

# Linagliptin nel paziente diabetico anziano fragile

Eva Palmieri

UO Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Introduzione

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano, con una prevalenza che può essere anche superiore al 20% in persone ultrasettantenni. Il paziente anziano con diabete rappresenta l'esempio paradigmatico di un modello "patient-centered approach" nella strategia terapeutica della malattia diabetica, come raccomandato in un *position statement* congiunto dell'*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (ADA/EASD) [1]. La cura degli anziani con diabete è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale: in questi pazienti, le comorbilità e le politerapie sono praticamente la regola e il rischio di interazioni e/o effetti avversi diventa consistente. In questa particolare popolazione è quindi importante identificare un obiettivo glicemico meno restrittivo, ma non è giustificato ritenere l'iperglicemia in età avanzata come una condizione quasi fisiologica. Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati tenen-

do conto dello stato funzionale, delle comorbilità, di pregressi eventi cardiovascolari, della storia e del rischio di ipoglicemia, e della presenza di complicanze microvascolari.

Sono al momento pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti con diabete in età senile e mancano studi che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti di età > 70-75 anni [2,3]. I trial clinici di intervento hanno dimostrato che sono necessari almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari del diabete (retinopatia e nefropatia). L'ipoglicemia nell'anziano fragile correla con un maggiore rischio di cadute, di complicanze cardiovascolari e di decadimento cognitivo. Il rischio di grave ipoglicemia potenzialmente fatale raddoppia nel grande anziano in terapia antidiabetica e politrattato. Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi dell'ipoglicemia è alterata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a una loro alterata percezione (*hypoglycemia unawareness*). Si ritiene che l'autocontrollo possa ridurre il rischio di gravi episodi ipoglicemici, ma sono scarse le evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizanti orali, anche se è convinzione diffusa che l'incidenza delle complicanze possa essere ridotta utilizzando i valori dell'autocontrollo glicemico per effettuare i necessari adeguamenti terapeutici.

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4)

### Indirizzo per la corrispondenza:

Eva Palmieri

e-mail: eva.palmieri@tiscali.it

Accettato: 06/09/2018 – Pubblicato online: 20/09/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

rappresentano un'opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e glinidi nei pazienti anziani, non adeguatamente controllati con sola metformina o con intolleranza o controindicazioni a metformina, per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso e il profilo di sicurezza cardiovascolare. Sono infatti caratterizzati da un basso rischio di ipoglicemia o aumento di peso, ben tollerati e non si associano a effetti collaterali gastrointestinali [4-6]. Gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati in pazienti con insufficienza renale anche grave, dopo un adeguamento della dose di tutte le molecole tranne linagliptin, che può essere utilizzato allo stesso dosaggio in tutti gli stadi di insufficienza renale. Raramente la scelta terapeutica è dettata dalla sola efficacia ipoglicemizzante, perché considerazione maggiore deve essere data ai possibili benefici sul rischio cardio-nefrovascolare, sulla qualità di vita, sulla necessità o meno di titolazione e di automonitoraggio glicemico, sul rischio d'ipoglicemia e di ospedalizzazione per complicanze.

Alla luce dei dati della letteratura e di quanto sopra descritto, per contestualizzare la teoria nella pratica clinica è stato selezionato il caso clinico di seguito descritto.

### Situazione clinica e approccio terapeutico

Nel gennaio 2017 giunge alla nostra osservazione un paziente di 82 anni, affetto da diabete mellito di tipo 2 da circa 25 anni. È un ingegnere in pensione, vive con la moglie, conduce vita sedentaria a causa di una parziale difficoltà motoria legata a instabilità, esegue regolari controlli diabetologici e delle complicanze correlate alla malattia e assume regolarmente la terapia prescritta. Da oltre 15 anni è affetto da cardiopatia ischemica cronica, soffre di ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica. Il paziente riferisce che nel mese precedente la visita, il monitoraggio pressorio e glicemico domiciliari avevano evidenziato valori superiori ai limiti raccomandati.

Alla prima visita ambulatoriale, il paziente porta in visione le seguenti analisi ematochimiche: glicemia al risveglio 198 mg/dl, emoglobina glicata (HbA1c) 70 mmol/mol, GFR stimato con EPI-CKD 37,5 ml/min, microalbuminuria negativa, colesterolo totale 153 mg/dl, colesterolo-HDL 53 mg/dl e trigliceridi 197 mg/dl.

All'esame obiettivo si rilevano i seguenti parametri: peso kg 79, altezza 180 cm, circonferenza vita 102 cm, *body mass index* (BMI) 24,3 kg/m<sup>2</sup>, pressione arteriosa 140/70 mmHg e frequenza cardiaca 64 battiti al minuto. L'esame obiettivo di torace-addome non rivela nulla di patologico, non soffi carotidei, polsi periferici presenti e validi.

I valori di glicemia capillare al risveglio sono < 150 mg/dl, quelli pre-prandiali < 200-300 mg/dl, mentre quelli misurati prima e dopo cena sono compresi tra 160 e 200 mg/dl. Non vengono riportate ipoglicemie. In realtà, dopo un attento colloquio con il paziente, emerge che durante la settimana presenta alcuni episodi ipoglicemici (i valori glicemici riportati nel diario sono compatibili con ipoglicemia e accompagnati da sintomatologia specifica), che non vengono riconosciuti come tali e che pertanto non sono adeguatamente e tempestivamente trattati. Si istruisce quindi il paziente sull'uso di un più accurato automonitoraggio glicemico domiciliare e su come riconoscere e risolvere gli eventi ipoglicemici. La terapia in corso è a base di metformina 1500 mg/die, gliclazide a lento rilascio 60 mg/die, acarbose 100 mg/die e saxagliptin 5 mg/die; da circa 2 mesi ha introdotto anche canagliflozin 100 mg/die. Il paziente assume inoltre atorvastatina 10 mg/die, pantoprazolo 20 mg/die, clopidogrel 75 mg/die, candesartan + idroclorotiazide 16/12,5 mg/die, metoprololo 100 mg/die, nitroglicerina TS 5 mg.

Si decide di modificare la terapia in atto, riducendo per il momento la dose di gliclazide a 30 mg/die, sospendendo metformina, saxagliptin e canagliflozin e introducendo linagliptin 5 mg/die.

In seguito alla modifica, si assiste a un miglioramento del compenso glicometabolico: alla visita successiva (dopo circa 3 mesi) infatti, la glicemia basale risulta 158 mg/dl e l'HbA1c 66 mmol/mol, il GFR

calcolato è 35 ml/min. Il diario della glicemia non presenta ipoglicemie ma persistono alcuni valori glicemici > 200 mg/dl nel post-prandiale. L'esame obiettivo rileva peso e BMI invariati (79 kg, BMI 24,3 kg/m<sup>2</sup>), circonferenza vita 104 cm, pressione arteriosa 140/70 mmHg e frequenza cardiaca 60 battiti al minuto. Si decide di introdurre insulina basale al mattino dopo colazione, sospendendo acarbose e gliclazide.

Nell'arco temporale di osservazione di 18 mesi il paziente non ha avuto eventi ischemici; la glicemia basale risulta 92 mg/dl, l'HbA1c 55 mmol/mol, il GFR 36,7 ml/min. All'esame obiettivo il peso è 84 kg, la pressione arteriosa 140/60 mmHg e la frequenza cardiaca 60 battiti al minuto. La dose di insulina basale raggiunta mediante titolazione è di 25 U/die, la funzione renale si è stabilizzata. Il paziente non ha più mostrato ipoglicemie severe e ciò gli ha conferito una maggiore sicurezza nella deambulazione e, conseguentemente, lo ha indotto alla pratica di una moderata attività fisica.

## Discussione

È noto che negli anziani la soglia di ipoglicemia è alterata e che la concomitante disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (*hypoglycemia unawareness*). Nell'anziano fragile, non solo l'ipoglicemia correla con un maggiore ri-

schio di cadute, di complicanze cardiovascolari e di decadimento cognitivo, ma il rischio di una grave ipoglicemia è circa due volte maggiore. La terapia del diabete nell'anziano deve quindi essere individualizzata tenendo conto dello stato funzionale, delle comorbilità, di pregressi eventi cardiovascolari, della storia e del rischio di ipoglicemia, della presenza di complicanze microvascolari e delle concomitanti terapie farmacologiche.

Sebbene i dati di letteratura circa i benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti con diabete in età senile siano scarsi, l'utilizzo clinico di linagliptin in questa tipologia di pazienti ha dimostrato efficacia nel rallentare la progressione delle complicanze e sicurezza nel ridurre gli episodi ipoglicemici. Il caso clinico descritto rispecchia questo contesto di difficile gestione.

## Conclusioni

L'introduzione di linagliptin nella terapia del paziente qui presentato conferma la nota tollerabilità di questa molecola, la sua semplicità d'uso e il suo profilo di sicurezza. I dati ottenuti sostengono come sia possibile gestire in sicurezza e in piena autonomia la terapia con linagliptin in associazione a insulina, che costituisce quindi una valida opzione terapeutica nel paziente anziano politrattato e con alto rischio cardiovascolare.

## Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim ed Eli Lilly.

La dott.ssa E. Palmieri dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

## Bibliografia

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
2. Position Statement Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Gerontologia e Geriatria: Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete mellito tipo 2. <https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2017/11/SID-SIGG-Documento-ufficiale.pdf>
3. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018. <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>
4. Barnett AH, Huisman H, Jones R et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1413-23.
5. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E et al. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged  $\geq 65$  years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 2013;8:419-30.
6. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S et al. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged  $\geq 65$  years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1078-86.