

# L'Impatto del Dapagliflozin sui parametri della sindrome metabolica nel diabete mellito tipo 2

Piero Modina

ASL TO 4, Diabetologia, Ivrea

## Parole chiave

Peso

Assetto Lipidico

Microalbuminuria

Giuliana C., 61 anni, imprenditrice, coniugata con un figlio, è affetta da diabete mellito di tipo 2 (DMT2) da circa 3 anni (prima diagnosi all'età di 58 anni).

Anamnesi familiare positiva, madre e nonna paterna, per DMT2.

L'anamnesi patologica remota, all'atto della visita, evidenziava le seguenti problematiche: sovrappeso (indice di massa corporea, BMI, 27,5), peso 75 kg; dislipidemia mista (colesterolo totale: 240 mg/dl, C-LDL: 128 mg/dl, C-HDL: 58 mg/dl; trigliceridi, TRG: 181 mg/dl); ipertensione arteriosa ben controllata (pressione arteriosa omerale, PAO, 125/80) con ramipril 10 mg + amlodipina 10 mg); calcolosi della colecisti, ipotireosi primitiva; il valore dell'HbA<sub>1c</sub> era di 8,8%. Non erano evidenti complicanze micro- o macroangiopatiche, fatta eccezione per positività alla microalbuminuria (221 mg/l).

L'adattabilità della paziente ad attenersi allo stile di vita consono alla malattia diabetica (dieta e attività fisica) era molto precaria e i follow-up diabetologici (ogni 5-6 mesi), a volte non effettuati, essendo la stessa molto occupata per la sua attività lavorativa.

All'esordio della malattia diabetica, si impostava trattamento con metformina, a dosaggio crescente, fino a raggiungere la posologia di 850 mg × 3 die dopo i pasti, poi ridotta a 500 mg × 3 (dose massima tollerata). Dopo 9 mesi, al terzo follow-up diabetologico, vista la persistenza di compenso metabolico, non a target (HbA<sub>1c</sub> 8,5%) si aggiungeva sitagliptin 100 mg 1 cpr prima di pranzo, sospeso però dopo un mese per intolleranza gastroenterica (nausea e vomito) e sostituito con gliclazide RM 30 mg 1 cpr prima di colazione, aumentata progressivamente a 90 mg in mono-somministrazione.

A circa un anno e mezzo dall'esordio della malattia diabetica, dopo svariati tentativi terapeutici e a causa del persistente scarso controllo metabolico (HbA<sub>1c</sub> > 8,0%), si implementava la terapia con insulinizzazione basale, glargine (posologia di partenza 10 UI incrementate a 18 UI in un mese, secondo lo schema *treat to target*).

Il valore dell'HbA<sub>1c</sub> si assestava su 8,0% (da 8,8%), ma dall'introduzione della terapia insulinica la paziente, con suo profondo disappunto, mostrava un incremento ponderale di 6 kg, corrispondente a un BMI di 29,5 in 4 mesi di trattamento con analogo lento.

Si decide, quindi, di sospendere la sulfanilurea e impostare dapagliflozin 10 mg 1 cpr prima di pranzo, raccomandando alla stessa uno stile di vita idoneo, con una dieta adeguata e attività fisica regolare.

Dopo 4 mesi di trattamento con dapagliflozin, Giuliana si presentava al follow-up propositiva e molto cordiale: il peso corporeo si era ridotto da 81,00 a 74,00 kg, con BMI 27, nonostante non siano state apportate rilevanti variazioni dello stile di vita.

## Indirizzo per la corrispondenza

PIERO MODINA  
pieromodina@libero.it

L'HbA<sub>1c</sub> risultava di 7,5%; la PAO 120/80 per cui veniva deciso il dimezzamento della posologia della terapia antiipertensiva, sospendendo il ca-antagonista.

Non emergevano ulteriori variazioni ematochimiche, fatta eccezione per un netto miglioramento dei parametri lipidici (colesterolo totale: 211 mg/dl, C-LDL: 101 mg/dl, HDL: 56 mg/dl; TRG: 123 mg/dl). Si proponeva quindi alla paziente una riduzione posologica della glargine a 10 UI la sera.

Nel follow-up a sei mesi la paziente presentava un'ulteriore riduzione del peso a 71 kg, BMI 26, HbA<sub>1c</sub> 6,8%, PAOS 125/80 mmHg e si evidenziava inoltre una riduzione della microalbuminuria (72 mg/dl).

Si consigliava a Giuliana, raggiante perché era tornata in linea, di proseguire con la terapia impostata.

## Conclusioni

L'impiego del dapagliflozin ha permesso di incidere in modo significativo sulla sindrome metabolica della paziente, ottimizzando i valori di HbA<sub>1c</sub>, riducendo il peso corporeo e BMI (da 81 kg, quando si era posto trattamento con ipoglicemizzanti orali e analogo lento, a 71 kg, dopo 10 mesi di introduzione dello SGLT2, trasportatore sodio-glucosio di tipo 2).

Importante, a nostro parere, è stata anche la riduzione della posologia insulinica del 40%, che in tale paziente era stata responsabile, almeno in parte, dell'incremento ponderale dell'8%. Sono stati inoltre evidenziati valori pressori a target, pur dimezzando il dosaggio farmacologico che la paziente assumeva (effetto osmotico del dapagliflozin) e netto miglioramento dei parametri lipidici, da probabile effetto positivo sulla riduzione del peso e conseguentemente sul BMI.

Non abbiamo rilevato effetti collaterali riconducibili all'uso dello SGLT2.

Tali osservazioni trovano riscontro nel recente algoritmo ADA/EASD (*American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes*), in cui viene riportata la possibilità di utilizzo degli inibitori dell'SGLT2 in qualsiasi fase della storia del DMT2, in associazione a metformina, in monoterapia se intolleranti alla stessa, o in triplice associazione (con insulina).

L'azione dello SGLT2 è molto rapida, migliorando la funzione beta-cellulare, pertanto il suo impiego risulta estremamente effi-

cace nelle prime fasi della patologia, come secondo step in associazione alla metformina.

Tali dati clinici trovano conferma nella riduzione della glucosidemia e miglioramento dell'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), con effetti benefici sulla funzione pancreatica endocrina, esercitata dal dapagliflozin.

Importante è anche la netta riduzione della microalbuminuria osservata in tale paziente, che sembrerebbe indipendente dalla variazione di HbA<sub>1c</sub>, PAO e eGFR (stima del tasso di filtrazione glomerulare).

Dati preliminari indicano che il dapagliflozin potrebbe esercitare effetti benefici nei diabetici con nefropatia diabetica incipiente, riducendo l'ipertrofia e l'iperfiltrazione renale.

È noto e assodato che morbilità e mortalità del paziente diabetico sono associate a un aumentato rischio cardiovascolare: agire in modo efficace sui fattori che ne determinano l'insorgenza e la progressione risulta essere, quindi, di vitale importanza per ostacolare l'insorgenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche.

Dati recenti di letteratura (analisi aggregata di 9.000 pazienti con follow-up a 4 anni) indicano la sicurezza del dapagliflozin verso placebo in termini di MACE (morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke non fatali) e l'impatto di tale farmaco sul rischio cardiovascolare è attualmente oggetto di indagine nello studio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) (17.150 pazienti con DMT2 con fattori di rischio multipli a o rischio accertato di malattia coronarica, CDH), in prevenzione primaria e secondaria (terminerà nel 2018).

## Bibliografia

- Abdul-Ghani M, Defronzo RA, Norton L. *Novel Hypothesis to explain why SGLT2*. *Diabetes* 2013;62:3324-8.
- Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers*. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:590-7.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB; et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.