

# Paziente non adeguatamente controllato con terapia insulinica e ricoverato per scompenso cardiaco congestizio

Vera Frison, Alessio Filippi, Natalino Simioni

UOC Medicina Generale, Servizio di Diabetologia, AULSS 6 Euganea, PO Cittadella, Cittadella (Padova)

## Introduzione

I dati forniti dagli studi di sicurezza cardiovascolare degli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno suscitato grande interesse tra i diabetologi e non solo, dimostrando che questi farmaci riducono significativamente, rispetto al placebo, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare [1]. Lo scompenso cardiaco congestizio rappresenta la prima causa di ricovero dei pazienti con diabete di tipo 2 e la compresenza di scompenso cardiaco e diabete aggrava notevolmente la prognosi associandosi a una

sopravvivenza mediana di circa 4 anni [2]. La peculiarità del caso qui discusso risiede nell'utilizzo di empagliflozin in associazione con alte dosi di diuretico dell'ansa (furosemide) e sacubitril/valsartan, in un paziente cardiopatico, con diabete non adeguatamente controllato dalla terapia insulinica multi-iniettiva ad alte dosi e ricoverato per scompenso cardiaco congestizio.

## Situazione clinica e terapia iniziali

Il paziente di questo caso clinico è un uomo di 64 anni affetto da diabete mellito di tipo 2 dal 2010 e trattato inizialmente con metformina (2 g/die). È affetto anche da obesità, cardiopatia ischemico-dilatativa ipocinetica e vasculopatia polidistrettuale; nel 2005 è stato sottoposto a quadruplice bypass aorto-coronarico. Nel 2012, ricoverato nel reparto di Medicina generale per paralisi parcellare del terzo nervo cranico di sinistra, con lieve ptosi palpebrale (mononeuropatia), evidenza una condizione di diabete scompensato, con HbA1c pari a 12,1% (109 mmol/mol). La terapia consigliata alla dimissione comprende: metformina (2,5 g/die), insulina lispro ai pasti e insulina detemir sera-

### Indirizzo per la corrispondenza:

Vera Frison

e-mail: vera.frison@gmail.com

Accettato: 04/05/2018 – Pubblicato online: 29/08/2018

© 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/)

le, per un fabbisogno insulinico giornaliero di 64 UI. Dal 2012 al 2017, il paziente non esegue visite di controllo e non si sottopone allo screening delle complicanze del diabete.

Il 28 marzo 2017 è nuovamente ricoverato nel reparto di Medicina generale per diabete scompensato (HbA1c 13,1%); presenta ulcere infette agli arti inferiori ed edemi colonnari da scompenso cardiaco inveterato. Nei 5 anni dall'ultimo ricovero, il paziente ha avuto un incremento ponderale di 20 kg (peso alla presentazione 115 kg; pressione arteriosa 140/80 mmHg). Per quanto riguarda il trattamento ipoglicemizzante, ha seguito la terapia consigliata in precedenza, aumentando la dose di insulina del 30%, per un fabbisogno insulinico giornaliero di 81 UI. Gli accertamenti eseguiti durante il ricovero confermano la presenza di una vasculopatia carotidea bilaterale con stenosi del 40-50% della carotide interna. L'ecocardiogramma rivela la presenza di ipocinesia diffusa con ventricolo sinistro e atrio sinistro severamente dilatati e una marcata riduzione della frazione di eiezione (30%). Il paziente è quindi sottoposto a coronarografia che evidenzia una coronaropatia critica trivasale con interessamento del tronco comune e della coronaria sinistra; i bypass dell'arteria interventricolare anteriore e della circonflessa risultano pervi. L'esame del fondo oculare indica una retinopatia diabetica non proliferante lieve, con ipertono oculare. Si riscontra, inoltre, un'iniziale nefropatia diabetica con lieve microalbuminuria patologica (rapporto albumina/creatinina 42 mg/g creatinina) con funzione renale conservata (creatinemia 0,9 mg/dl; GFR 90 ml/min).

Il paziente è inizialmente posto in terapia insulinica secondo schema basal-bolus, con sospensione di metformina. I profili glicemici dei primi giorni di degenza sono caratterizzati da valori sia a digiuno sia post-prandiali > 200 mg/dl. Contemporaneamente si somministra una terapia diuretica con dosi crescenti di furosemide (fino a 120 mg) e canrenone (100 mg) per via endovenosa e, in seguito, per via orale (furosemide 300 mg e spironolattone 100 mg), ottenendo un modesto calo ponderale (2 kg in 10 giorni), la riduzione della pressione arteriosa a 100/60 mmHg e una diuresi giornaliera media pari a 2000 ml.

## Nuovo approccio terapeutico

In data 11 aprile 2017, alla terapia insulinica basal-bolus si associa empagliflozin (10 mg/die), con un iniziale lieve calo pressorio (90/60 mmHg) e ponderale (-2 kg; 111 kg). Si riduce quindi furosemide da 300 a 175 mg/die, con conseguente recupero dei valori pressori (140/80 mmHg) e stabilità del peso corporeo e della diuresi. In data 16 aprile 2017, alla terapia in atto si aggiunge la combinazione sacubitril/valsartan (24/26 mg due volte al giorno); ciò comporta una riduzione dei valori pressori (100/60 mmHg) e l'ulteriore calo del peso corporeo (-1 kg). A questo punto la dose di furosemide è ulteriormente scalata da 175 a 100 mg/die.

Alla dimissione la pressione è stabile a valori pari a 100/70 mmHg, la diuresi è attiva e il peso ha subito una riduzione complessiva di 7,5 kg rispetto alla presentazione (107,5 kg). Vengono programmati l'impianto di un pace-maker biventricolare con funzione di defibrillatore e il follow-up ambulatoriale cardiologico e diabetologico. Si consiglia inoltre la seguente terapia: insulina lispro 15 UI a colazione, 18 UI a pranzo e 18 UI a cena; insulina degludec 30 UI prima di coricarsi; empagliflozin 10 mg/die (1 compressa, ore 12); carvedilolo 25 mg/die (½ compressa, ore 8-20); acido acetilsalicilico 100 mg/die (1 compressa, ore 12); esteri etilici degli acidi grassi polinsaturi 1000 mg/die (1 compressa, ore 12); allopurinolo 300 mg/die (½ compressa, ore 16); ezetimibe/simvastatina 10/40 mg/die (1 compressa, ore 22), sacubitril/valsartan 24/26 mg/die (1 compressa, ore 8-20, per 3-4 settimane, da titolare poi al dosaggio più elevato); furosemide 100 mg/die (2 compresse ore 8 e ore 16); canrenone 100 mg/die (1 compressa, ore 16).

Alla visita diabetologia, dopo 40 giorni dalla dimissione (1 giugno 2017), si registra un calo ponderale di 1,5 kg (peso corporeo 106 kg), con miglioramento del compenso glicemico (HbA1c 9,3%, 78 mmol/mol), mentre il fabbisogno di insulina è rimasto stabile (79 UI/die). Un mese dopo, alla visita cardiologica (2 luglio 2017), il paziente ha ulteriormente perso peso (103 kg), la performance ventricolare è migliorata (frazione di eiezione 50% rispetto a 30% al momento

del ricovero) anche grazie all'impianto del pace-maker avvenuto a metà giugno 2017; il paziente ha inoltre raggiunto un buon controllo glicemico (HbA1c 6,9%, 52 mmol/mol).

Il 9 ottobre 2017, in occasione dell'ultimo controllo diabetologico, il paziente appare contento e soddisfatto della terapia e dice di sentirsi bene. Il peso come anche la glicemia e il fabbisogno insulinico (83 UI/die) sono stabili.

## Discussione

Nel caso qui descritto empagliflozin è stato utilizzato, in assenza di controindicazioni, per ottenere il miglioramento del profilo glicemico, il calo del peso corporeo e per ridurre il fabbisogno di insulina [3]. Un costante calo ponderale è stato raggiunto, anche grazie all'associazione con la terapia diuretica, mentre non vi è stata una riduzione delle dosi di insulina.

Il trattamento dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico rappresenta una sfida per il medico, non essendo disponibili linee guida basate sull'evidenza che indichino la terapia ottimale [4]. L'impiego di sacubitril/valsartan è stato recentemente approvato per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e si associa a una riduzione della mortalità rispetto a enalapril. Nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco, trattati con empagliflozin, è stata descritta una minore introduzione di terapia con diuretici dell'ansa, a conferma dell'effetto cardiorenale positivo che si ottiene con gli inibitori di SGLT2 [4].

Dopo l'introduzione di empagliflozin e successivamente di sacubitril/valsartan nel caso qui descritto, è stato osservato un progressivo calo ponderale concomitante alla buona risposta diuretica, che ha permesso di ridurre la dose di furosemide. Difficile dire se questa riduzione di dosaggio sia direttamente legata all'azione dei due farmaci associati o sia frutto del fisiologico ritorno a uno stato di compenso. Alcuni dati suggeriscono l'esistenza di un effetto additivo esercitato dagli inibitori di SGLT2 in favore di furosemide, anche se tale effetto deve essere confermato in studi adeguati [5].

## Conclusioni

La stretta collaborazione tra cardiologi e diabetologi nella gestione di questo caso clinico ha permesso di ottenere un miglioramento sia cardiologico sia metabolico, impiegando in associazione furosemide ad alto dosaggio, empagliflozin e sacubitril/valsartan. Il monitoraggio intraospedaliero ha consentito di controllare gli effetti di queste terapie ottimizzandone il dosaggio e verificandone la sicurezza. L'impiego di empagliflozin con alte dosi di diuretico dell'ansa non si è associato a deplezione di volume, anche per la graduale riduzione della dose di diuretico conseguente al ripristino del compenso cardiocircolatorio. Non sono noti altri casi che abbiano utilizzato empagliflozin in associazione con sacubitril/valsartan nel paziente diabetico con scompenso cardiaco ed è quindi da chiarire come si realizzi la sinergia dei due farmaci in questo contesto patologico.

## Disclosure

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

La dott.ssa V. Frison, e i dott. A. Filippi e N. Simioni dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

## Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:22:2117-28.
2. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):330-6.
3. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1815-23.
4. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
5. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS et al. Renal and Cardiovascular Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop Diuretics in diabetic patients with Chronic Heart Failure (RECEDE-CHF): protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial. *BMJ Open* 2017; 7:e018097.