

Paziente anziano con complessa condizione cardiovascolare concomitante

Vincenzo Cimino¹, Cristina Albrici², Angela Ida Pincelli³, Damiano Calella¹, Silvia Galliani¹, Francesca Pesenti¹, Mario Perotti³

¹Scuola di Specializzazione in Endocrinologia, Università dell'Insubria, UO di Diabetologia, Ospedale San Gerardo di Monza

²Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca

³Diabetologia, Ospedale San Gerardo di Monza

Introduzione

Il caso clinico qui esposto dimostra che un trattamento farmacologico ipoglicemizzante non adeguato del diabete di tipo 2 non protegge dall'insorgenza di complicanze soprattutto a carico del sistema cardiovascolare. Gli eventi cardiovascolari rimangono la principale causa di morte nelle persone affette da diabete. La gestione ottimale del paziente qui descritto ha richiesto una rivalutazione globale e l'introduzione di nuove terapie che sono state adeguate in base all'andamento sia del diabete sia delle complicanze a esso associate [1].

Situazione clinica e terapia iniziali

Il paziente è un uomo di 74 anni, con diabete mellito di tipo 2 diagnosticato nel 2003. Ha un'anamnesi familiare per diabete, malattia cardiovascolare e neoplasia cerebrale. È un ex-fumatore, ha un'alimentazione varia e regolare, ma non osserva alcuna raccomandazione riguardante la dieta e non svolge nessuna attività fisica. Presenta le seguenti comorbidità: ipertensione arteriosa dal 1996, dislipidemia in scarso controllo farmacologico dal 2000, ipertrofia prostatica dal 2003, ipoacusia bilaterale dal 2015, insufficienza renale cronica lieve dal 2017, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dal 2007, non trattata con ventilazione notturna (CPAP) per intolleranza. Nel 2009, il paziente ha avuto un infarto miocardico trattato con angioplastica coronarica e posizionamento di stent. Successivi controlli mediante TC coronarica e coronarografia hanno evidenziato la presenza di stenosi dell'arteria discendente anteriore e della coronaria destra (pre-stent) ed è quindi stato sottoposto nuovamente ad angioplastica coronarica con duplice posizionamento di stent medica-

Indirizzo per la corrispondenza:

Vincenzo Cimino

e-mail: vincenzocimino2203@gmail.com

Accettato: 28/05/2018 – Pubblicato online: 28/08/2018

© 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/

ti. Nel 2011, un esame ecocardiografico ha rivelato acinesia del segmento basale infero-posteriore e del setto intraventricolare, con frazione di eiezione 56%. Il paziente giunge alla nostra osservazione nell'aprile 2017. È obeso (peso corporeo 115 kg; BMI 39,9 kg/m²), con scompenso glicometabolico [HbA1c 8,3% (68 mmol/mol); glicemia a digiuno 163 mg/dl; glicemia post-prandiale 201 mg/dl; colesterolo totale 263 mg/dl; colesterolo HDL 29 mg/dl; colesterolo LDL 196 mg/dl; trigliceridi 191 mg/dl]. La creatininemia è pari a 1,3 mg/dl e la clearance della creatinina a 56 ml/min (24 ore). Il paziente è in terapia per il diabete (metformina-glimepiride a colazione; metformina-repaglinide a pranzo e cena) e per le patologie concomitanti (metoprololo, dutasteride, tamsulosina, atorvastatina, acetilsalicilato di lisina, ramipril, amiloride).

Nuovo approccio terapeutico

I parametri ematochimici mostrano chiaramente che le terapie in atto non sono adeguate e/o che l'aderenza alla terapia è scarsa. In considerazione anche delle importanti comorbidità, è evidente la necessità di un cambiamento drastico del trattamento farmacologico. Si decide pertanto di interrompere la terapia antidiabetica in atto e di passare a un agonista recettoriale del *glucagon-like peptide 1* (GLP1) in associazione a metformina (2 g/die, a lento rilascio). Tra gli agonisti GLP1 disponibili viene scelto dulaglutide (1,5 mg/settimana, per via sottocutanea) perché il paziente rifiuta liraglutide che richiede un'iniezione sottocutanea giornaliera; dulaglutide e liraglutide sono associati a un calo del peso corporeo e i dati attualmente disponibili suggeriscono un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare [2-6]. Gli viene anche prescritto un supplemento di vitamina D e, in attesa che la glicemia si normalizzi, non si intensifica la terapia ipolipemizzante. Il paziente è inoltre inserito in un programma riabilitativo motorio. Infine, viene fatta richiesta di esami strumentali (ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, fundus oculi, ecografia addo-

minale completa) per un'approfondita valutazione delle complicanze.

Nel luglio 2017, a 3 mesi dall'avvio del nuovo trattamento ipoglicemizzante, il paziente mostra un netto miglioramento di vari parametri: il peso corporeo è diminuito drasticamente (98 kg, -17 kg rispetto alla presentazione) e l'HbA1c è pari a 7,2% (55 mmol/mol). L'aderenza alla dieta raccomandata è migliorata perché il paziente è seguito anche sul fronte della nutrizione e riceve supporto psicologico con ottimi risultati.

Nel settembre 2017, il paziente è colpito da un altro infarto miocardico (recidiva di STEMI inferiore) ed è sottoposto a due altri interventi di angioplastica coronarica con buon risultato angiografico finale. Durante la degenza riceve una terapia insulinica basal-bolus (degludec-lispro) per il diabete. In considerazione del buon mantenimento della funzione renale, alla terapia insulinica si aggiunge l'inibitore del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) empagliflozin (10 mg/die). Il decorso ospedaliero è ottimale e il paziente è dimesso con la seguente terapia antidiabetica: insulina lispro (6 UI) ed empagliflozin (10 mg) a colazione; insulina lispro (10 UI) e metformina a lento rilascio (2 g) a pranzo; insulina lispro (8 UI) a cena; insulina degludec (22 UI) prima di coricarsi. Alla luce della fragilità e criticità del paziente, si effettua il monitoraggio mediante diario glicemico a cadenza settimanale e poi mensile: la dose di entrambi gli analoghi dell'insulina viene progressivamente ridotta; si controlla regolarmente anche la funzionalità renale. La **Figura 1** mostra come è variato l'andamento glicemico nel post-acute e post-ricovero dopo l'introduzione di glicosurico mettendo in luce sia l'andamento della glicemia a digiuno sia quello post-prandiale con il raggiungimento di valori ottimali via via nel tempo. La **Figura 2** mostra come sono state modificate le unità di insulina in relazione ai valori glicemici raccolti dal paziente a domicilio fino alla sospensione del trattamento insulinico rapido; durante questo periodo il paziente era in trattamento associato allo schema basal-bolus con glicosurico e metformina a lento rilascio a dosaggio massimale.

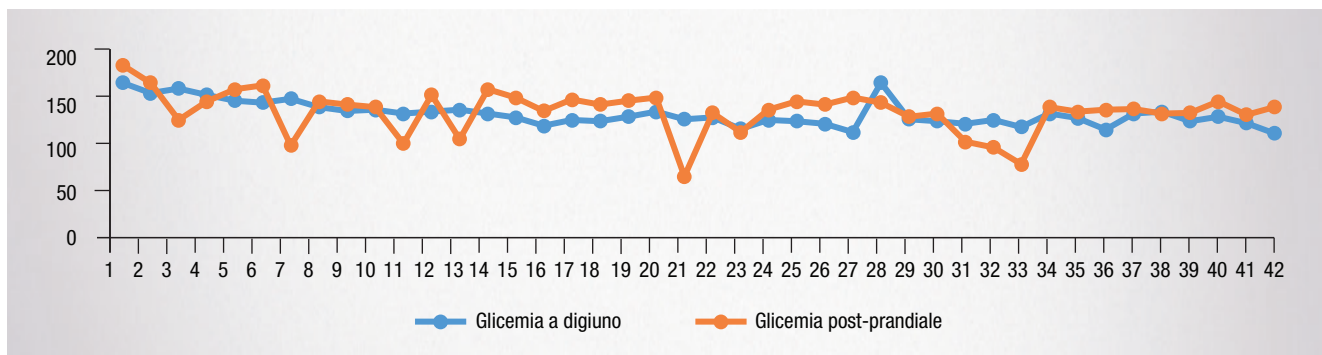


Figura 1. Valori delle glicemie a digiuno e post-prandiali.

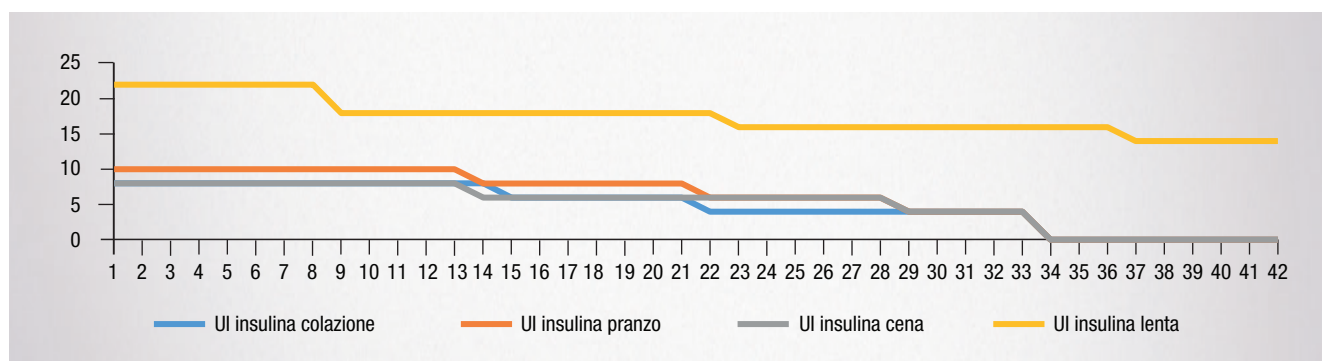


Figura 2. Variazioni delle UI di insulina post-ricovero.

Nel novembre 2017, una nuova valutazione del metabolismo glucidico e della funzionalità renale indica che il paziente ha raggiunto un controllo glicemico ottimale con valori di HbA1c di 5,9%; inoltre, il quadro cardiologico si è stabilizzato e il paziente aderisce alle raccomandazioni sullo stile di vita e partecipa regolarmente ai gruppi di cammino. Per tutte queste ragioni si decide di proseguire la terapia antidiabetica con empagliflozin (10 mg/die) e insulina degludec (16 UI). Una visita di controllo nel gennaio 2018 conferma l'ottimo andamento dei parametri glicometabolici [peso 96 kg; BMI 33,2 kg/m²; HbA1c 6,3% (45 mmol/mol); glicemia a digiuno 105 mg/dl; glicemia post-prandiale 96 mg/dl; creatinemia 1,08 mg/dl; clearance creatinina (24 ore) 80 ml/min; colesterolo totale 116 mg/dl; colesterolo HDL 34 mg/dl; colesterolo LDL 54 mg/dl; trigliceridi 141 mg/dl; vitamina D 38 ng/ml]. Verso la fine di marzo 2018 il paziente cade accidentalmente e successivamente compaiono cefa-

lea, astenia e vertigini. Qualche giorno dopo, per la persistenza della sintomatologia, si reca al Pronto Soccorso dove è sottoposto a TC dell'encefalo che riscontra un ematoma sottodurale cronico sinistro con uno spessore di circa 3 cm. Dopo un consulto tra il neurochirurgo e il cardiologo, la doppia terapia antiaggregante è sospesa e il paziente – sveglio, orientato e collaborante – è ricoverato nel reparto di Medicina d'Urgenza. Durante la degenza, considerato il buon controllo glicemico, viene mantenuto il trattamento con empagliflozin. Il 13 aprile 2018, per l'andamento fluttuante del quadro cognitivo (il paziente è, a tratti, disorientato), il peggioramento della motilità e la comparsa di afasia transitoria, si esegue nuovamente una TC dell'encefalo che rivela un lieve peggioramento dell'ematoma; il paziente è quindi sottoposto a intervento chirurgico di evacuazione dell'ematoma, in regime di urgenza. Due giorni dopo l'intervento, per la comparsa di iperpiressia e di un rialzo degli indici di flogosi si sospetta un'in-

fezione delle vie urinarie associata al trattamento antidiabetico, sospetto che non è tuttavia confermato da urino- ed emocolture. Il 16 aprile 2018, un nuovo esame TC mostra un soddisfacente esito chirurgico per cui, in considerazione dell'elevato rischio di re-stenosi degli stent coronarici, si riprende la terapia antiaggregante con acetilsalicilato di lisina. Il quadro neurologico e motorio migliora progressivamente.

Nel maggio 2018, un controllo diabetologico presso la struttura che ospita il paziente per la riabilitazione neuromotoria evidenzia un buon compenso glicemico e il mantenimento della funzione renale [peso 92 kg; BMI 31,8 kg/m²; HbA1c 6,0% (42 mmol/mol); glicemia a digiuno 116 mg/dl; glicemia post-prandiale 112 mg/dl; creatininemia 1,08 mg/dl; clearance creatinina (24 ore) 80 ml/min].

Discussione

La relazione tra diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari è una realtà complessa e ben documentata in letteratura. Lo stile di vita è fondamentale: pensare che un farmaco possa sostituire una vita sana e una dieta bilanciata è un grave errore che può avere pesanti conseguenze. Il livello di glicemia deve rimanere stabile nell'arco della giornata e, per la salute del cuore in particolare, è importante che non si verifichino elevati picchi glicemici. È inoltre molto importante sottolineare la relazione causale esistente tra il diabete e l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Spesso i disturbi cardiaci sono i primi a essere diagnosticati pur essendo, di fatto, la conseguenza di un diabete latente o non diagnosticato. Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e morbilità nei pazienti diabetici e i dati indicano che i soggetti italiani affetti da diabete hanno un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non affetta [7]. Nonostante la solidità delle evidenze, nella pratica clinica continua a prevalere una certa riluttanza ad adottare farmaci ipoglicemizzanti con un profilo di sicurezza cardiovascolare favorevole e a personalizzare la terapia nei soggetti con comorbilità com-

plesse. Il soggetto qui descritto è il tipico esempio di paziente diabetico a elevato rischio cardiovascolare, che richiede molta attenzione e una terapia individualizzata che tenga conto della condizione vascolare. In quest'ottica, il paziente ha interrotto il trattamento con la sulfonilurea ed è passato a un agonista del recettore GLP1. Il trattamento con quest'ultimo, pur associandosi a un buon controllo glicemico e a un drastico calo ponderale, non è riuscito a prevenire un grave evento cardiovascolare (infarto miocardico acuto, ostruzione coronarica, trombizzazione di uno degli stent), il secondo per questo paziente. Tale fallimento è probabilmente una conseguenza del breve periodo di trattamento con analogo di GLP1 e del prolungato stato di scompenso glicometabolico che ha caratterizzato il paziente prima dell'introduzione del trattamento personalizzato. Infine, sulla base dei risultati emersi dallo studio EMPA-REG OUTCOME, che hanno dimostrato che empagliflozin è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità in pazienti con diabete di tipo 2 e arteriopatia periferica, il paziente ha iniziato un nuovo trattamento ipoglicemizzante con empagliflozin [8-10], il quale ha assicurato un controllo glicemico ottimale anche durante l'ospedalizzazione e la riabilitazione neuromotoria a seguito di un ematoma sottodurale cronico. Da notare che l'utilizzo dell'inibitore di SGLT2 è stato ben tollerato e che non sono emersi particolari eventi avversi legati al trattamento, nonostante le numerose fasi di criticità affrontate dal paziente come l'ospedalizzazione e l'intervento chirurgico per rimuovere l'ematoma.

Conclusioni

Nel caso qui presentato c'era una necessità urgente di proporre un'opzione terapeutica che migliorasse gli esiti cardiovascolari nel soggetto. Il controllo glicometabolico con le nuove terapie è stato ineccepibile, anche se non è stato possibile arrestare le conseguenze delle complicanze. A un anno dalla presa in carico, il paziente continua a presentare un buon

compenso glicometabolico e i controlli cardiologici mostrano una graduale ripresa della funzione cardiaca con una frazione di eiezione in miglioramento. Ci si augura che in un futuro non lontano possano cambiare i criteri di rimborsabilità della terapia

Disclosure

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

I dott. V. Cimino, C. Albrici, A.I. Pincelli, D. Calella, S. Galliani, F. Pesenti e M. Perotti dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. *Endocr Prat* 2018 Jan;24(1):91-120.
2. Umpierrez GE, Pantalone KM, Kwan AY et al. Relationship between weight change and glycaemic control in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide treatment. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(6):615-22.
3. Edwards KL, Minze MG. Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. *Care Evid* 2015;10:11-21.
4. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular pharmacologia del diabete di tipo 2 e che empagliflozin possa essere associato ad altre molecole come ad esempio gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4i), di cui il paziente potrebbe di sicuro beneficiare.
5. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther* 2015 Mar 30;9:1867-75.
6. Nauck MA, Tornøe K, Rasmussen S et al. Cardiovascular outcomes in patients who experienced a myocardial infarction while treated with liraglutide versus placebo in the LEADER trial. *Diab Vasc Dis Res* 2018 Jun 1:1479164118783935.
7. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
8. 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.
9. Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia* 2018;61(8):1712-23. doi: 10.1007/s00125-018-4644-9
10. Custodio JS Jr, Duraes AR, Abreu M et al. SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts. *Heart Fail Rev* 2018;23(3):409-18.