

L'uso del Dapaglifozin in una Paziente con Diabete Mellito tipo 2 Improvvisamente di difficile Compenso

Descrizione

Antonella è una giovane donna di 43 anni, coniugata con due figli, alla quale è stato diagnosticato il diabete mellito tipo 2 (DMT2) circa 8 anni fa. Fino a oggi il suo diabete è sempre stato ben compensato, assumendo regolarmente e con molta attenzione la sua terapia, che negli anni è cambiata. Racconta infatti, in maniera un po' confusa, di aver assunto inizialmente metformina, poi l'associazione sitagliptin e metformina da sola e poi insieme alla glimepiride a dosaggio di 3 mg, successivamente liraglutide 1,8 mg più pioglitazone e metformina, sino alla terapia insulinica basal-bolus, iniziata a dicembre 2014 per un improvviso e inspiegabile, a suo dire, scompenso glicemico.

È proprio in questa fase di scompenso glicemico che, verso marzo 2015, Antonella giunge alla mia osservazione accompagnata dal marito allarmato per lo stato di salute della moglie che era peggiorato così improvvisamente e che, nonostante la complessa terapia insulinica, non migliorava.

Antonella precisa da subito la sua scrupolosa aderenza alla terapia e alla dieta, sottolineando con orgoglio lo sforzo che in passato aveva fatto, al momento della diagnosi della sua malattia, per dimagrire circa 20 kg; risultato che ora vede minacciato dall'aumento di peso che lei imputa alla terapia insulinica oltre a un senso di gonfiore e malessere generale.

Antonella appare mortificata e frustrata per l'impatto negativo che la terapia insulinica e l'automonitoraggio glicemico stanno avendo sulla sua vita lavorativa, essendo una commerciante e dovendo avere, per questo, relazioni frequenti con il pubblico senza parimenti riuscire a ottenere dei risultati glicemici ottimali che le consentano di recuperare quello stato di benessere che lei considera ormai perso.

All'anamnesi familiare il padre è deceduto all'età di 51 anni per incidente stradale, mentre la madre ha riscontrato il diabete mellito tipo 2 solo di recente, all'età di 67 anni ed è in buon controllo con la terapia orale.

All'anamnesi patologica remota Antonella riferisce di essere ipertesa e un po' tachicardica dalla stessa epoca del diabete e di assumere per questo nebivololo 5 mg/die; ha inoltre una diagnosi di ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto da epoca non ben precisata in buon controllo con L-tiroxina 125 mcg/die.

Il compenso glicemico, dopo un esordio di malattia nel 2007 con emoglobina glicosilata di 10% (la paziente pesava all'epoca circa 97 kg), è sempre stato buono sino a dicembre 2014, quando tutto improvvisamente cambia senza una causa evidente e Antonella è costretta quindi, suo malgrado, a iniziare la terapia insulinica, che riferisce essere la seguente: aspart 10 UI a colazione, 15 UI a pranzo, 15 UI a cena; glargine 30 UI ore 22.30; metformina unidie 1000: 1 cpr dopo cena.

Stefania Anna Fontanarosa

Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia, ASL Lecce Distretto Campi Salentina, Consigliere Regionale AMD Puglia

Parole chiave

**Diabete Mellito tipo 2
Compenso glicemico**

Indirizzo per la corrispondenza

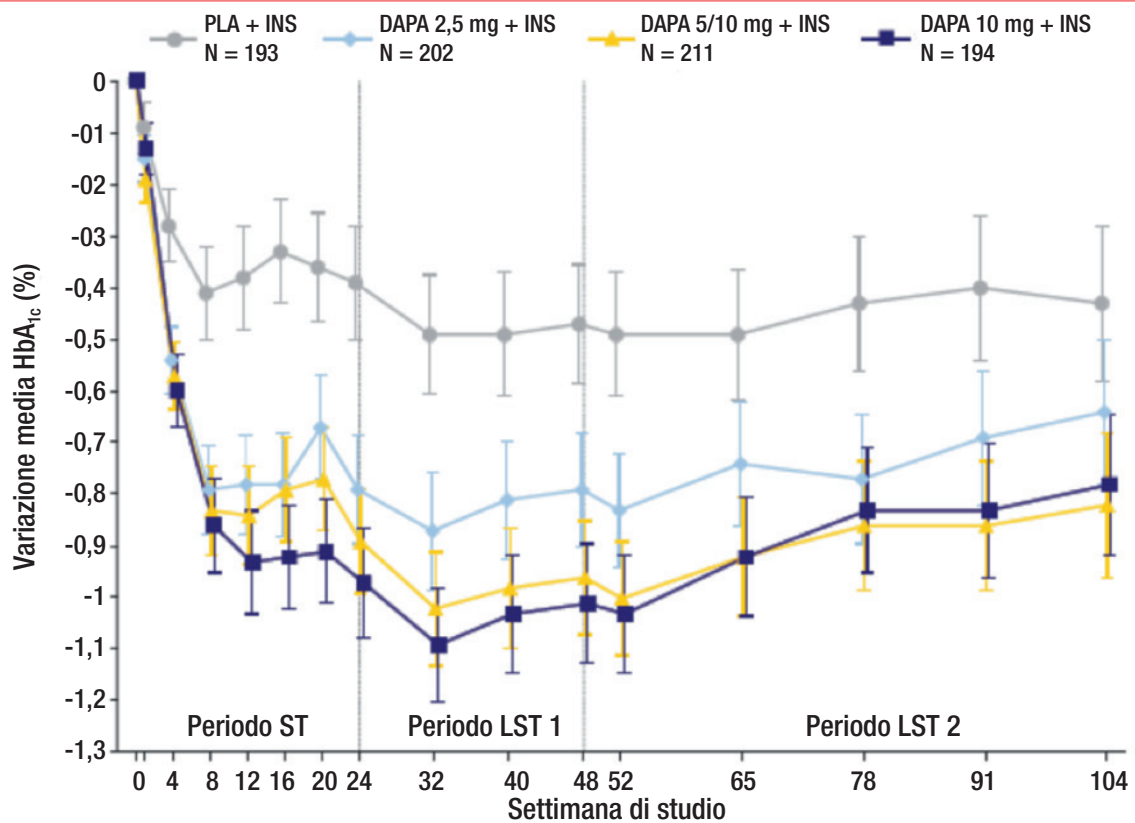
STEFANIA ANNA FONTANAROSA
stefaniafontanarosa@teletu.it

Gli esami ematochimici, che mi porta in visione al momento della visita a marzo 2015, risalgono a dicembre 2014 e mostrano un evidente scompenso glicemico con una HbA_{1c} pari a 9,3%; una buona funzionalità renale [creatinina 0,7 mg/dl eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) 108 ml/min), un LDL non a target pari a 125 mg/dl e un'anemia sideropenica (ferritina 5 mcg/L, sideremia 27 mcg/dl, Hb 11,7), per la quale ha assunto una terapia marziale prescritta dal suo MMG. Nonostante la terapia insulinica, il profilo glicemico eseguito a domicilio dalla paziente non è dei migliori e rivela una variabilità glicemica notevole con iperglicemie sopra i 200 e ipoglicemie inferiori a 70-60 mg sia a digiuno che 2 ore dopo i pasti, definita per questo dalla paziente come "glicemia ballerina".

All'esame obiettivo si osservano: peso 74 kg, altezza 159 cm, circonferenza vita 105 cm, indice di massa corporea (BMI) 29 kg/m², pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD)

120/80 mmHg; FC 72 bpm ritmica; assenza di soffi carotidei, polsi periferici normosfigmici.

Per escludere errori di somministrazione della terapia insulinica indago sulla sede e sulla modalità di somministrazione dell'insulina e scopro che gli aghi usati dalla paziente sono di 8 mm e che la tecnica usata non è adeguata alla dimensione degli aghi. Quindi le prescribo gli aghi da 4 mm, la simvastatina 20 mg, le modifico un po' la terapia insulinica sulla base del profilo glicemico esibito riducendo a 26 le unità di glargine e a 8 UI, 15 UI e 12 UI quelle di aspart, riservandomi ulteriori modifiche terapeutiche dopo la visione degli esami da me prescritti che avevano il fine di rispondere alla domanda pressante della paziente del perché le stesse succedendo tutto questo. Richiedo quindi il dosaggio degli Ab anti GAD, Ab anti transglutaminasi, emoglobina glicosilata, emocromo, esame urine, glicemia e c-peptide.



DAPA: dapaglifozin; INS: insulina; OAD: oral antidiabetic drug; PLA: placebo.

Figura 1.

Efficacia di dapaglifozin sull'HbA_{1c} nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

Tabella I. Parametri clinico-metabolici.

	Base prima della tx con dapaglifozin	3 mesi	6 mesi
Peso	74	72	73
Circonferenza vita cm	105	95	96
BMI	29	28	28
HbA _{1c}	9,3%	7,4%	7,4%
Glicemia	190 mg/dl	126	118
Pressione arteriosa mmHg	120/80	110/80	120/80
GFR ml/min	106	106	106

Trattamento

Antonella si presenta in ambulatorio con gli esami eseguiti: Hb 12,7 g/dl, glicemia 190 mg/dl; HbA_{1c} 9,2% (77 mmol/mol sec IFCC); Ab anti GAD 892 U/mL; Ab anti transglutaminasi (IgA e IgG) negativi; esame urine NDS; c peptide 0,20 ng/ml.

Il risultato degli esami svela finalmente il motivo per il quale ha perso il suo compenso glicemico improvvisamente e convalida il mio sospetto diagnostico di un diabete a patogenesi autoimmune dell'adulto non richiedente inizialmente insulina (NIRAD). Il sapere il motivo per cui sarà costretta a eseguire la terapia insulinica per sempre paradossalmente, dà sollievo ad Antonella, perché la libera da eventuali sensi di colpa di cattiva gestione della sua malattia. Rimane ancora lo sconforto però per l'aumento di peso e per la difficile gestione della terapia insulinica in base alle glicemie capillari che rimangono estremamente variabili nell'arco dell'intera giornata. Decido per questo di giocarmi la carta del dapaglifozin rammentando lo studio di Wilding et al., che ne ha dimostrato l'efficacia sul peso corporeo e sull'HbA_{1c} in aggiunta a insulina e prescrivo la seguente terapia: Glargine 26 UI ore 22,30, aspart 8 UI a colazione, 15 UI a pranzo, 12 UI a cena; dapaglifozin 10 mg a colazione; metformina unidie 1000 2 cpr dopo cena; confermo la terapia antipertensiva e ipolipidemizzante.

Raccomando alla paziente di bere 2 litri di acqua e di eseguire correttamente il monitoraggio glicemico a digiuno e due ore dopo i pasti con uno schema a scacchiera, per adeguare la terapia insulinica in maniera da raggiungere una glicemia a digiuno non superiore a 130 mg e non inferiore a 100 mg e una glicemia dopo i pasti non superiore a 140 mg e non inferiore a 90 mg. Le prescrivo, inoltre, una visita cardiologica, oculistica e un ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (TSA) come follow-up per le complicanze macro- microangiopatiche.

Risultati

Dopo tre mesi di terapia la paziente ritorna in ambulatorio felice di essere riuscita finalmente a gestire le sue glicemie e di aver perso peso nonostante non sia stata sempre attentissima alla dieta. All'esame obiettivo il peso è pari a 72,5 kg, la circonferenza vita a

95 cm, il BMI a 28 e la pressione arteriosa uguale a 110/80 mmHg. La sensazione di benessere della paziente è confermata dal miglioramento degli esami ematochimici eseguiti a maggio 2015 che rivelano: HbA_{1c} 7,4%, glicemia 126 mg/dl, creatinina 0,7 (EGFR 109 ml/min), colesterolo totale 169 mg/dl, HDL 54 mg/dl, LDL 96 mg/dl, albuminuria estemporanea 0,9 mg/dl.

Antonella riferisce inoltre, di aver dovuto eseguire dopo due mesi di terapia una terapia antibiotica per una cistite senza esser stata costretta a sospendere il dapaglifozin. Le suggerisco, per questo, di assumere periodicamente un integratore del tipo Uroxin per evitare eventuali recidive di infezioni delle vie urinarie e di bere acqua. A sei mesi dall'inizio del trattamento i dati antropometrici ed ematochimici sono confermati. La visita oculistica eseguita dalla paziente non presenta segni di retinopatia diabetica; la visita cardiologica e l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici non li ha ancora effettuati.

Conclusioni

L'aggiunta alla terapia insulinica del dapaglifozin ha permesso alla paziente di ritrovare: 1) il compenso glicemico perso in brevissimo tempo (tre mesi circa), a differenza di quanto successo fino a tre mesi prima con la sola terapia insulinica senza riscontro di ipoglicemie; 2) di ridurre le unità di insulina come numero di somministrazioni e come unità; 3) di perdere peso e 4) di riacquistare il senso di benessere perso.

La capacità del dapaglifozin di ridurre la glicemia con un meccanismo indipendente dall'insulina può risultare un ottimo alleato insieme all'insulina, come dimostrato dalla risposta clinica di Antonella, nel trattare i pazienti con diabete mellito tipo 2 a patogenesi autoimmune anche se a oggi non vi sono in letteratura dati certi in quanto gli studi sono ancora in corso.

Bibliografia di riferimento

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Diabetes Care* 2015;38:412-9.

Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.