

Non è mai troppo tardi per cercare strade diverse dall'insu-Lina...

Alessio Filippi

UO Diabetologia di Cittadella, Cittadella (Padova)

Introduzione

Si riporta il caso di un paziente di 61 anni, con esordio precoce e lunga durata di malattia diabetica in terapia insulinica multi-iniettiva da quasi trent'anni, che ha sviluppato tutte le complicanze sia micro- che macrovascolari. Il paziente è in dialisi trisettimanale da 4 anni con un pattern glicemico caratterizzato da ipoglicemie anche severe nei giorni della seduta dialitica, nonostante la riduzione del dosaggio insulinico. A causa di queste ipoglicemie, a ottobre 2017 gli viene proposto un trattamento con linagliptin in associazione con insulina basale a basso dosaggio, sospesa a dicembre 2017. I successivi follow-up mostrano un ottimo compenso glicemico con la scomparsa degli episodi ipoglicemici.

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessio Filippi
e-mail: alessio.filippi@yahoo.it

Accettato: 30/05/2018 – Pubblicato online: 27/07/2018

© 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/

Situazione clinica iniziale

Paziente maschio di 61 anni, con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 dall'età di 24 anni [peso all'epoca 90 kg, con indice di massa corporea (BMI) 31 kg/m²], etilismo cronico ed epatite B a 20 anni (a evoluzione cirrotica), ipertensione dal 1981, familiarità per diabete da parte materna, fumatore, divorziato, senza figli.

All'esordio, data la giovane età, si indaga l'autoimmunità ad ampio spettro come possibile causa e viene escluso il diabete autoimmune (negative le ricerche per gli anticorpi anti-tiroide, anti cellule parietali dello stomaco, anti-surrene, anti-cute, anti-muscolo striato e cuore, anti-mitocondri, anti-muscolo liscio e fattori anti-nucleari).

Negli anni in cui *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dimostrava la correlazione tra sviluppo delle complicanze e cattivo compenso metabolico [1], il paziente sviluppa tutte le complicanze micro- e macroangiopatiche, nello specifico: neuropatia sensitivo-motoria mista (diabetica + esotossica) nel 1991; retinopatia proliferante nel 1995 trattata alla diagnosi con laserterapia; vasculopatia carotidea bilaterale con ostruzione del 50% nel 2000; arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI 60-70%)

che porta all'amputazione trans-metatarsale del piede sinistro nel 2004 e richiede bonifica per gangrena del II raggio del piede destro a dicembre 2016; insufficienza renale cronica (IRC) comparsa alla fine degli anni '90. Il paziente effettua terapia con eritropoietina per IRC nel 2011 e nel 2012 è ricoverato in Nefrologia per il peggioramento della nefropatia, con valori di filtrato glomerulare stimato (eGFR) <30 ml/min. Nel 2014 sviluppa una insufficienza renale terminale (ESRD) che richiede la dialisi trisettimanale. A settembre del 2017 è ricoverato in Cardiologia dove si riscontra una coronaropatia critica calcifica trivascolare ed è sottoposto ad angioplastica (PTCA) + stent sull'arteria interventricolare anteriore (IVA) del I-II tratto.

Approccio terapeutico

Alla diagnosi di diabete, il paziente è posto in terapia con antidiabetici orali (ADO) glibenclamide e poi glibenclamide + metformina. Nel 1990, per scompenso iperglicemico cronico (HbA1c >10%) passa a una terapia combinata (insulina isofano 20 U a colazione + 10 U a cena + glibenclamide e metformina 1 cp a pranzo). Dalla fine degli anni '90, per il riscontro di IRC con eGFR <50 ml/min, si sospendono gli ADO e si consiglia una terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) con insulina regolare 4 U a colazione e a pranzo + insulina aspart solubile/aspart protamino-cristallizzata 30/70 10 U a cena fino al 2012. Nel 2012 per peggioramento dell'IRC, con eGFR <30 ml/min, si tenta, senza successo, il passaggio alla terapia insulinica con analoghi dell'insulina rapida e lenta serale. Purtroppo, l'instabilità del controllo glicemico con alternanza di ipo/iperglicemie induce il paziente a tornare alla sua abituale terapia.

Dopo l'inizio della dialisi (2014), il paziente va incontro a ipoglicemie severe inavvertite specie nei giorni della dialisi nonostante la riduzione della terapia insulinica, per cui da ottobre 2017, pur in presenza di concomitante epatopatia a evoluzione cirrotica [2], si propone un cambiamento della terapia

con linagliptin 5 mg die + insulina basale (glargine 6 U alla sera) [3] nel tentativo di migliorare il controllo glicometabolico e salvaguardare la sicurezza cardiovascolare [4,5].

La terapia insulinica è sospesa a dicembre 2017 e il paziente prosegue con il solo linagliptin [6], terapia ancora in atto. I valori di HbA1c dopo l'inizio della dialisi sono sempre rimasti tra 6% e 7%, un dato che è però inficiato dalle frequenti ipoglicemie, dalla concomitante anemia e dall'aumentato turnover cellulare da eritropoietina tipici dell'ESRD [7]. Il dato si è mantenuto anche dopo il passaggio al solo linagliptin in assenza però di ipoglicemie, con bassissima variabilità glicemica e range pre/post-prandiale compreso tra 100 e 140 mg/dl. Gli ultimi due valori di HbA1c di dicembre 2017 e aprile 2018 sono rispettivamente 6,3% e 6,4%.

Il paziente è seguito regolarmente fin dagli anni '90, con visite frequenti a cadenza massima trimestrale/semestrale.

Discussione

Questo caso clinico è paradigmatico del passaggio tra il vecchio e il nuovo mondo della diabetologia, un passato fatto di tante, troppe complicanze micro- e macrovascolari, e un presente che, grazie alla ricchezza di alternative farmacologiche, si spera potrà prevenirne gran parte o quantomeno permettere gestioni terapeutiche differenti da quella insulinica anche in pazienti con pluri-complicanze.

Prima degli anni 2000 lo scenario farmacologico non prevedeva grosse alternative all'uso di metformina, sulfaniluree e insulina umana.

Il paziente descritto in questo caso, sia per la scarsa compliance che la limitata scelta farmacologica, non è mai riuscito a ottenere un controllo metabolico soddisfacente sviluppando tutte le possibili complicanze della malattia diabetica.

L'insorgenza di insufficienza renale terminale e il necessario ricorso alla terapia dialitica hanno infine aggiunto il problema dell'ipoglicemia, che in un paziente affetto da cardiopatia ischemica è associa-

ta a un aumentato rischio di mortalità [8,9]. Questo fatto, unitamente al basso fabbisogno insulinico, ci ha spinto alla ricerca di alternative farmacologiche, e la recente modifica della scheda tecnica di linagliptin, che ne ha esteso l'utilizzo fino alla nefropatia in stadio terminale, ci ha consentito di proporre dapprima la combinazione insulina basale + linagliptin e poi, dato il buon controllo glicemico ottenuto, linagliptin in monoterapia. In questo modo si è riusciti a “liberare il paziente dalla schiavitù dell'insulina” – come ha ripetuto lui stesso – dopo quasi 30 anni di terapia.

Disclosure

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

Il dott. A. Filippi dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
2. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:75-85.
3. Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*. 2013;36:3875-81.
4. Inzucchi SE, Nauck MA, Hehnke U et al. Improved glucose con-

Conclusioni

Questo caso clinico fa riflettere sulla possibilità di ottenere un adeguato controllo metabolico con linagliptin anche in pazienti con lunghissima durata di malattia, laddove ci si potrebbe aspettare un esaurimento della funzione beta-cellulare e pertanto una scarsa efficacia del farmaco. Inoltre, tale terapia si conferma non solo una valida opzione terapeutica nell'insufficienza renale terminale in alternativa alla sola terapia insulinica, ma anche molto più maneggevole, pratica e gradita agli stessi pazienti.

trol with reduced hypoglycaemic risk when linagliptin is added to basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:868-77.

5. Aroor AR, Manrique-Acevedo C, DeMarco VG. The role of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in management of cardiovascular disease in diabetes; focus on linagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:59-73.
6. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:939-46.
7. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:896-903.
8. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3.
9. Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121-7.