucose x fasting insulin/405); e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High density Lipoprotein; AST: ASpartato aminoTransferasi; ALT: ALanina aminoTransferasi; g-GT: gamma-Glutamil Transferasi; U-ACR: rapporto albuminuria/creatininuria; SA: Short Acting; LA: Long Acting; UI: unità internazionali

RISULTATI

Tabella 2. Variazioni medie stimate dei parametri clinici, antropometrici e laboratoristici a 3, 6 e 12 mesi di trattamento con SGLT2i (confronto rispetto al basale)

Outcomes	Mesi	Valori medi (95% IC)	Variazioni medie stimate rispetto al basale (95% CI)	p-value
Peso (kg)	0	88.4 (83.9-93.0)		
	3	85.7 (81.0-90.3)	- 2.8 (-4.4 to -1.1)	0.001
	6	86.1 (81.5-90.7)	- 2.3 (-3.9 to -0.7)	0.004
	12	85.0 (80.4-89.6)	- 3.4 (-5.2 to -1.7)	<0.001
BMI (kg/m ²)	0	31.0 (29.5-32.5)		
	3	30.3 (28.8-31.9)	- 0.7 (-1.4 to -0.1)	0.069
	6	30.3 (28.8-31.8)	- 0.7 (-1.4 to -0.1)	0.04
	12	29.9 (28.3-31.4)	- 1.1 (-1.9 to -0.4)	0.004
Circonferenza addome (cm)	0	107.9 (104.2-111.6)		
	3	107.0 (103.0-111.0)	- 0.9 (-3.5 to 1.7)	0.5
	6	108.9 (105.1-112.8)	1.0 (-1.4 to 3.5)	0.4
	12	105.2 (101.2-109.1)	- 2.7 (-5.3 to -0.1)	0.039
PAS (mmHg)	0	127.8 (123.5-132.2)		
	3	118.2 (112.8-123.5)	- 9.7 (-15.1 to -4.2)	<0.001
	6	124.5 (119.6-129.4)	- 3.3 (-8.3 to 1.6)	0.184
	12	123.1 (117.9-128.2)	- 4.7 (-10.0 to 0.5)	0.077
PAD (mmHg)	0	75.8 (73.0-78.7)		
	3	70.2 (66.5-73.9)	- 5.6 (-9.6 to -1.6)	0.006
	6	74.1 (70.8-77.4)	- 1.7 (-5.4 to 1.9)	0.353
	12	72.5 (69.0-76.0)	- 3.3 (-7.2 to 0.5)	0.09
Glicemia a digiuno (mg/dl)	0	186.4 (173.0-199.7)		
	3	143.3 (127.8-158.8)	- 43.1 (-59.6 to -26.6)	<0.001
	6	141.7 (127.0-156.4)	- 44.6 (-60.4 to -28.8)	<0.001
	12	144.4 (128.3-160.5)	- 42.0 (-59.1 to -24.9)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	0	71.3 (66.9-75.8)		
	3	62.3 (57.2-67.4)	- 9.0 (-14.1 to -4.0)	<0.001
	6	60.6 (55.7-65.6)	- 10.7 (-15.6 to -5.8)	<0.001
	12	60.8 (55.6-66.0)	- 10.5 (-15.7 to -5.3)	<0.001
HOMA IR	0	5.4 (4.3-6.5)		
	3	2.9 (0.9-4.9)	- 2.5 (-4.7 to -0.2)	0.03
	6	3.0 (1.7-4.4)	- 2.4 (-4.0 to -0.7)	0.005
	12	2.5 (1.2-3.7)	- 2.9 (-4.4 to -1.4)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0	0.86 (0.80-0.91)		
	3	0.90 (0.83-0.96)	0.04 (-0.02 to 0.10)	0.187
	6	0.89 (0.82-0.95)	0.03 (-0.03 to 0.08)	0.342
	12	0.88 (0.81-0.94)	0.02 (-0.04 to 0.08)	0.534
e-GFR (ml/min)	0	89.8 (85.9-93.7)		
	3	85.1 (80.6-89.6)	- 4.7 (-9.0 to -0.3)	0.035
	6	87.4 (82.9-91.9)	- 2.4 (-6.6 to 1.9)	0.271
	12	88.5 (83.9-93.1)	- 1.3 (-5.7 to 3.1)	0.565
Uricemia (mg/dl)	0	5.3 (4.9-5.7)		
	3	4.5 (3.9-5.0)	- 0.8 (-1.4 to -0.2)	0.005
	6	4.4 (3.9-4.8)	- 0.9 (-1.4 to -0.4)	<0.001
	12	4.3 (3.8-4.7)	- 1.0 (-1.5 to -0.5)	<0.001

I dati sono presentati come medie e intervalli di confidenza (IC); la significatività statistica è stata impostata per valori di p-value <0.05 rispetto a T0.

Non sono state evidenziate variazioni significative della frequenza cardiaca a riposo, del profilo lipidico e dei valori di transaminasi (dati non mostrati in tabella).

Abbreviazioni

BMI: Body Mass Index; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; HbA1c: emoglobina glicata; HOMA IR: Homeostatic Model homeostatic Assessment of Insulin Resistance; e-GFR: estimated-Glomerular Filtration Rate.

Tabella 3. Variazioni medie stimate dei parametri clinici, antropometrici e laboratoristici a 3, 6 e 12 mesi di trattamento con GLP-1 RA (confronto rispetto al basale)

Outcomes	Mesi	Valori medi (95% IC)	Variazioni medie stimate rispetto al basale (95% IC)	p-value
Peso (kg)	0	92.5 (89.6-95.3)		
	3	88.7 (85.7-91.7)	- 3.8 (-4.9 to -2.5)	<0.001
	6	87.7 (84.8-90.6)	- 4.8 (-5.8 to -3.7)	<0.001
	12	87.4 (84.4-90.3)	- 5.1 (-6.3 to -3.9)	<0.001
BMI (kg/m ²)	0	33.4 (32.3-34.4)		
	3	32.0 (30.9-33.1)	- 1.4 (-1.8 to -1.0)	<0.001
	6	31.6 (30.5-32.7)	- 1.8 (-2.2 to -1.4)	<0.001
	12	31.5 (30.4-32.5)	- 1.9 (-2.3 to -1.5)	<0.001
Circonferenza addome (cm)	0	112.7 (110.4-115.1)		
	3	110.5 (107.8-113.1)	- 2.3 (-3.9 to -0.7)	0.005
	6	110.3 (107.8-112.7)	- 2.4 (-3.8 to -1.1)	<0.001
	12	109.3 (106.8-111.9)	- 3.4 (-4.8 to -1.9)	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	0	144.3 (137.2-151.3)		
	3	132.4 (123.3-141.4)	- 11.9 (-20.8 to -2.9)	0.009
	6	125.4 (117.4-133.3)	- 18.9 (-26.7 to -11.1)	<0.001
	12	122.5 (113.8-131.2)	- 21.8 (-30.3 to -13.2)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	0	57.7 (55.3-60.1)		
	3	48.3 (45.4-51.2)	- 9.3 (-11.8 to -6.8)	<0.001
	6	48.0 (45.3-50.6)	- 9.7 (-11.9 to -7.5)	<0.001
	12	48.9 (46.1-51.8)	- 8.7 (-11.1 to -6.3)	<0.001
AST (U/L)	0	25.8 (23.7-27.8)		
	3	20.8 (17.4-24.2)	- 4.9 (-8.6 to -1.2)	0.009
	6	19.9 (17.2-22.5)	- 5.9 (-8.9 to -2.9)	<0.001
	12	20.5 (17.8-23.3)	- 5.2 (-8.3 to -2.1)	0.001
ALT (U/L)	0	35.5 (31.7-39.3)		
	3	26.6 (20.2-33.0)	- 8.9 (-16.1 to -1.7)	0.015
	6	24.0 (19.0-29.0)	- 11.5 (-17.5 to -5.6)	<0.001
	12	28.6 (23.5-33.7)	- 6.9 (-13.0 to -0.9)	0.025
g-GT (U/L)	0	45.5 (38.3-52.7)		
	3	35.4 (23.9-46.9)	- 10.1 (-22.1 to 2.0)	0.101
	6	35.5 (26.5-44.6)	- 9.9 (-19.7 to -0.1)	0.047
	12	32.1 (22.8-41.3)	- 13.4 (-23.2 to -3.5)	0.008

I dati sono presentati come medie e intervalli di confidenza (IC); la significatività statistica è stata impostata per valori di p-value <0.05 rispetto a T0.

Non sono state evidenziate variazioni significative dei valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca a riposo, profilo lipidico, grado di sensibilità insulinica e parametri renali (dati non mostrati in tabella).

Abbreviazioni

BMI: Body Mass Index; HbA1c: emoglobina glicata; AST: ASpartato aminoTransferasi; ALT: ALanina aminoTransferasi; g-GT: gamma-glutamylTransferasi

Nove pazienti su 23 (39,1%) in terapia con GLP-1 RA e 4 su 16 (25%) con SGLT2i hanno sospeso la terapia insulinica dopo un anno di trattamento. Complessivamente, sono state risparmiate 579 UI di insulina/anno nel gruppo GLP-1 RA e 315 UI/anno in quello SGLT2i.

CONCLUSIONI

In real-life, SGLT2i e GLP-1 RA migliorano il controllo glicemico e promuovono una significativa riduzione di peso corporeo in pazienti con DM2. Si conferma l'efficacia degli SGLT2i sul controllo della pressione arteriosa e sul miglioramento della sensibilità insulinica e riduzione dell'uricemia. I GLP-1 RA riducono i livelli sierici di transaminasi come espressione complementare della concomitante riduzione del grado di steatosi epatica.

La de-prescrizione della terapia insulinica è significativa dopo un anno di trattamento con entrambe le classi di farmaci.