

Una paziente che non ama l'insulina

Paola Ubaldi

Istituto Baluardo, Genova

Introduzione

La terapia ipoglicemizzante negli ultimi 20 anni si è ampliata notevolmente con l'utilizzo di nuove categorie di farmaci sempre più efficaci e sicuri. La sopravvivenza dei soggetti diabetici è notevolmente aumentata, parallelamente all'invecchiamento della popolazione generale, esponendoli a un maggiore rischio di sviluppare comorbidità. Questo rappresenta una sfida per il diabetologo, che deve acquisire nozioni sempre più vaste per la gestione di una patologia complessa e multiorgano. In particolare, possono verificarsi condizioni che richiedono l'utilizzo di cortisonici ad alte dosi con conseguente scompenso metabolico. Gli inibitori del SGLT2 (trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) sono una nuova classe di farmaci per la cura del diabete di tipo 2, che bloccano il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali determinandone l'eliminazione dall'organismo con le urine. Gli inibitori del SGLT2, oltre a migliorare il compenso glicemico, riducono il pe-

so corporeo e la pressione arteriosa senza rischio di ipoglicemia.

Si riporta il caso clinico di una donna di 72 anni, affetta da diabete mellito di tipo 2 e adenocarcinoma polmonare del lobo superiore destro con metastasi cerebrali e ossee che, sottoposta a trattamenti innovativi e integrati concordati tra specialisti di diverse discipline, è tuttora vivente e libera da sintomi di malattia oncologica a 23 mesi dalla diagnosi.

Situazione clinica e approccio terapeutico

La paziente si presenta normopeso [kg 62, altezza 1,62 m, *body mass index* (BMI) 24,3], in buone condizioni generali; svolge moderata attività fisica e non fuma. È fortemente motivata nella gestione ottimale della patologia, vuole essere informata e discutere attivamente le opzioni terapeutiche che le vengono proposte. In anamnesi patologica riferisce: diabete mellito tipo 2 senza complicanze diagnosticato a 58 anni; ipercolesterolemia primitiva dall'età di 60 anni e ipertensione arteriosa dall'età di 64 anni. Riporta un episodio di disartria e riscontro di lesione ischemica cerebellare sinistra a 68 anni.

La paziente è in terapia con metformina 1 g 2 volte/die, olmesartan 20 mg 1 cpr/die e rosuvastatina 10 mg 1 cpr/die.

Nel settembre 2016 esegue visita diabetologica e porta in visione i seguenti esami: emoglobina glica-

Indirizzo per la corrispondenza:

Paola Ubaldi

e-mail: pao.uba@hotmail.it

Accettato: 03/09/2018 – Pubblicato online: 14/09/2018

© 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/

ta (HbA1c) 6,8%, colesterolo totale 192 mg/dl, HDL 65 mg/dl, trigliceridi 138 mg/dl, LDL 99 mg/dl, GFR stimato 90 ml/min. Viene confermata la terapia in atto. A ottobre 2016, per la comparsa di episodio transitorio di vertigine a risoluzione spontanea, effettua una visita neurologica. Nonostante l'assenza di segni clinici, le viene consigliata una risonanza magnetica (RM) cerebrale con riscontro di masse cerebrali di tipo metastatico e presenza di aloni di edema perilesionale. La successiva esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) total body evidenzia una neoformazione al polmone sinistro del diametro di 5 cm con lesioni ripetitive costali e linfonodali. Esegue broncoscopia con lavaggio alveolare + biopsia, con diagnosi di carcinoma non a piccole cellule del polmone (NSCLC) e viene stadiata come T4, N2, M1, *epidermal growth factor receptor* (EGFR) positivo. Non è possibile intervenire chirurgicamente, ma la paziente risulta eleggibile per la terapia di I linea con gli inibitori dell'EGFR; inizia quindi un trattamento con desametasone 8 mg/die intramuscolo e afatinib 30 mg/die per os.

Afatinib è un inibitore irreversibile delle tirosin-chinasi e i suoi bersagli molecolari sono in particolare Her-2 ed EGFR; è indicato nella terapia di I linea del NSCLC [1]. Il trattamento con afatinib è ben tollerato, ma a seguito della terapia steroidea si verifica un incremento dei valori glicemici che superano i 300 mg/dl, accompagnato da poliuria/polidipsia. Viene posta indicazione alla terapia insulinica con schema *basal-bolus* (4 somministrazioni/die), che la paziente rifiuta chiedendo di attuare un trattamento con minori iniezioni al giorno per agorafobia. Si propone quindi l'associazione di empagliflozin 5 mg + metformina HCL 1000 mg 2 volte/die + la somministrazione *bed time* di insulina glargine 300 U/ml 18 U/die. Questa proposta terapeutica è accettata dalla paziente.

Si registra un rapido miglioramento delle glicemie capillari a valori tra 180 e 200 mg/dl, con diminuzione fino alla scomparsa della poliuria e polidipsia. Si decide di aumentare progressivamente insulina glargine 300 U/ml a 28 U/die, per mantenere le glicemie a digiuno < 150 mg/dl e 2 ore dopo i pasti < 200 mg/dl. Dopo 4 settimane di terapia, la TC cerebrale di controllo rileva una diminuzione dell'edema cerebrale

che induce a ridurre desametasone a 4 mg/die. Il monitoraggio quotidiano delle glicemie capillari mostra valori compresi tra 150 e 170 mg/dl; si verifica aumento ponderale di 3 kg, la cenestesi è buona, non si hanno segni patologici.

La paziente esegue il follow-up radiologico tramite RM da dicembre 2016 a marzo 2017: in seguito a una riduzione volumetrica delle lesioni polmonari e cerebrali, si decide una diminuzione graduale di desametasone in parallelo alla riduzione progressiva del dosaggio di insulina glargine 300 U/ml. Le glicemie capillari si assestano intorno a valori di 130-150 mg/dl. Considerato il progressivo miglioramento, ad aprile 2017 si sospende desametasone. La paziente prosegue la terapia con afatinib, ipoglicemizzanti orali e insulina 14 U/die alla sera. Il monitoraggio dell'HbA1c mostra un valore di 7,2%, il GFR stimato è 95 ml/min, i restanti esami sono nella norma.

Ad agosto 2017, la paziente chiede di partire per le vacanze in montagna e di sospendere l'insulina, che detesta. Prosegue la terapia con empagliflozin 5 mg + metformina HCL 1000 mg 2 volte/die. In parallelo si consiglia di aumentare l'attività fisica quotidiana e diminuire l'apporto di zuccheri semplici.

Al successivo controllo di ottobre, la paziente presenta un quadro lesionale stabile in assenza di sintomi; i valori della glicemia capillare sono attorno a 120-160 mg/dl, HbA1c risulta 7,1% e si evidenzia un calo ponderale di 4 kg (1 kg rispetto al peso iniziale).

A gennaio 2018 si riscontra un minimo incremento della lesione cerebrale di maggiori dimensioni, in assenza di sintomatologia. Si sospende afatinib e si inizia una terapia di II linea con osimertinib 40 mg/die [2]. I restanti esami danno i seguenti risultati: HbA1c 7%, GFR stimato 90 ml/min, LDL 90 mg/dl, e l'oncologo sospende la terapia con statine.

Alla visita di giugno 2018 il quadro oncologico è stabile, persiste una buona cenestesi, il valore di HbA1c è 6,9%, LDL 110 mg/dl, peso kg 60; si decide di proseguire con la terapia in atto.

Il successivo controllo di agosto 2018 avviene tramite colloquio telefonico, in cui la paziente riferisce di essere in vacanza e stare bene, con un buon compenso glicemico e pressorio.

Discussione

Questo caso clinico esemplifica pienamente il ruolo del diabetologo, che deve essere sempre pronto a gestire il diabete nell'ambito di più complesse patologie concomitanti che possono sopraggiungere. Deve tenere conto di tutte le problematiche che possono insorgere nel tempo nei soggetti diabetici, dovendo affrontare sempre nuove sfide legate sia alla patologia, che alla complessità terapeutica, che alla salvaguardia del rapporto di fiducia medico/paziente.

L'utilizzo di cortisonici in associazione alla terapia con antagonisti dell'EGFR ha permesso di ottenere una remissione incompleta ma stabile delle lesioni neoplastiche. Gli effetti sul breve e lungo termine della terapia con desametasone, quali l'aumento della gluconeogenesi, il peggioramento dell'insulino-resistenza, la stimolazione della secrezione di aldosterone con ritenzione di sodio ed escrezione di potassio e conseguente ritenzione idrica e l'aumento di appetito, hanno portato a un netto peggioramento del compenso metabolico e a incremento del peso.

La terapia combinata con empagliflozin/metformina e insulina ha permesso un efficace controllo dei valori glicemici in questo caso complesso. La somministrazione di insulina glargine serale ha portato a un buon controllo dei valori glicemici per la sua azione graduale e costante nelle 24 ore.

La scelta di empagliflozin, oltre che per l'azione ipoglicemizzante, deriva dal suo effetto di inibizione del co-trasportatore sodio-glucosio tipo 2, ATP-dipendente. Questo ha contrastato in parte l'effetto di ri-

tenzione di sodio del cortisonico e ha aumentato l'escrezione di glucosio con le urine, riducendo quindi la glucotossicità data dall'iperglicemia e la ritenzione idrica. L'efficacia a livello renale e cardiovascolare del farmaco è stata dimostrata in numerosi studi e confermata in due metanalisi [3,4], che hanno evidenziato una riduzione della pressione sia sistolica che diastolica senza aumento della frequenza cardiaca, e diminuzione della mortalità per tutte le cause.

Empagliflozin ha mostrato una buona efficacia nel controllare l'iperglicemia e l'edema periferico secondari all'uso di corticosteroidi, una *durability* nel mantenere stabile l'equilibrio glicemico e assenza di effetti collaterali. Oltre a un buon compenso metabolico, la paziente sta presentando un periodo libero da malattia notevolmente prolungato rispetto ai dati riportati in letteratura per il NSCLC [5].

Conclusioni

Questo caso clinico esemplifica pienamente il ruolo del diabetologo che deve essere sempre pronto a gestire il diabete nell'ambito di più complesse condizioni patologiche che possono verificarsi nei pazienti. Inoltre sottolinea un ruolo terapeutico di empagliflozin nel controllare l'iperglicemia e l'edema periferico indotti dalla concomitante terapia oncologica. Sono auspicabili trial clinici randomizzati per evidenziare se l'euglicemia e/o l'utilizzo di classi particolari di farmaci ipoglicemizzanti possano avere un effetto adiuvante sull'*outcome* dei pazienti diabetici affetti da patologia oncologica.

Disclosure

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

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

Bibliografia

1. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD010383. DOI: 10.1002/14651858.CD010383.pub2.
2. Santarpia M, Liguori A, Rosell R et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017;8:109-25.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
5. Linee guida AIOM. Neoplasie polmonari 2017. http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Polmone.pdf