

## Caso Clinico: quali farmaci ipoglicemizzanti utilizzare in associazione alla metformina nel diabete tipo 2?

Vincenzo T., imprenditore, di 62 anni, sposato con due figlie. Familiarità positiva per diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa in quanto la madre, deceduta per ictus, ne era affetta.

In anamnesi, nel 2004, un intervento di tiroidectomia totale per voluminoso gozzo iperfunzionante con diffusione retro sternale e mediastinica: conseguentemente all'intervento ha presentato disfonia, tuttora persistente, in modo lieve trattata con sedute di logopedia. Inoltre, anche ipoparatiroidismo post chirurgico per cui assume calcio e vitamina D [Calcium Sandoz® 2 bustine da 1 g e colecalciferolo (Rocaltrol®) 0,50 mg/die], oltre a levotiroxina 125 µg/die. Queste terapie mantengono una condizione di calcemia nella norma (all'ultimo precedente controllo calcio 9,1 mg/dl) e di eutiroidismo (TSH 1,46 microU/ml).

È iperteso da circa 6 anni, in trattamento con perindopril 8 mg 1 cp al mattino e amlodipina 5 mg la sera. Soffre di dislipidemia mista per cui assume, da circa 4 anni, atorvastatina 20 mg/die e omega-3.

Il paziente è diabetico da circa 4 anni, seguito finora dal medico di medicina generale, il quale ha prescritto inizialmente metformina 500 mg 1 cp/3 die ai pasti. Recentemente, visti i valori glicemici e di Hb glicosilata elevati, il dosaggio è stato incrementato a 500 mg a colazione e 850 mg x 2 a pranzo e a cena.

Viene inviato al nostro Ambulatorio Diabetologico perché tuttora presenta Hb glicosilata di 7,8%, con glicemia basale di 198 mg/dl e post prandiale di 201 mg/dl; i valori elevati sono confermati anche dai pochi controlli glicemici capillari che il paziente esegue a domicilio. Inoltre, il paziente presenta un'obesità di I grado, prevalentemente viscerale: peso 106 kg e altezza 178 cm, con BMI (indice di massa corporea) di 33,46; circonferenza vita 112 cm. Sicuramente non segue una dieta ipocalorica ipoglicidica adeguata, perché, per sua stessa ammissione, spesso si concede "trasgressioni" e non svolge attività fisica per problematiche connesse agli orari di lavoro, ma anche per "pigrizia". I valori dell'assetto lipidico, pur in terapia con statina, non sono ottimali per quanto riguarda la trigliceridemia che risulta costantemente elevata (all'ultimo controllo 254 mg/dl), mentre il colesterolo totale è di 168 mg/dl, ma con HDL basso (35 mg/dl). Creatininemia nella norma, GFR calcolato di 67 mmol/mol. Anche il valore della microalbuminuria è nella norma, benché ai limiti superiori (30 mg/24 ore).

I valori pressori si mantengono ai limiti superiori per quanto riguarda sia la pressione sistolica (145 mmHg) sia la diastolica (85-90 mmHg), verificata ai controlli domiciliari o dal curante.

Ha eseguito recentemente un ecocolordoppler dei TSA che ha mostrato

**Laura Sali**

*U.O. Medicina, Ospedale di Saronno,  
Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio,  
Ambulatorio di Diabetologia*

---

### Parole chiave

**Dipeptidyl peptidasi IV  
Angioedema**

**Inibitori del co-trasportatore  
sodio-glucosio 2 (SGLT2)**

Indirizzo per la corrispondenza

LAURA SALI

dott.sali@gmail.com

modeste placche fibrocalcifiche all'origine della carotide interna bilateralmente, con stenosi stimata del 30-35%, non emodinamicamente significativa. Il paziente mostra alla prima visita anche un ECG e visita cardiologica recente sostanzialmente nella norma, se non per segni di ipertrofia ventricolare sinistra e un fundus oculi negativo per retinopatia diabetica.

Abbiamo deciso, visto lo scarso compenso glicometabolico di inserire un secondo farmaco ipoglicemizzante ed è stato inizialmente scelto un DPP-IV inibitore (dipeptidyl peptidasi-IV) (vildagliptin), utilizzando la formulazione già associata alla metformina (50 mg vildagliptin + metformina 850 mg) a pranzo e cena, mantenendo metformina 500 mg a colazione.

Il paziente si è presentato con richiesta urgente al nostro Ambulatorio due settimane dopo per la comparsa di una reazione orticarioide diffusa a tutto il soma, con edema delle labbra e tumefazione delle palpebre e della lingua, tanto che ha dovuto recarsi nella serata del giorno precedente in Pronto Soccorso dove è stato praticato metilprednisone 40 mg per via endovenosa e antistaminico (clorfenamina) per via intramuscolare, con l'indicazione a proseguire antistaminico e steroide per os a scalare fino alla risoluzione dei sintomi.

A questo punto ci siamo posti il quesito: 1) se la reazione allergica orticarioide fosse dovuta a cibi e/o alimenti che il paziente possa aver ingerito, anche se in passato non si era mai verificato il fatto; 2) se fosse dovuta all'assunzione del farmaco vildagliptin da poco inserito.

In letteratura sono riportati casi di ipersensibilità a DPP-IV inibitori (come anafilassi, angioedema e dermatiti esfoliative che includono la sindrome di Steven-Johnson). Di fatto, negli studi premarketing, il rischio di angioedema associato all'assunzione di vildagliptin non è da considerarsi significativo, comparato a tutti gli altri farmaci ipoglicemizzanti come metformina, pioglitazone, acarbose, glimepiride con una percentuale dello 0,22% vs lo 0,15% degli altri farmaci, rispettivamente. Ciò che sembra, invece, incidere significativamente, dai dati della letteratura, è l'associazione della terapia con DPP-IV inibitori e gli ACE-inibitori: gli inibitori del DPP-IV, infatti, riducono la degradazione delle incretine, ma anche la degradazione di altri peptidi, come la sostanza P, che può essere implicata nella patogenesi dell'angioedema associato all'assunzione degli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE). Pertanto, mentre non viene segnalata una concomitanza stretta fra l'assunzione di vildagliptin e angioedema, è invece segnalata in alcune metanalisi come ci sia un incrementato rischio di angioedema fra pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori e ACE-inibitori <sup>1</sup>.

Considerando, quindi, che il nostro paziente era da anni in trattamento con perindopril, non potendo escludere l'evento correlato all'assunzione farmacologica, abbiamo deciso di sospendere immediatamente il trattamento con vildagliptin e siamo tornati

a prescrivere, per il momento, metformina 500 mg al mattino e 1000 mg a pranzo e cena con strette indicazioni dietetiche e di impegno nell'attività fisica e con l'indicazione a ripresentarsi al controllo dopo un mese con gli esami glicometabolici.

Dopo un mese il paziente si ripresenta al controllo ambulatoriale con Hb glicosilata costantemente elevata (7,6%), una glicemia basale di 187 mg/dl e con controlli delle glicemie capillari basali e post prandiali costantemente non a target. Inoltre, presenta un valore della trigliceridemia persistentemente elevato (201 g/dl), nonostante riferisca di aver assunto più rigorosamente omega 3.

Decidiamo quindi di dover inserire un secondo farmaco ipoglicemizzante e quindi di associare alla metformina alle stesse dosi, dapaglifozin 10 mg 1 cp, da assumere al mattino. Dapaglifozin appartiene a una nuova categoria di farmaci ipoglicemizzanti, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), che riducono il riassorbimento renale di glucosio.

Il rene svolge una parte importante nella regolazione dell'omeostasi glicemica attraverso la gliconeogenesi, l'uptake di glucosio dal circolo e in quanto organo responsabile del riassorbimento del glucosio, tutto il glucosio filtrato è riassorbito nei tubuli prossimali attraverso il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT-2 responsabile del 90% del riassorbimento (nel segmento S1-S2) e attraverso il co-trasportatore SGLT-1 responsabile di circa il 10% del riassorbimento (nel segmento S3). Nel diabete mellito tipo 2, il SGLT-2 è maggiormente espresso e il riassorbimento del glucosio è aumentato come meccanismo di compenso per consentire un risparmio di glucosio e quindi un risparmio energetico. Il meccanismo d'azione degli SGLT-2 inibitori è quello di garantire, con un meccanismo insulinino-indipendente, la riduzione del riassorbimento renale di glucosio in soggetti con scarso compenso glicemico <sup>2</sup>.

Dopo tre mesi, il paziente torna al controllo presentando un miglioramento del compenso glicemico e perdita di peso. Sicuramente, ha anche iniziato a modificare lo stile di vita e la compliance dietetica. Alla visita presenta un peso di kg 101, BMI di 31,9, circonferenza vita 108 cm, Hb glicosilata di 7,1%, con glicemia basale di 143 mg/dl e post prandiale di 152 mg/dl. La trigliceridemia è di 178 mg/dl, quindi in decremento. Il valore dell'albuminuria è di 22 mg/24 ore e la creatininemia di 0,76 mg/dl. Il valore della pressione arteriosa alla misurazione in ambulatorio è di 140/80 e comunque il paziente riferisce rilevazioni costantemente più basse. Come è atteso è presente glicosuria. Il paziente ha riferito un aumento significativo della frequenza delle minzioni soprattutto nelle ore del mattino per le prime tre settimane, poi diminuita e comunque non tale da dover interrompere il trattamento; non ha presentato infezioni genitali, che a volte possono essere un effetto collaterale all'assunzione delle glicozine: pertanto si decide di proseguire con la terapia attuale, che ha dato beneficio.

## Conclusioni

A nostro avviso l'introduzione di un SGLT2 inibitore (dapaglifozin) ha avuto effetto positivo sia sul miglioramento del compenso glicometabolico, ma anche per gli effetti extraglicemici. In particolare la riduzione del peso corporeo e della circonferenza vita, quindi riduzione del grasso viscerale, indotta in parte dal farmaco oltre che dal trattamento dietetico, la riduzione, pur modesta ma costante, dei valori pressori, soprattutto sistolici, ha verosimilmente anche un effetto benefico sulla riduzione della trigliceridemia.

È certamente opportuno, per questa nuova classe di farmaci, tipizzare il paziente, escludendo soggetti per cui esiste la possibilità di un deficit insulinico.

In particolar modo il soggetto che può beneficiare del trattamento è un paziente diabetico tipo 2 di recente insorgenza o anche già noto (in quanto è dimostrata l'efficacia di dapaglifozin indipendentemente dalla durata di malattia), non compensato, in terapia con metformina o anche in trattamento con metformina e/o insulina, con o senza microalbuminuria e con conservata funzionalità renale (GFR < 60 ml/min), iperteso, sovrappeso o obeso, con obesità viscerale in cui è auspicabile un buon controllo pressorio e un calo ponderale.

Gli SGLT2 inibitori sono quindi da considerare un'importante opzione terapeutica, oltre ai già noti e utilizzati farmaci incretinici, nel paziente affetto diabete tipo 2 con le caratteristiche sopracitate e come aggiunta al trattamento con metformina, considerando anche la dimostrata durata nel tempo ("durability") dell'effetto per quanto riguarda il calo ponderale e il controllo glicometabolico negli studi di confronto con altri farmaci e in modo particolare con sulfanilurea<sup>2,3</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. *Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema*. Hypertension 2009;54:516-23.
- <sup>2</sup> Nauck MA. *Update on developments with SGLT2inhibitors in management of type 2 diabetes*. Drug design, Development and Therapy 2014;8:1335-80.
- <sup>3</sup> Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapaglifozin versus glipizide as add-on therapy in patient with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. Diabetes Care 2011;34:2015-22.