

caso clinico

Maggiore efficacia di Dapaglifozin rispetto a Vildagliptin in paziente affetta da DMT2 e sindrome metabolica

Giunge in ambulatorio, nel settembre 2015, per visita diabetologica di controllo, una paziente di 58 anni.

Anamnesi familiare: padre affetto da diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica. Madre affetta da diabete mellito e obesità.

Dall'età di 20 anni progressivo incremento ponderale.

All'età di 35 anni diagnosi di obesità, ipertensione arteriosa (in seguito alla seconda e ultima gravidanza).

All'età di 53 anni diagnosi di diabete mellito e dislipidemia mista: prescritti metformina 1000 mg 1 cpr × 2 e fenofibrato 145 mg 1 cpr/die.

All'età di 56 anni, nel dicembre 2013, per progressivo deterioramento del compenso glico-metabolico, si prescriveva vildagliptin 50 mg + metformina 1000 mg (in associazione pre-costituita) 1 cpr × 2. Da segnalare il netto rifiuto, da parte della paziente, a praticare GLP1RA in monosomministrazione s.c. quotidiana.

Durante il primo anno di terapia con associazione vildagliptin + metformina l'HbA_{1c} si è mantenuta dal 6,5 al 7,0%.

Negli ultimi nove mesi l'HbA_{1c} è progressivamente aumentata: aprile 2015 7,3%; settembre 2015 7,8%.

Esame obiettivo

H = 163 cm; kg = 88,5; BMI = 33,5 kg/m²; circonferenza addominale = 97 cm; pressione arteriosa (PA) = 130/80 mmHg; glicemia basale = 151 mg/dl; glicemia post-prandiale = 186 mg/dl; HbA_{1c} = 7,8%; colesterolo totale = 155 mg/dl; trigliceridi = 135 mg/dl; HDL = 58 mg/dl; LDL = 70 mg/dl; creatinina = 0,72 mg/dl; eGFR 93 ml/min/1,73 m² CKD-EPI; AST = 45 UI/L; ALT = 49 UI/L; γGT = 59 UI/L.

Terapia in atto:

- vildagliptin 50 mg + metformina 1000 mg (1 cpr × 2 dopo colazione e cena)
- telmisartan 80 mg + idroclorotiazide 25 mg (1 cpr/mattino)
- lacidipina 6 mg (1 cpr/sera)
- fenofibrato 145 mg (1 cpr/sera)

La paziente ha portato in visione una ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolordoppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 0,8 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 140 a 163 mg/dl e post-prandiali da 168 a 192 mg/dl.

Allo scopo di ottenere un miglioramento del compenso glico-metabolico,

Francesco Caraffa

Dirigente Medico, Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche della ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "Cirie", LANZO Torinese

Parole chiave

**DMT2
Dapaglifozin
Efficacia**

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO CARAFFA
fcaraffa@asito4.piemonte.it

si optava per la sostituzione di vildagliptin 50 mg × 2 con dapaglifozin 5 mg × 2, lasciando immutato il dosaggio di metformina. Abbiamo fissato un appuntamento dopo 3 mesi: alla visita la paziente dovrà esibire dosaggio della HbA_{1c}, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

Follow-up

Dopo 3 mesi (marzo 2016) la paziente presentava un decremento ponderale di 2,6 kg. BMI = 32,3 kg/m²; circonferenza addominale = 95 (-2 cm); ematochimici: glicemia basale 119 mg/dl; HbA_{1c} 7,1%; colesterolo HDL 60 mg/dl; trigliceridi 132 mg/dl; AST 31 UI/L; ALT 46 UI/L; γGT 52 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,73 m² CKD-EPI; normoalbuminuria.

Veniva quindi confermata la terapia in atto e si fissava appuntamento ambulatoriale dopo 6 mesi.

Questi i parametri glicemici ed extraglicemici riscontrati ai controlli semestrali:

- settembre 2016: calo ponderale di 2,0 kg; BMI = 31,5; circonferenza addominale = 93,5 cm (-1,5 cm); PA 130/80 mmHg; ematochimici: glicemia basale 104 mg/dl, HbA_{1c} 6,8%, colesterolo HDL 62 mg/dl; trigliceridi 130 mg/dl; AST 33 UI/L; ALT 45 UI/L; γGT 49 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,73 m² CKD-EPI; normoalbuminuria;
- marzo 2017: calo ponderale di 1,6 kg; circonferenza addominale = 91,5 cm (-2 cm); BMI = 30,9 kg/m²; PA 125/70 mmHg; ematochimici: glicemia basale 96 mg/dl, HbA_{1c} 6,4%; colesterolo HDL 62 mg/dl; trigliceridi 128 mg/dl; AST 34 UI/L; ALT 42 UI/L; γGT 46 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,13 m² CKD-EPI, normoalbuminuria.

Il passaggio da vildagliptin 50 mg × 2 a dapaglifozin 5 mg × 2 ha prodotto un calo ponderale di kg 6,2, riduzione del BMI di

2,6 kg/m²; riduzione della circonferenza addominale di 5,5 cm; riduzione pressione arteriosa sistolica di 5 mmHg e diastolica di 10 mmHg; incremento delle HDL di 4 mg/dl; riduzione dei trigliceridi di 7 mg/dl, riduzione delle AST di 11 UI/L, delle ALT di 7 UI/L ed e delle γGT di 13 UI/L; riduzione della HbA_{1c} dell'1,4% e riduzione della glicemia a digiuno di 55 mg/dl. Assenza di infezioni genitali e del tratto urinario.

Discussione

Dapaglifozin inibisce il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2 localizzato nel tubulo contorto prossimale renale, responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio.

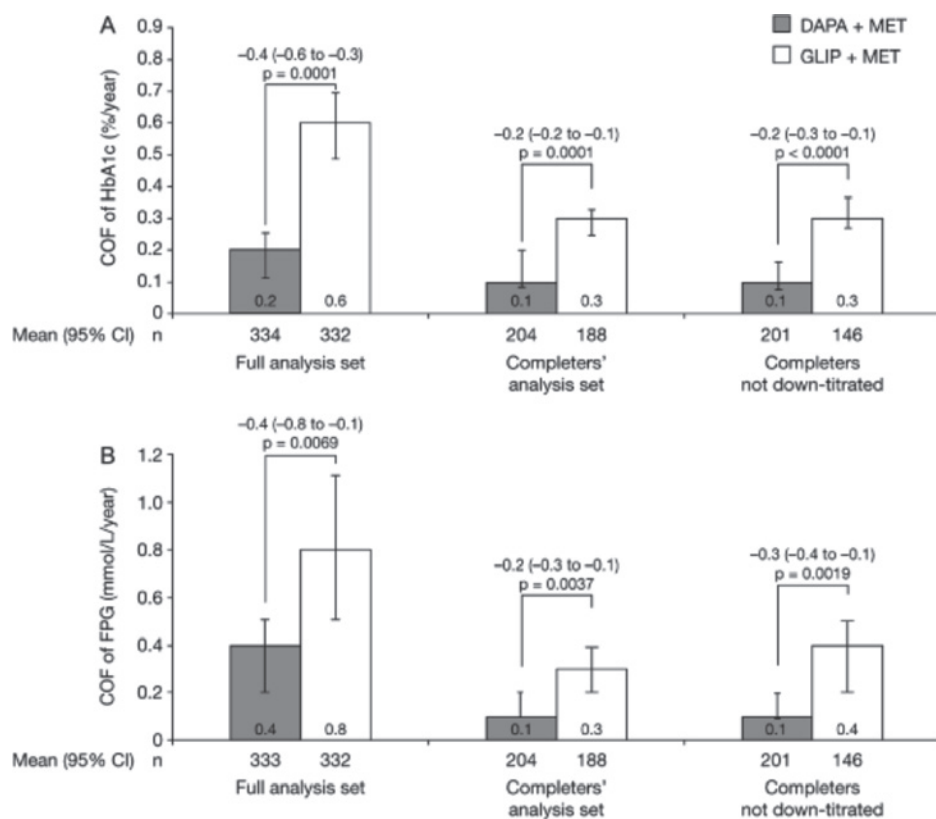
Nei soggetti diabetici il riassorbimento del glucosio, a livello renale, risulta esaltato per cui l'induzione di glicosuria porta alla normalizzazione della glicemia con conseguente riduzione della glucotossicità, dell'insulino-resistenza e della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare (il gruppo del professor Ralph De Fronzo ha dimostrato un miglioramento della funzione β-cellulare dopo sole 2 settimane di trattamento con dapaglifozin).

Numerosi studi di fase III hanno valutato sia l'efficacia che la sicurezza di dapaglifozin in una vasta gamma di pazienti con DMT2, in monoterapia o in associazione a metformina, sulfoniluree, pioglitazone, metformina e sulfoniluree, metformina e sitagliptin e a insulina (con o senza ipo-orali). In questi studi la riduzione dell'HbA_{1c} è risultata fino a -0,96%, la riduzione del peso fino a -3,2 kg, la riduzione della PAS (pressione arteriosa sistolica) fino a 3,7 mmHg. Inoltre, rispetto al braccio di confronto attivo con gliptide, le riduzioni di HbA_{1c}, peso e PAS si sono mantenute fino a 4 anni (208 settimane).

Dapaglifozin, oltre a ridurre peso corporeo e pressione arteriosa

Tabella I. Parametri clinico-metabolici al baseline e dopo 15 mesi di trattamento con dapaglifozin.

Parametri clinico metabolici	Baseline	Dopo 15 mesi	Risultati
HbA _{1c}	7,8%	6,4%	-1,4%
Glicemia basale mg/dl	151	96	-55
kg	88,5	82,3	-6,2
BMI kg/m ²	33,5	30,9	-2,6
Circonferenza addominale cm	97	91,5	-5,5
Pressione arteriosa sistolica mmHg	130	125	-5
Pressione arteriosa diastolica mmHg	80	70	-10
HDL colesterolo mg/dl	58	62	+4
Trigliceridi mg/dl	135	128	-7
AST UI/L	45	34	-11
ALT UI/L	49	42	-7
γGT	59	46	-13



CI: intervallo di confidenza; COF: coefficiente di fallimento; DAPA: dapaglifozin; GLIP: glipizide, MET: metformina.

Figura 1.
Coefficiente di fallimento di (A) HbA_{1c} e (B) glicemia basale.

sistolica, si è dimostrato capace di ridurre l'uricemia, i trigliceridi e di aumentare le HDL: tali benefici effetti sul rischio cardiovascolare (CV) globale nei pazienti con DMT2 potranno essere dimostrati, sia in prevenzione primaria che secondaria, dallo studio DECLARE-TIMI 58, che sarà pubblicato nel 2019.

Un altro SGLT2 inibitore, empaglifozin, nello studio EPA-REG OUTCOME del 2015, ha dimostrato, in pazienti con DMT2 e progressi eventi CV, rispetto al placebo, una riduzione del 14% dei 3 point-MACE, una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto una riduzione della mortalità CV del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%.

Il 19 marzo 2017, a Washington, durante il meeting annuale dell'American College of Cardiology, sono stati presentati i dati preliminari dello studio CVD REAL di prossima pubblicazione. Sono stati analizzati oltre 300.000 pazienti con DMT2 afferenti ai registri di 6 paesi (5 nazioni europee e gli USA), l'87% dei

quali non aveva una storia di malattia CV: in quelli trattati con SGLT2 inibitori si è dimostrata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 39% ed una riduzione della mortalità per tutte le cause del 51%, rispetto a quelli trattati con le altre classi di ipoglicemizzanti.

Lo studio CVD REAL può contribuire a comprendere al meglio gli effetti positivi degli SGLT2 inibitori sugli outcome CV.

Bibliografia di riferimento

Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data.* Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.

Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. *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.