

# Ulcera plantare complicata in paziente diabetico con plurime comorbidità

**Luca Monge**

*S.S.D. Gestione Complicanze del Diabete - Piede Diabetico dell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino*

## Introduzione

In Italia ci sono circa 300.000 pazienti con piede diabetico, sindrome caratterizzata da un'intrinseca fragilità del paziente e che comporta un complesso approccio terapeutico medico e chirurgico [1]. Le lesioni, spesso croniche, se guariscono hanno un elevato rischio di recidiva e sono associate a un alto rischio di amputazione. Il paziente con piede diabetico è più frequentemente affetto da comorbidità, non solo per le complicanze micro-angiopatiche del diabete mellito ma anche per la frequente concomitanza della patologia cardiovascolare. La presenza di un'ulcera in un diabetico è considerata fattore di rischio indipendente a 10 anni per mortalità cardiovascolare [2], e l'aspettativa di vita di questi pazienti è inferiore a quella delle comuni neoplasie.

## Situazione clinica

Si riporta il caso clinico di un paziente maschio di 63 anni, con familiarità per diabete mellito (padre, zii e nonna materna). Il soggetto è obeso, iperteso, non fuma e non beve. Presenta una gammopatia monoclonale IgG lambda di incerto significato (MGUS). Affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) diagnosticato nel 2000. Per diversi anni non è stato seguito da alcun Servizio di Diabetologia e riferisce di essersi curato in modo discontinuo con metformina (sino a 2 g/die) senza verifiche dell'emoglobina glicata (HbA1c). Nel 2009, a causa di disturbi del visus, esegue una fluorangiografia che evidenzia una retinopatia diabetica essudativa. Nel 2010 viene diagnosticata una neuroartropatia diabetica al piede sinistro che esita in una deformità con appoggio plantigrado (seguito in altro Centro per la cura del Piede Diabetico). Nel 2011 sviluppa un'ulcera plantare neuropatica al IV raggio del piede sinistro. Il valore di HbA1c a dicembre 2011 è 12,4% e dopo alcuni mesi di trattamento con metformina e sulfoniluree scende a 6,4%. Nel 2012 si riscontra una insufficienza renale cronica (IRC) conseguente a nefropatia diabetica conclamata (già macroalbuminurica). In questo stesso anno il paziente è avviato al trattamento laser per

### Indirizzo per la corrispondenza:

Luca Monge

e-mail: [lmonge@cittadellasalute.to.it](mailto:lmonge@cittadellasalute.to.it)

Accettato: 29/05/2018 – Pubblicato online: 31/07/2018

© 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/)

retinopatia diabetica con emoviteo. Nell'aprile 2014 il paziente sospende metformina ma continua la terapia con sulfoniluree. Nel 2015 si manifesta una pericardite con pretamponamento cui segue pericardiocentesi. Si riscontra inoltre un blocco trifascicolare (blocco atrio-ventricolare di I grado, emi-blocco anteriore sinistro, blocco di branca destro); il valore di HbA1c è intorno a 7%.

Giunge al nostro Ambulatorio del Piede Diabetico nel settembre 2016 con un'ulcerazione plantare al IV raggio del piede sinistro successivamente infettata e ischemia su base infettiva del V dito. All'esame obiettivo si evidenziano arrossamento al dorso del piede, ulcera plantare al IV raggio con osteomielite e ischemia del V dito in evoluzione gangrenosa. Il paziente viene ricoverato con diagnosi di flemmone da *Stafilococcus aureo* (resistente a ciprofloxacina), complicato da ischemia al V dito in neuroartropatia diabetica del piede sinistro e IRC inaggravata (creatininemia 2,9 mg/dl) in nefropatia diabetica conclamata. La terapia farmacologica consiste di repaglinide 1 g a colazione e 2 g a pranzo e cena; gli esami ematochimici mostrano un valore di HbA1c di 10,4%, una glicemia a digiuno di 235 mg/dl. Il paziente riporta inoltre alcuni episodi ipoglicemici, non sempre ben avvertiti.

## Approccio terapeutico

Vengono impostati un trattamento antibiotico con teicoplanina e meropenem, una terapia iperbarica e lo sbrigliamento locale dei tessuti che portano a un rapido controllo del quadro infettivo; il quadro vascolare non rende necessari interventi angiocirurgici. Sulla base della risonanza magnetica nucleare (RMN) e su parere dello specialista ortopedico, il paziente è sottoposto ad amputazione del V dito. Dopo l'intervento chirurgico, inizia una terapia con l'inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4i) linagliptin, 5 mg alle ore 8. Il paziente è dimesso in condizioni di adeguato compenso glicemico con il solo DPP4i, di miglioramento della funzionalità renale (creatininemia 1,53 mg/dl) e senza complicanze

chirurgiche. Alla dimissione si consiglia la seguente terapia farmacologica: furosemide 25 mg, 3 cpr ore 8, 1 cpr ore 14 e 3 cpr ore 20, metolazone 10 mg ore 8, linagliptin 5 mg ore 8, acido acetilsalicilico 100 mg ore 12, sodio bicarbonato 1 cucchiaio a pranzo e cena, colecalciferolo 25.000 U la settimana, levofloxacina 500 mg ore 20. Si consiglia inoltre lo scarico continuativo mediante tutore a sinistra con soletta plantare in talismo 8°, medicazioni in regime di assistenza domiciliare integrata (ADI) e controlli presso l'Ambulatorio del Piede Diabetico.

Nonostante la terapia e lo scarico, l'ulcera neuropatica plantare al V raggio al mesopiede in sede di amputazione persiste: la lesione si presenta superficiale, con bordi adesi, fondo ancora fibrinoso e viene trattata con medicazione pluristratificata in schiuma di poliuretano contenente ioni argento.

Gli esami ematochimici del marzo 2017 evidenziano una creatininemia di 3,7 mg/dl, PCR di 2,5 mg/L e un peggioramento dello status glicemico (HbA1c 7,8% e glicemia a digiuno 143 mg/dl). Nel giugno 2017 il paziente è ricoverato in altra sede per sepsi con severa IRC (creatininemia 3,5 mg/dl). Per la presenza di scompenso glicemico si sospende la terapia con linagliptin e si introduce insulina multi-iniettiva (*basal-bolus*); viene dimesso con la seguente terapia: insulina aspart 6 UI a colazione, 10 UI a pranzo e 8 UI a cena, insulina degludec 26 UI la sera. La RMN di controllo post-dimissione del piede sinistro evidenzia alterazione di segnale dei tessuti molli nella regione dorsale dell'avampiede sul versante esterno e "qualche reazione flogistica della testa del II metatarso in rapporto a sublussazione". Obiettivamente non si riscontrano segni di flogosi attiva e non vengono poste indicazioni chirurgiche ortopediche.

Questa terapia è mantenuta fino a nuovo breve ricovero presso la nostra struttura nel gennaio 2018 per episodio sincopale in quadro di neuropatia autonoma, disidratazione con ipokaliemia severa e ulcera neuropatica infetta in piede diabetico. Alla dimissione, il paziente presenta IRC severa (stadio 4 KDIGO, eGFR 23 ml/min stimato con formula CKD-EPI, creatininemia 2,79 mg/dl, proteinuria 0,5 g/die), kalie-

mia 3,8 mmol/L e Hb 11,9 g/dl e gli viene prescritta una nuova terapia antidiabetica comprendente insulina degludec 20 UI la sera, linagliptin 5 mg a colazione, a cui si aggiunge: spironolattone 100 mg, allopurinolo 300 mg, calcio carbonato/colecalciferolo 1000 mg/880 UI 1 bustina, acido acetilsalicilico 100 mg, propranololo 40 mg  $\frac{1}{2}$  cpr  $\times$  2, furosemide 500 mg  $\frac{1}{4}$  cpr  $\times$  2, amlodipina 10 mg, pantoprazolo 20 mg e levotiroxina 25 mcg; medicazione con schiuma poliuretana con matrice colloidale, tutore SBI *motus* con suola *rocker*.

All'ultima valutazione del febbraio 2018 presso l'Ambulatorio del Piede Diabetico, il paziente presenta ottimo compenso glicemico con valori di HbA1c pari a 6,2% e senza episodi ipoglicemici; permane ulcera plantare alla V testa metatarsale. Il paziente pesa 110 kg [*body mass index* (BMI) 37], pressione arteriosa 150/90 mmHg e frequenza cardiaca di 86.

## Discussione

I DDP4i sono una classe di farmaci che presentano una grande maneggevolezza, sono molto ben tollerati e possono essere associati con sicurezza a molti altri farmaci, non solo ipoglicemizzanti. Queste caratteristiche li rendono opzioni terapeutiche importanti in pazienti con multimorbilità. Nello specifico, linagliptin ha un meccanismo di eliminazione biliare

(> 85%) che lo rende unico nella sua classe [3] e ne permette la somministrazione senza aggiustamenti posologici in pazienti con IRC [4].

Nel caso clinico riportato, il paziente presentava un'instabilità della funzionalità renale associata a eventi settici e il trattamento con linagliptin appariva la scelta terapeutica più indicata sulla base di dati pubblicati che ne dimostrano l'efficacia in pazienti con IRC (in presenza di filtrato glomerulare < 30 ml/min) [4] anche in associazione con insulina [5]. Nel nostro caso specifico, il farmaco ha semplificato la terapia del paziente che è passato da una terapia quadri-iniettiva a una terapia con sola insulina basale e linagliptin ottenendo un buon compenso glicemico. La semplificazione terapeutica ha migliorato la qualità di vita del paziente, riducendo il rischio ipoglicemico e l'intensità dell'autocontrollo glicemico capillare.

## Conclusioni

Questo caso clinico, *real life*, dimostra come linagliptin rappresenti un'opzione terapeutica efficace e sicura in un paziente fragile, con piede diabetico e insufficienza renale medio-grave di origine diabetica, corroborando i dati presenti in letteratura sull'efficacia e sulla sicurezza di questo farmaco in pazienti diabetici affetti da varie comorbilità, inclusa l'insufficienza renale.

## Disclosure

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

Il dott. L. Monge dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

## Bibliografia

1. van Acker K, Léger P, Hartemann A. Burden of diabetic foot disorders, guidelines for management and disparities in implementation in Europe: a systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:635-45.

2. Chen PY, Elmer S, Callisaya M et al. Associations of health literacy with diabetic foot outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018. doi: 10.1111/dme.13694.
3. Barnett AH. Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy. *Adv Ther.* 2011;28:447-59.
4. McGill JB, Sloan L, Newman J et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diab Care.* 2013;36:237-44.
5. McGill JB, Yki-Järvinen H, Crowe S et al. Combination of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with insulin-based regimens in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:249-57.