

Capo-Redattori: Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Redattori: Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Barbara Pirali, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Laura Rizza, Chiara Sabbadin, Benedetta Zampetti

DIABETICI TIPO 1 TRATTATI CON SGLT-INIBITORI: GESTIONE DEL RISCHIO DI CHETO-ACIDOSI

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

La terapia insulinica intensiva resta tuttora l'unica opzione per il trattamento del diabete mellito tipo 1 (DMT1). È gravata, tuttavia, da un aumentato rischio di ipoglicemia e incremento ponderale. Una possibile strategia per ridurre i rischi della terapia insulinica migliorando il controllo glicemico nei pazienti con DMT1 potrebbe essere l'uso di inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-inibitori). Esistono due tipi di SGLT-inibitori:

- gli inibitori di SGLT-2 agiscono nel tubulo prossimale renale, determinando glicosuria e natriuresi;
- gli inibitori combinati (SGLT-1+2), oltre ad agire sul tubulo renale, inibiscono localmente il trasportatore SGLT-1 gastro-intestinale, ritardando l'assorbimento di glucosio e galattosio.

Gli SGLT-inibitori sono sempre più spesso impiegati, alcuni *off-label*, nel trattamento del DMT1. Il dapagliflozin è stato autorizzato in Europa per il trattamento di pazienti con DMT1 e BMI ≥ 27 kg/m² in terapia insulinica, con compenso glicemico inadeguato (in Italia è prescrivibile alla dose di 5 mg, ma non rimborsabile). Non mancano **studi di efficacia in adulti con DMT1 in aggiunta a insulina**:

- il **dapagliflozin** (1) ha dimostrato di ridurre l'HbA1c di 0.4% e 0.3% a 6 e 12 mesi, senza incrementare l'incidenza di ipoglicemie. Tale associazione permette di ridurre la dose totale di insulina, favorendo un moderato calo ponderale (- 3.2% e 3.5% a 6 e 12 mesi);
- anche l'**empagliflozin** (2) ha dimostrato di ridurre significativamente l'HbA1c, con efficacia maggiore per i dosaggi di 10 e 25 mg (-0.54% e -0.53%) rispetto a 2.5 mg (- 0.28%), senza incrementare le ipoglicemie, ma favorendo la riduzione delle dosi di insulina e di conseguenza del peso e della pressione arteriosa;
- il **sotagliflozin** (SGLT-1+2 inibitore) ha dimostrato efficacia simile, ma non è attualmente commercialmente disponibile in Italia.

Nonostante gli innegabili benefici della classe, si è osservato un **incremento dose-dipendente** del rischio assoluto di **cheto-acidosi diabetica** (DKA) nei pazienti con DMT1 trattati con SGLT-inibitori (1-3). Un aspetto di particolare rilevanza clinica, che può comportare un ritardo nella diagnosi e nella terapia, è la possibilità di sviluppare DKA in presenza di **valori glicemici solo lievemente elevati o nella norma** (DKA euglicemica).

Una recente *Consensus* Internazionale (4) ha affrontato in modo chiaro e pratico la gestione del rischio di DKA nei pazienti con DMT1 in trattamento con SGLT-inibitori.

FISIOPATOLOGIA DELLA DKA

Si ipotizzano diversi meccanismi attraverso i quali gli SGLT-inibitori potrebbero predisporre alla DKA:

- **riduzione della dose di insulina**, in particolare della basale, con aumento di chetogenesi e lipolisi;
- **incremento del glucagone** in risposta alla glicosuria e per stimolo diretto delle alfa-cellule pancreatiche, che favorisce chetogenesi e lipolisi;
- **riduzione della clearance renale** dei chetoni.

DIAGNOSI DELLA DKA EUGLICEMICA

- Acidosi metabolica.
- Chetonemia e chetonuria.
- Glicemia plasmatica solitamente nella norma o solo lievemente elevata (< 250 mg/dL).

PREVENZIONE E PRINCIPI DI TRATTAMENTO

La **selezione dei pazienti** è determinante nel minimizzare il rischio di DKA (tab 1).

È fondamentale **istruire i diabetici** in terapia con SGLT-inibitori **sui fattori di rischio della DKA** (tab 2), sul monitoraggio dei chetoni e sui protocolli di trattamento (ad esempio auto-sospendere prudentemente il farmaco per un giorno in caso di sintomi dubbi).



Carmela Coccaro¹ (carmelacoccaro@yahoo.it) & Marco Chianelli²

¹Libero-professionista, Roma

²UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano (RM)

Tabella 1 Principali criteri di selezione dei pazienti da candidare a SGLT-inibitori
Età > 18 anni Aderenza e capacità di monitorare e interpretare glicemie capillari e test per i chetoni Alimentazione regolare Chetoni plasmatici < 0.6 mmol/L e chetoni urinari negativi Nessuno o solo moderato consumo di alcool; nessun uso di droghe Esclusione di gravidanza in corso o in programma

Tabella 2 Fattori di rischio per DKA associata a SGLT-inibitori	
Livello di rischio	Fattori
Alto	Riduzione dell'insulina basale > 10-20% Malfunzionamento del micro-infusore Apporto di carboidrati ridotto o molto basso Eccessivo uso di alcool uso di droghe Disidratazione e vomito Malattie acute, infezioni Episodi ricorrenti di DKA Episodi di iperglicemie significative (particolarmente > 350 mg/dL)
Moderato	Riduzione dell'insulina prandiale > 10-20% Micro-infusore Esercizio fisico vigoroso o prolungato Viaggi con sovertimento dello schema insulinico abituale
Basso	BMI < 25 Apporto calorico inadeguato Moderato uso alcolico Sesso femminile

Modulazione delle dosi di insulina

Nei pazienti in terapia insulinica può essere necessario ridurre le dosi di insulina all'inizio della terapia con un SGLT-inibitore. Questo, tuttavia, può aumentare il rischio di DKA e deve essere effettuato con cautela, monitorando regolarmente la possibile insorgenza di chetosi. In pazienti in buon controllo (HbA1c < 7.5%) può essere raccomandata una riduzione di insulina del 10-20%, mentre per un controllo meno adeguato (HbA1c ≥ 7.5%) potrebbe non essere necessaria alcuna riduzione o una riduzione minima.

Monitoraggio dei chetoni e dose dell'SGLT-inibitore

Prima di intraprendere la terapia, è raccomandato il dosaggio dei chetoni plasmatici (β -idrossi-butirrato): sebbene il dosaggio laboratoristico sia il metodo più preciso, può essere sufficiente un test di auto-misurazione di chetoni plasmatici o urinari per rilevare precocemente una condizione di chetosi (β -idrossi-butirrato > 0.6 mmol/L o presenza di aceto-acetato nelle urine). Si raccomanda l'auto-misurazione del β -idrossi-butirrato capillare e, se non disponibile, dei chetoni urinari: la determinazione della chetonuria, infatti, rileva solo l'aceto-acetato e non il β -idrossi-butirrato e ha scarsa attendibilità in condizioni di disidratazione con contrazione della diuresi.

Considerando la dose-dipendenza della DKA, **si raccomanda l'avvio con il minimo dosaggio disponibile.**

In tutti i pazienti con DMT1 in terapia con SGLT-inibitori si raccomanda il monitoraggio dei chetoni, in particolare in presenza di sintomatologia suggestiva per DKA come malessere, astenia, nausea e vomito o in una delle seguenti condizioni:

- cambiamenti nel regime alimentare e nelle dosi di insulina;
- attività fisica;
- disidratazione, infezioni, traumi, interventi chirurgici, stress, malfunzionamento del micro-infusore.

Il farmaco va **sospeso immediatamente** in caso di:

- ricovero;
- malattia acuta;
- impossibilità di alimentarsi o idratarsi normalmente;
- esecuzione di procedure mediche (da tre giorni prima).

In presenza di sintomatologia suggestiva, sospendere la terapia e valutare la presenza di chetosi (tab 3).

Tabella 3		
Valori dei chetoni con le corrispondenti azioni da intraprendere		
β -idrossi-butilirato plasmatico	Chetoni urinari	Azioni da intraprendere
< 0.6 mmol/L (normale)	Negativi	Nessuna.
0.6-1.5 mmol/L (chetonemia)	Tracce	Ingerire 15-30 g di carboidrati rapidamente assorbibili e idratarsi (300-500 mL/h). Somministrare insulina rapida in relazione ai carboidrati ingeriti. Monitorare i chetoni ogni 3-4 ore fino a risoluzione. Monitorare frequentemente la glicemia capillare. Consultare un medico in presenza di sintomi e persistenza di chetonemia.
1.6-3 mmol/L (DKA imminente)	Moderati	Seguire le istruzioni sovra-riportate e considerare se consultare subito un medico.
> 3 mmol/L (DKA probabile)	Alti	Consultare subito un medico.

Principi di trattamento della DKA in corso di terapia con SGLT-inibitori

- Sospendere SGLT-inibitore fino a risoluzione del problema.
- Somministrare insulina e carboidrati secondo gli schemi attualmente in uso.
- Reidratazione.

CONCLUSIONI E COMMENTI

L'impiego degli SGLT-inibitori nei pazienti affetti da DMT1 è un tema sempre più attuale. Gli SGLT-inibitori possono determinare complicanze con caratteristiche mai presentate finora, come la DKA euglicemica. È particolarmente importante sapere che in questi pazienti la DKA può presentarsi anche in presenza di valori glicemici normali o di poco superiori alla norma; ignorare questo elemento potrebbe comportare ritardi nella diagnosi e terapia di questa complicanza che, da sempre, è tra le più temute. La recente *Consensus* internazionale qui presentata affronta con efficacia, attraverso un approccio clinico pratico e mirato, questo problema emergente nella pratica clinica dei diabetologi. Ci auguriamo che il nostro commento possa essere un supporto per i colleghi prescrittori e una guida per le persone con diabete in terapia con SGLT-inibitori.

BIBLIOGRAFIA

1. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2018, 41: 1938-46](#).
2. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* [2018, 41: 2560-9](#).
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. [15 May 2015](#).
4. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* [2019, 42: 1147-54](#).