

Dapagliflozin: Innovazione ed Efficacia Terapeutica

Caso clinico

Descrizione

Bruna 65 anni, anamnesi familiare positiva per diabete mellito tipo 2 (DM2), pensionata, affetta da DM2 dall'età di 57 anni, presenta obesità di I grado (peso 78 kg, indice di massa corporea (BMI) 33,8) e ipertensione dall'età di 45 anni (in terapia con ACE-inibitore), dopo 2 anni dalla diagnosi di DM2, in cui è stata trattata con terapia dietetica in aggiunta a metformina (2 g/die), per riscontro di valori HbA_{1c} pari a 7,6% e in assenza di complicanze di malattia e di alterazioni della funzionalità epatica e renale, veniva inserita in un protocollo sperimentale.

Trattamento

In tale protocollo veniva assegnata al trattamento con gliclazide 30 mg R.M. in aggiunta alla terapia con metformina. Il suo compenso metabolico è risultato ottimale durante il primo anno di terapia con valori di HbA_{1c} pari a 6,1%, mentre nei 2 anni successivi si è reso necessario aumentare il dosaggio della gliclazide sino all'assunzione di 90 mg R.M./die con raggiungimento e mantenimento di valori di HbA_{1c} intorno al 7% alle visite di controllo semestrali.

Al controllo eseguito a 3 anni dall'inizio del protocollo sperimentale e a 5 anni dalla diagnosi di DM2, Bruna si presenta alla visita con un valore di HbA_{1c} pari a 8,6%, glicemia a digiuno (FPG) 178 mg/dl, peso 81 kg, aumentato di 3 kg rispetto ai 6 mesi precedenti e, pertanto, sulla base dei profili glicemici che ha portato in visione si decide, come suggerito dal protocollo dello studio, di aggiungere insulina glargine alla dose di 10 UI e si consiglia rivalutazione a 3 mesi. Nel frattempo venivano indagate la funzionalità epatica, renale e pancreatica, che risultavano nei limiti della norma, e venivano eseguiti elettrocardiogramma, fundus oculi, biotesiometria ed ecocolordoppler tronchi sovraaortici, che non mostravano segni di patologia.

Dopo inizio di terapia insulinica, Bruna si presenta alla visita di controllo, con HbA_{1c} pari a 6,9%, FPG 130 mg/dl, peso 82 kg. La situazione resta stabile nei 6 mesi successivi fino al riscontro di HbA_{1c} pari a 9% e FPG 191 mg/dl che richiede di aggiungere alla terapia di base insulina aspart ai pasti principali al dosaggio di 4 UI, con stretto monitoraggio dei profili glicemici domiciliari.

Dopo rivalutazione a 3 mesi, gli esami di Bruna sono i seguenti: HbA_{1c} pari a 7,3%, FPG 152 mg/dl, peso 82,5 kg nonostante la paziente riferisca di attenersi alla terapia dietetica.

Dopo un anno dall'inizio della terapia basal-bolus in add on a gliclazide e metformina, in cui i parametri hanno mostrato lievi oscillazioni rispet-

Federica d'Angelo

*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia
INRCA Ancona*

Parole chiave

Dapagliflozin
Sulfaniluree

Rischio ipoglicemico

Indirizzo per la corrispondenza

FEDERICA D'ANGELO
fededang@hotmail.it

to al valore desiderato richiedendo aggiustamenti del dosaggio insulinico, Bruna si presenta alla visita con i seguenti valori: HbA_{1c} pari a 9%, FPG 216 mg/dl, peso 82 kg, microalbuminuria 78,10 mg/L, riferendo gonfiore addominale, astenia e sonnolenza diurna. Si decide di programmare un Day Hospital in cui venivano eseguiti esami ematochimici in aggiunta a esami strumentali mirati a ricercare possibili cause di scompenso metabolico che risultano negativi. I valori dell'assetto lipidico erano i seguenti: colesterolo totale 220 mg/dl, lipoproteine ad alta densità (HDL) 40 mg/dl, lipoproteine a bassa densità (LDL) 150 mg/dl, trigliceridi (TG) 99 mg/dl, sulla base dei quali si decide di iniziare terapia con statine considerato l'elevato rischio cardiovascolare della paziente.

A questo punto si decide di cambiare strategia terapeutica, facendo uscire la paziente dal protocollo sperimentale.

Si decide di sospendere terapia con gliclazide sostituendola con dapagliflozin 10 mg/die in add on alla terapia insulinica basal bolus (BB) come di seguito indicata: aspart 6 UI-10 UI-8 UI ai pasti principali + glargine alle ore 22 16 UI.

Risultati

Si rivaluta la paziente dopo 4 mesi la quale riferisce benessere psico-fisico e miglioramento dei profili glicemici domiciliari. Gli esami di laboratorio erano i seguenti: HbA_{1c} pari a 7,2%, FPG 154 mg/dl, peso 79 kg, microalbuminuria 5,6 mg/L, colesterolo totale 160, HDL 40, LDL 105 mg/dl. Il diario glicemico evidenziava una riduzione dei valori glicemici a digiuno e pre-prandiali che ci hanno indotto a ridurre il dosaggio insulinico come segue: aspart 4UI-6UI-6UI ai pasti principali + glargine 12 UI alle ore 22. I buoni risultati ottenuti si sono confermati tali anche nelle successive 2 visite di controllo semestrali.

Conclusioni

Il trattamento con dapagliflozin, in aggiunta a metformina e insulina schema BB, ha mostrato efficacia sul controllo glicemico associata a riduzione di peso corporeo e a riduzione del dosaggio insulinico. Pertanto nei pazienti che risultano essere insulino-resistenti, l'aggiunta di dapagliflozin consente di raggiungere il target glicemico desiderato, con la possibilità di ridurre sia il dosaggio insulinico sia il rischio ipoglicemico. A proposito di rischio ipoglicemico, l'utilizzo delle SU (sulfaniluree) si associa a un maggiore rischio cardiovascolare che risulta proprio essere legato anche alle ipoglicemie. I meccanismi di questo effetto secondario non sono ancora chiari, ma

probabilmente sono i seguenti: 1) questi farmaci si legano ai loro recettori delle beta-cellule pancreatiche (SUR1) e svolgono il loro effetto sulla secrezione di insulina attraverso l'inibizione dei canali del K + ATP-sensibili. Ma si legano anche a recettori miocardici e vascolari, svolgendo la stessa funzione sui canali K+ ATP-sensibili e interferendo con l'*ischaemic conditioning* (un meccanismo endogeno di protezione cardiaca) e probabilmente con i sistemi di conduzione. Alcune SU (come la gliclazide) si legano specificamente ai recettori pancreatici, ma altre (come la glibenclamide) si legano anche ai recettori cardiaci e questo rappresenta un pericolo; 2) l'altro intuibile meccanismo è legato all'ipoglicemia che le SU possono provocare: l'ipoglicemia può causare un allungamento del QT e ischemia cardiaca; 3) altri meccanismi possono essere l'aumentata secrezione della proinsulina intatta, l'aumentata produzione di grasso viscerale e l'aumento di peso. L'associazione SU + INS (insulina), per i motivi precedentemente descritti, può esacerbare il rischio ipoglicemico e aumentare ulteriormente il rischio cardiovascolare. Mentre l'associazione dapagliflozin + insulina tende a ridurre il rischio ipoglicemico per il meccanismo d'azione insulino-indipendente proprio degli inibitori SGLT-2. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, maggiormente rappresentati dalle infezioni genitali, non risultano frequenti e pertanto dapagliflozin risulta ben tollerato dai pazienti. In realtà nella pratica clinica l'incidenza risulta quasi sovrapponibile al placebo se si utilizzano corrette norme igieniche. Questa nuova classe di farmaci rappresenta un'arma terapeutica efficace nel trattamento del DM2 che può essere utilizzata in qualsiasi epoca di malattia con ottimi risultati in pazienti con adeguata funzionalità renale. Inoltre i pazienti sembrano mostrare un miglioramento del loro stato psicofisico probabilmente in virtù del calo ponderale, della riduzione del rischio ipoglicemico e nel caso della terapia in associazione all'insulina, della riduzione del dosaggio insulinico.

Bibliografia

- Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, et al. *Drug-induced hypoglycaemia: an update*. Drug Saf 2011;34:21-45.
- Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al.; Dapagliflozin 006 Study Group. *Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial*. Ann Intern Med 2012;156:405-15.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al.; Dapagliflozin 006 Study Group. *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.