

## IMPIEGO DEGLI INIBITORI DI SGLT IN AGGIUNTA A INSULINA NEL DM1

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

La maggior parte dei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DM1) nel mondo reale non raggiunge gli obiettivi glicemici ideali, fissati dalle linee guida. L'aggiunta alla terapia insulinica di inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLTi) può pertanto essere di aiuto, ma sino a poco tempo fa l'evidenza a sostegno di un loro impiego nel DM1 era limitata.

### DEPICT-1 (1) e inTandem1-3 (2)

I risultati dei primi studi di fase II e III (DEPICT-1, 52 settimane con dapagliflozin, e inTandem1-3, 24 settimane con sotagliflozin) evidenziavano, nel gruppo di pazienti in terapia con insulina + SGLTi, una riduzione di HbA1c (in media - 0.4-0.5%), peso (- 3-4 kg) e dose insulinica giornaliera (- 10-15%).

L'effetto di riduzione della glicemia da parte degli SGLTi (dapagliflozin agisce sul tipo 1 e sotagliflozin sui tipi 1 e 2) è insulino-indipendente ma glucosio-dipendente e si accompagna a ridotta variabilità glicemica. Il tasso di ipoglicemia non appare significativamente aumentato, mentre lo è quello di insorgenza della chetoacidosi diabetica (DKA).

### DEPICT-2 (3), DEPICT 1 52-wk (4), EASE program (5)

Nel corso del 2018-2019 sono emersi in letteratura altri dati concernenti l'impiego di dapagliflozin ed empagliflozin nella terapia del DM1. Questi RCT in doppio cieco *vs placebo* hanno affrontato l'impiego di dosaggi più bassi degli usuali (dapagliflozin 5 mg ed empagliflozin 2.5 mg), l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di impiego, sia in termini di eventi avversi che di frequenza di ipoglicemia e/o DKA.

Nel **DEPICT-2** i pazienti in terapia insulinica sono stati randomizzati in modo 1:1:1 all'aggiunta di dapagliflozin 5 mg (n = 271), dapagliflozin 10 mg (n = 270), o *placebo* (n = 272). La terapia insulinica veniva modificata in accordo all'auto-monitoraggio glicemico. A 24 settimane sono stati osservati riduzione significativa *vs placebo* di:

- HbA1c: dapagliflozin 5 mg - 0.37%, dapagliflozin 10 mg - 0.42%;
- dose insulinica giornaliera: dapagliflozin 5 mg -10.78%, dapagliflozin 10 mg - 11.08%;
- peso corporeo: dapagliflozin 5 mg -3.21%, dapagliflozin 10 mg - 3.74%.

Il tempo in *range* (70-180 mg/dL) risultava aumentato; il tasso di ipoglicemia severa non era diverso tra i gruppi rispetto al *placebo*.

Il tasso di DKA, come atteso, era maggiore: placebo 0%, dapagliflozin 5 mg 2.6%, dapagliflozin 10 mg 2.2%.

Nel **DEPICT 1 52-w** su 708 pazienti, a 52 settimane, si è osservata una riduzione significativa *vs placebo* di:

- HbA1c: dapagliflozin 5 mg - 0.33%; dapagliflozin 10 mg - 0.36%;
- peso corporeo: dapagliflozin 5 mg - 2.95%; dapagliflozin 10 mg - 4.54%.

Eventi avversi seri sono stati riportati nell'11.5% dei pazienti trattati con *placebo*, 13.4% con dapagliflozin 5 mg, 13.5% con dapagliflozin 10 mg.

Il tasso di DKA certa era 1.9% nel gruppo trattato con *placebo*, 4% con dapagliflozin 5 mg, 3.4% con dapagliflozin 10 mg.

L'**EASE** (*Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy*) program (N = 1707) comprende due studi in doppio cieco di fase III:

- EASE-2: empagliflozin 10 mg (n = 243), empagliflozin 25 mg (n = 244) e *placebo* (n = 243) per 52 settimane;
- EASE-3: empagliflozin 2.5 mg (n = 241), empagliflozin 10 mg (n = 248), empagliflozin 25 mg (n = 245) e *placebo* (n = 241) per 26 settimane.



Si sono osservati riduzione rispetto al *placebo* di:

- HbA1c: - 0.28% con 2.5 mg, - 0.54% con 10 mg, - 0.53% con 25 mg (P < 0.0001);
- peso corporeo: - 1.8 kg con 2.5 mg, - 3 kg con 10 mg, - 3.4 kg con 25 mg (P < 0.0001);
- dose insulinica giornaliera: - 6.4% con 2.5 mg, - 12.3% con 10 mg, - 13.7% con 25 mg (P < 0.0001);
- pressione sistolica: - 2.1 mmHg con 2.5 mg, - 3.9 mmHg con 10 mg, - 3.7 mmHg con 25 mg (P < 0.05).

È aumentato di incrementare il tempo in *range*: + 1.0 h/die con 2.5 mg, + 2.9 h/die con 10 mg, + 3.1 h/die con 25 mg (P < 0.0001 a dosaggio di 10 e 25 mg).

Le infezioni genitali sono state più frequenti in corso di terapia con empagliflozin.

Il tasso di DKA certa è risultato maggiore con empagliflozin 10 mg (4.3%) e 25 mg (3.3%) e similare con empagliflozin 2.5 mg (0.8%) rispetto al *placebo* (1.2%).

### Chetoacidosi diabetica (6)

In tutti gli studi il rischio di DKA è maggiore rispetto al *placebo* e appare dose-dipendente. Questo rischio sembrerebbe maggiore nei pazienti in terapia con micro-infusore.

Il **monitoraggio dei corpi chetonici** è vitale in corso di terapia con gliflozine aggiuntiva a quella insulinica nei soggetti con DM1, trattandosi di DKA spesso euglicemica o con valori glicemici mediamente non > 200 mg/dL.

Appare quindi necessario **educare i pazienti** a:

- considerare il rischio di DKA a livelli glicemici più bassi di quelli usualmente indicati;
- considerare l'interferenza negativa di malattie intercorrenti;
- impiegare più frequentemente la misurazione dei chetoni;
- effettuare il conteggio dei carboidrati in modo scrupoloso;
- non ridurre l'insulina basale più del 10-15%.

È **raccomandabile** l'impiego di strisce reattive per **β-idrossibutirrato su sangue capillare**: la terapia con **gliflozine** va **sospesa per valori > 0.6 mmol/L sino al ritorno alla norma**, con supplementazione di carboidrati e incremento della dose insulinica. Inoltre, nei soggetti in terapia insulinica con micro-infusore, la supplementazione insulinica deve essere effettuata con dispositivo a penna sino alla certezza di un corretto funzionamento della pompa insulinica e della non ostruzione dei dispositivi di infusione sottocutanea.

**Non appare consigliabile l'impiego delle gliflozine nei soggetti non disponibili al controllo glicemico intensivo** e in quelli con valori di HbA1c > 9% (a maggiore rischio di ospedalizzazione).

### Conclusioni

La maggior parte delle evidenze sull'impiego delle gliflozine nei soggetti con DM1 nasce da RCT in soggetti selezionati.

È opportuno **aspettare** ulteriori **dati** di gestione e sicurezza con metodologie applicabili **nel mondo reale**. In questo ambito clinico dovranno essere chiarite anche le differenze di effetto dose-dipendenti, non del tutto riconosciute definitivamente negli RCT.

Un altro punto rilevante da chiarire è se i soggetti con DM1 e HbA1c iniziale > 10% possano essere trattati con SGLTi, poiché i dati provenienti dallo studio T1D Exchange hanno recentemente riportato un rischio più alto di DKA in questo ambito (> 15%).

È comunque raccomandabile che il paziente sia sottoposto a intensificazione dell'educazione terapeutica strutturata, con utilizzo adeguato della tecnica di conteggio dei carboidrati, e sia formato al riconoscimento precoce della positività dei corpi chetonici, per intervenire rapidamente in maniera efficace, indipendentemente dai valori glicemici rilevati.

La molecola ipragliflozin (inibitore di SGLT-2) è stata già approvata per uso aggiuntivo nei soggetti con DM1 in Giappone, Corea e Thailandia.

Al momento della stesura del presente documento la molecola sotagliflozin ha ricevuto l'approvazione EMA (non quella di FDA) e il dapagliflozin ha avuto l'approvazione di entrambe (in data 25 marzo 2019, da parte di EMA) per il suo impiego alla dose di 5 mg, in terapia aggiuntiva, nei soggetti con DM1 (7).

### Bibliografia

1. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 864-76](#).
2. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J. Fifty-two-week efficacy and safety of sotagliflozin, a dual SGLT and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in adults with type 1 diabetes (inTandem1). *Diabetes Care* [2018, 67 suppl 1: OR 212](#).
3. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2018, 41: 1938-46](#).
4. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* [2018, 41: 2552-9](#).
5. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* [2018, 41: 2560-9](#).
6. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* [2015, 38: 1638-42](#).
7. European Medicine Agency. First oral add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes. EMA/CHMP/[46542/2019](#).