

Paziente anziano sovrappeso affetto da molteplici comorbidità

Sebastiano Bruno Solerte

Dipartimento di Medicina Interna, UOC di Geriatria e di Diabetologia, ASP Pavia, IDR Santa Margherita, Università degli Studi di Pavia, Pavia

Introduzione

Il caso clinico in esame riguarda un paziente anziano con diabete mellito tipo 2 da oltre 10 anni, che assume da diversi mesi una terapia antidiabetica convenzionale alla quale non risponde adeguatamente. Il paziente, in precario compenso glicemico, è obeso, iperteso e presenta microalbuminuria. È inoltre affetto da varie comorbidità.

Situazione clinica e terapia iniziali

Il paziente, un uomo di anni 72 con pregressa cardiopatia ischemica (3 stent applicati nei 10 anni precedenti), presenta ipertrofia prostatica benigna, lieve decadimento cognitivo e lieve broncopneumopatia cronica ostruttiva. Alla terapia antidiabetica il paziente associa un trattamento antipertensivo con ACE inibitori e sartani, cardioaspirina, vitamina D a lungo assorbimento, omotaurina, acido folico e

fenofibrato. La terapia antidiabetica, che non è mai stata modificata negli ultimi 6-12 mesi, comprende: metformina ad assorbimento rapido, 1000 mg a colazione e cena; acarbosio, 100 mg prima di pranzo e cena; glimepiride, 4 mg a colazione, pranzo e cena. Negli ultimi 6 mesi i parametri glicometabolici sono risultati instabili, con glicemia a digiuno compresa tra 160 e 180 mg/dl, glicemia post-prandiale compresa tra 250 e 290 mg/dl e HbA1c compresa tra 8,5 e 9,0%. La diagnosi è di diabete mellito di tipo 2, con C peptide sierico pari a 3,0 ng/ml, negatività agli anticorpi anti-GAD65 e anti-IA2 e insulina a digiuno pari a 17 μ UI/ml.

Alla prima valutazione ha un BMI di 30 kg/m² con una circonferenza vita di 111 cm. La pressione arteriosa è 150/95 mmHg e il profilo lipidico evidenzia lieve ipertrigliceridemia (colesterolo totale 197 mg/dl, colesterolo HDL 38 mg/dl e trigliceridi pari a 183 mg/dl). Tra le altre comorbidità si segnala anche decadimento cognitivo lieve, con un punteggio al *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) pari a 24,7, e ateromasia carotidea con ostruzione bilaterale del 45%, senza alterazioni emodinamiche del flusso. Sono presenti inoltre microalbuminuria (87,7 mg/g di creatinina) e un filtrato glomerulare di 68 ml/min, oltre a una ipovitaminosi D medio-grave [(25(OH) vitamina D 12 ng/ml].

Nuovo approccio terapeutico

Di fronte al quadro complessivo e all'evidente necessità di intervenire su più componenti cliniche e biou-

Indirizzo per la corrispondenza:

Sebastiano Bruno Solerte
e-mail: bruno.solerte@unipv.it

Accettato: 18/06/2018 – Pubblicato online: 26/07/2018

© 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/

morali, si decide di intensificare il trattamento del diabete per gestire in modo più efficace la malattia. A tale scopo si modifica in modo sostanziale la strategia utilizzando una terapia ipoglicemizzante patogenetica, in grado di intervenire su molteplici fattori, assicurando un buon controllo glicemico e protezione cardiovascolare e renale. La scelta cade sugli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) [empagliflozin (10 mg/die, a colazione) in associazione a metformina a lento rilascio (750 mg/die, a colazione e cena)], che, secondo i dati della letteratura, rispondono pienamente a questi requisiti. Si sospendono glimepiride e acarbiosio. Il regime dietetico ipoglicidico/ipocalorico standard, a cui il paziente era precedentemente sottoposto, è modificato in un regime dietetico modicamente iperproteico a calorie standard di 1200, introducendo un giorno alla settimana di restrizione calorica bilanciata a 387 kcal. Sono inoltre raccomandate l'attività fisica (10.000 passi/die) e l'idratazione (almeno 1500 ml di acqua/die, oltre ai liquidi precedentemente assunti). Viene introdotta anche la vitamina D (50.000 unità monodose settimanale, per 3 mesi).

Dopo 3 mesi di trattamento la glicemia a digiuno si è stabilizzata a 110-135 mg/dl, la glicemia post-prandiale a 150-170 mg/dl e i livelli di HbA1c sono scesi a 6,9%. Parallelamente si osserva una riduzione dei valori pressori (130/80 mmHg), del peso corporeo (BMI 27 kg/m²), della circonferenza vita (104 cm), della microalbuminuria (54,4 mg/g di creatinina), dell'insulinemia (9,7 µUI/ml), nonché della trigliceridemia (139 mg/dl) con valori di colesterolo HDL pari a 42 mg/dl. Un secondo controllo clinico effettuato a 6 mesi dall'avvio del nuovo trattamento conferma la riduzione dei parametri gicometa-bolici (glicemia a digiuno 100-120 mg/dl; glicemia post-prandiale 140-160 mg/dl; HgA1c 6,4%) e della microalbuminuria (41,7 mg/g di creatinina); anche il peso corporeo e la circonferenza vita si sono ulteriormente ridotti (BMI 25,7 kg/m²; circonferenza vita 101 cm). Il filtrato glomerulare è stabile (73 ml/min). Durante l'intero periodo di osservazione non si osserva alcun incremento della chetonemia e non si riscontrano effetti collaterali.

Discussione

Questo caso clinico dimostra con estrema chiarezza che il trattamento con l'inibitore di SGLT2 empagliflozin ha migliorato significativamente tutti i parametri glicemici ed extraglicemici in un anziano con diabete di tipo 2, affetto da comorbidità e da pregresso danno d'organo cardiaco e renale. Gli effetti del trattamento si sono estesi a obiettivi extraglicemici di grande rilevanza nel diabete di tipo 2, quali l'ipertensione arteriosa, il peso corporeo, il grasso viscerale e la microalbuminuria. L'assenza di ipoglicemia, di infezioni urogenitali e di disidratazione associata al trattamento ha consentito il raggiungimento di tutti gli obiettivi previsti in massima sicurezza. Questo caso evidenzia, inoltre, come nel paziente diabetico non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali (sulfoniluree, glinidi), soprattutto se anziano, il passaggio a strategie più innovative sia spesso inutilmente ritardato.

La decisione di introdurre un inibitore di SGLT2 nella terapia di questo paziente con anamnesi di eventi coronarici acuti si è basata sulle evidenze emerse dagli studi clinici che indicano un effetto protettivo di empagliflozin sul sistema cardiovascolare e rene con ripercussioni positive su valori pressori, peso corporeo e microalbuminuria [1-3]. Empagliflozin è stato selezionato anche perché studi su diabetici anziani hanno dimostrato la buona tollerabilità di questo inibitore di SGLT2 anche in età avanzata e l'assenza, durante il trattamento, di episodi di disidratazione [4].

Nel paziente qui descritto, empagliflozin ha dimostrato di poter ridurre l'albuminuria e migliorare la funzione emodinamica renale già nel corso dei primi 6 mesi di trattamento. Questa importante osservazione è in linea con quanto emerso dallo studio EMPA-REG OUTCOME [1,2].

Il paziente ha raggiunto il target glicemico di HbA1c < 7% senza incorrere in episodi ipoglicemici e incremento del peso corporeo, due eventi avversi relativamente frequenti con gli ipoglicemizzanti orali tradizionali.

Il calo ponderale e la riduzione del grasso viscerale associati al trattamento con empagliflozin possono contribuire alla protezione cardiovascolare, in aggiun-

ta alla riduzione dei valori pressori e della microalbuminuria. Questo effetto è stato recentemente confermato, misurando ripetuti clamp iperglicemici, anche durante il trattamento con empagliflozin [5]. Anche la riduzione dell'iperinsulinismo iniziale, indotta dagli inibitori di SGLT2, potrebbe contribuire a migliorare il profilo di rischio vascolare aumentando la sensibilità all'insulina e ripristinando una normale funzionalità beta-cellulare [6,7]. D'altra parte, anche la riduzione dell'iperglicemia, e quindi della glucotossicità, può contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina e a normalizzare i livelli di insulinemia a digiuno [8].

Disclosure

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

Il dott. S.B. Solerte dichiara 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;373:2117-28.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
3. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.

Conclusioni

Empagliflozin si è dimostrato un trattamento sicuro ed efficace anche nel paziente diabetico anziano. L'azione metabolica e pleiotropica di empagliflozin nel trattamento del diabete di tipo 2 può rappresentare l'inizio di una nuova era nella terapia patogenetica del diabete e soprattutto costituire una vera e propria barriera nei confronti delle comorbilità presenti nel paziente soprattutto se anziano, contribuendo a ridurre l'impatto sullo sviluppo della fragilità e della perdita di autosufficienza in età avanzata.

4. Kambara T, Shibata R, Osanai H et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2018;Jan;18(1):108-14. Epub 2017 Sep 1.
5. Abdul-Ghani M, Al Jobori H, Daniele G et al. Inhibition of renal sodium-glucose cotransport with empagliflozin lowers fasting plasma glucose and improves β -cell function in subjects with impaired fasting glucose. *Diabetes* 2017;66(9):2495-502.
6. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:891-901.
7. Al Jobori H, Daniele G, Adams J et al. Empagliflozin treatment is associated with improved β -cell function in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):1402-7.
8. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(11):F889-900.