

Miglioramento del compenso e semplificazione della terapia mediante l'associazione preconstituita a dose fissa SGLT2i/DPP4i

Marco Castellana

Ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia, Poliambulatorio di Monopoli, ASL Bari

Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio numerosi nuovi principi attivi e loro combinazioni per la terapia del diabete mellito tipo 2. A differenza di altre opzioni tradizionalmente utilizzate, le nuove molecole presentano dati a supporto della sicurezza e/o efficacia su obiettivi diversi dal controllo glicemico, derivanti da studi appositamente condotti. Mentre gli studi sugli inibitori della DPP4 (DPP4i) hanno generalmente mostrato che questi agenti non incrementano né riducono gli eventi cardiovascolari, gli studi sugli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) ed inibitori del SGLT2 (SGLT2i) hanno dimostrato benefici su obiettivi cardiovascolari e renali con alcune differenze (1-3). Simile risulta il beneficio determinato da queste due classi in termini di riduzione del rischio combinato di morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale e ictus non fatale (4). Diversamente, una maggiore efficacia nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed eventi renali, anche in assenza di un pregresso evento cardiovascolare, è stata riportata per gli SGLT2i (3,4).

Ad oggi sono in commercio quattro molecole della classe degli SGLT2i. A fronte di un effetto anti-iperglicemico pressoché sovrapponibile, le molecole differiscono in termini di effetti extraglicemici. In particolare, empagliflozin è l'unico SGLT2i ad aver dimostrato una riduzione della morte per cause cardiovascolari e per ogni causa nello studio EMPA-REG OUTCOME (5). In popolazioni con criteri di eleggibilità simili, altre molecole non sono riuscite a dimostrare lo stesso beneficio (6).

Tra i DPP4i, le molecole differiscono in base a due caratteristiche principali: necessità di adeguamento della posologia e risultato degli studi di outcome cardiovascolare. In relazione al primo aspetto, linagliptin è l'unico DPP4i che non necessita di adeguamento della dose in funzione di età, funzionalità renale o epatica (7). In relazione al secondo aspetto, lo studio CARMELINA ne ha dimostrato la sicurezza cardiovascolare su tutti gli outcome analizzati, incluso il rischio di scompenso cardiaco risultato aumentato durante l'uso di un'altra molecola della stessa classe (8,9).

Gli effetti glicemici ed extraglicemici sono conservati quando SGL-

T2i e DPP4i vengono associati e sovrapponibile risulta il profilo di sicurezza e tollerabilità rispetto alle monoterapie (10). Questi aspetti rappresentano un forte razionale per l'utilizzo preferenziale dell'associazione preconstituita a dose fissa empagliflozin/linagliptin in pazienti con diabete mellito tipo 2 per:

- 1) migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea e uno dei monocomponenti non forniscono un adeguato controllo della glicemia;
- 2) in caso di terapia già in corso con empagliflozin e linagliptin in associazione libera (Figura 1).

Caso clinico

Nel Gennaio 2021 viene a visita un paziente di 67 anni, affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 5 anni. Nega abitudine tabagica. Il paziente sta assumendo linagliptin/metformina 2,5/850 mg 1 cp a

Indicazioni terapeutiche dell'associazione preconstituita a dose fissa empagliflozin/linagliptin

DIABETE MELLITO TIPO 2

+

**COMPENSO GLICEMICO INADEGUATO
IN CORSO DI EMPAGLIFLOZIN O LINAGLIPTIN
CON METFORMINA E/O SULFANILUREA**

o

**IN TERAPIA CON
EMPAGLIFLOZIN E LINAGLIPTIN
IN ASSOCIAZIONE LIBERA**

Fig. 1

colazione e cena, metformina 850 mg 1 cp a pranzo, repaglinide 0,5 mg 1 cp a colazione, 2 cp a pranzo e 1 cp a cena (Tabella 1). All'esame obiettivo, peso 82 kg, BMI 28,3 kg/m², pressione arteriosa 130/80 mmHg, nei limiti l'esame del piede.

Non esegue misurazioni della glicemia a domicilio e nega sintomi ipoglicemici. Agli esami di laboratorio, HbA1c 7,1 % (54 mmol/mol), glicemia 148 mg/dl, eGFR 86 ml/min, ACR 10 mg/l, colesterolo LDL 74 mg/dl e trigliceridi 184 mg/dl. Dal colloquio emerge un'alimentazione poco ordinata, limitata attività fisica e scarsa aderenza alla terapia. Consiglio, pertanto, di sostituire la terapia in atto con empagliflozin/linagliptin 10/5 mg 1 cp a colazione e metformina a rilascio prolungato 1000 mg 2 cp a cena (Figura 2). Informo il paziente della possibilità di comparsa di infezioni genitali e di alcuni accorgimenti per la loro prevenzione o controllo. Raccomando inoltre dieta ipocalorica a basso indice glicemico ed attività fisica regolare. A Maggio 2021 il paziente torna per la visita di controllo e riferisce di essere molto soddisfatto della terapia in corso. Il profilo glicemico risulta ottimale in assenza di sintomi ipoglicemici.

I parametri mostrano calo ponderale e miglioramento del compenso glicemico. In particolare, peso 78 kg (-4kg), BMI 26,9 kg/m², HbA1c 6,6% (49 mmol/mol), glicemia 116 mg/dl, con evidenza di glicosuria in assenza di chetonuria all'esame urine standard. Alla luce di questi risultati consiglio di proseguire la terapia in corso. Empagliflozin/linagliptin è un'associazione preconstituita a dose fissa di SGLT2i/DPP4i che può favorire il trattamento farmacologico ottimale in un paziente con diabete mellito tipo 2.

Terapia in corso alla prima visita ed alla visita di controllo

COLAZIONE	COLAZIONE
Linagliptin/Metformina 1 cp + Repaglinide 1 cp	Empagliflozin/Linagliptin 1 cp
PRANZO	PRANZO
Metformina 1 cp + Repaglinide 1 cp	X
CENA	CENA
Linagliptin/Metformina 1cp + Repaglinide 1 cp	Metformina 2 cp

Tab. 1

La compressa può essere assunta con o senza cibo in ogni momento della giornata e i diversi meccanismi d'azione dei due principi attivi permettono di ridurre il numero di farmaci assunti giornalmente. Questo rappresenta la base per una buona aderenza e persistenza, con risultati nella pratica clinica simili a quanto riportato negli studi randomizzati controllati (11).

BIBLIOGRAFIA

- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-70.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Ceriello A, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Sep 15;20(1):189.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):148-158.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Bellastella G, Esposito K. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Oct 12;20(1):205. doi: 10.1186/s12933-021-01400-9. PMID: 34641876.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
- Trajenta. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_it.pdf
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):69-79.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- Katsiki N, Ofori-Asenso R, Ferrannini E, Mazidi M. Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun;22(6):1001-1005.
- Gupta A, Malhotra P, Jamwal V, Khalse M. A Retrospective Analysis of Fixed Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Addition to the Existing Treatment for its Clinical Effectiveness in Adults with Type 2 Diabetes: A Real-World Clinical Experience. *J Assoc Physicians India*. 2021 Jul;69(7):11-12.