

Un diabete trascurato in un paziente relativamente giovane

Sandro Inchiostro

UO di Medicina Generale e Pronto Soccorso, Ospedale di Borgo Valsugana, Trento

Introduzione

Nel secondo decennio degli anni 2000, in un Paese industrializzato come l'Italia, è ancora possibile che persone relativamente giovani e con diabete di tipo 2 giungano all'osservazione del diabetologo con complicanze in atto già avanzate per aver trascurato la malattia a causa di superficialità, inadeguata informazione, mancanza di consapevolezza e rifiuto della malattia. È il caso del paziente descritto, inviato al diabetologo dall'oculista che gli aveva diagnosticato una grave retinopatia diabetica proliferante ed edema maculare bilaterale.

Situazione clinica e terapia iniziali

Il paziente, un uomo di 56 anni, ha un'anamnesi familiare positiva per diabete mellito di tipo 2 (madre), ipertensione arteriosa (padre), vasculopatia cerebrale (padre); l'anamnesi è negativa per cardiopatia ischemica, dislipidemia, tireopatia o neo-

plasia. Il paziente lavora come impiegato ed è sposato con due figli. È un ex-fumatore (20 pack-year, fino a 14 anni fa) e non consuma alcolici. Riferisce un appetito normale, digestione e alvo regolari, diuresi regolare con nicturia (2 volte), ritmo sonno-veglia conservato e peso costante. Non svolge attività motoria. All'anamnesi patologica segnala appendicectomia, asma allergico durante l'infanzia, ipertensione arteriosa nota da circa 2 anni senza monitoraggio dei valori pressori domiciliari.

Sa di essere affetto da diabete da 10-15 anni, scompensato da almeno 6 anni, con valori di HbA1c > 10%. Non ha affrontato la malattia diabetica con finalità curative, ma si è trascinato in una situazione di scompenso glicometabolico apparentemente senza una chiara giustificazione. Riferisce di soffrire da qualche anno di disfunzione erettile, che progressivamente non ha più risposto agli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Recentemente si è sottoposto a una visita oculistica per calo del visus, che ha portato alla diagnosi di grave retinopatia e maculopatia. Sono state quindi programmate la laser terapia e la terapia endovitreali presso l'Ambulatorio di Retinopatia, come pure una visita dal diabetologo. Il paziente nega, infine, disturbi ascrivibili a insufficienza cardiaca o coronarica. Dalla primavera 2016, il paziente è in terapia con insulina glargine 10 UI/die alle ore 21; assume inoltre, da tempo non precisato, metformina (1 g, 3 volte al giorno), repaglinide (1 mg, 2 volte al giorno), ramipril (5 mg/die, 1 compressa la sera).

Alla presentazione nel settembre 2016, l'esame obiet-

Indirizzo per la corrispondenza:

Sandro Inchiostro

e-mail: sandro.inchiostro@apss.tn.it

Accettato: 20/06/2018 – Pubblicato online: 25/07/2018

© 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/

tivo evidenza delle buone condizioni generali (peso corporeo 97 kg, altezza 191 cm, BMI 26,6 kg/m², circonferenza vita 101 cm). La pressione arteriosa, espressa come media delle ultime due misurazioni di tre, rilevate a distanza di 3-4 minuti l'una dall'altra, è 215/105 mmHg. Non si rileva nulla di patologico a livello del capo e collo, dell'apparato cardiorespiratorio, degli organi addominali e degli arti inferiori. È invece evidente in entrambi i piedi l'ipotrofia dei muscoli interossei, con esposizione delle teste metatarsali e ipercheratosi a livello della testa del primo e terzo metatarso, bilateralmente, più marcata sinistra. I polsi periferici sono palpabili, mentre la sensibilità al touch test e al diapason è ridotta.

Sono programmati gli esami bioumorali e strumentali necessari per un completo inquadramento diagnostico e i primi dati disponibili evidenziano grave scompenso glicemico (HbA1c 97 mmol/ml), macroproteinuria (1966 mg/die) e filtrato glomerulare pari a 74,6 ml/min (stimato con la formula CKD-EPI) corrispondenti a malattia renale cronica di grado G2A3 (filtrato in stadio 2 con macroproteinuria) [1]; gli esami rilevano inoltre una dislipidemia combinata (**Tabella 1**).

L'elettrocardiogramma indica un ritmo sinusale con una frequenza tendenzialmente elevata (96 battiti/min), un lieve ritardo della conduzione intraventricolare e alterazioni lievi e aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare. L'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici mostra una stenosi del 30% alla carotide comune destra, del 20% alla biforcazione destra e del 30% alla biforcazione sinistra. L'ecocardiografia riscontra ipertrofia ventricolare sinistra concentrica con massa indicizzata di 69 g/m^{2,7}, frazione di eiezione pari a 64%, disfunzione diastolica di primo grado e ingrandimento atriale sinistro, in assenza di alterazioni segmentarie della cinetica ventricolare. Dopo aver iniziato il trattamento farmacologico descritto più avanti, viene eseguito il monitoraggio pressorio (Holter) delle 24 ore che evidenzia valori diurni pari a 158/85 mmHg, notturni pari a 166/84 mmHg, con inversione del ritmo sonno-veglia e una variabilità della pressione sistolica diurna di 15 mmHg. Il test da sforzo con

cicloergometro non è diagnostico per interruzione alla fine del quarto step dovuta a esaurimento muscolare ed eccessivo rialzo pressorio; il test risulta comunque negativo per segni e sintomi di ischemia inducibile fino al carico esplorato (100 W), con un profilo pressorio marcatamente ipertensivo e assenza di aritmie durante tutto il test. In conclusione, i risultati degli esami mostrano che il paziente è affetto da diabete mellito tipo 2 scompensato, con retinopatia proliferante, maculopatia, nefropatia con macroalbuminuria in stadio G2A3, neuropatia sensitivo-motoria e autonoma, ipertensione arteriosa di terzo grado, ipertrofia ventricolare sinistra con disfunzione diastolica di primo grado e aterosclerosi non emodinamicamente significativa dei tronchi sovraortici.

Nuovo approccio terapeutico

Il paziente inizia immediatamente una terapia insulinica basal-bolus con controlli glicemici pre- e post-prandiali e indicazioni alla titolazione dell'insulina basale con un target glicemico a digiuno compreso tra 80 e 120 mg/dl e post-prandiale < 160 mg/dl. A metformina (2 g/die) si associa empagliflozin (5 mg, 2 volte al giorno). Si intensifica, inoltre, la terapia antipertensiva inserendo una triplice terapia in monosomministrazione (perindopril 10 mg/die, indapamide 2,5 mg/die e amlodipina 5 mg/die). Infine è introdotta atorvastatina (10 mg/die). Dopo 1 mese di trattamento, il dosaggio dell'associazione a dose fissa metformina/empagliflozin (1000/5 mg, 2 volte al giorno) è aumentato a 1000/12,5 mg, 2 volte al giorno e si introduce acido acetilsalicilico (ASA) (100 mg al giorno).

Gli obiettivi terapeutici comprendono: il rallentamento/blocco della progressione delle complicanze micro- e macroangiopatiche della malattia diabetica mediante il miglioramento del controllo glicemico (HbA1c < 53 mmol/mol) in assenza di ipoglicemia e con ridotta variabilità glicemica; la riduzione dei valori pressori (< 130/80 mmHg); il miglioramento dei parametri lipidici (colesterolo LDL < 70 mg/dl e

colesterolo non HDL < 100 mg/dl). Per raggiungere questi obiettivi sono utilizzate molecole (ACE inibitore a dosaggio pieno ed empagliflozin) che, oltre ai loro effetti sulla pressione arteriosa e glicemia, hanno anche una specifica attività cardio- e nefroprotettiva. Gli effetti protettivi del blocco del sistema renina-angiotensina a livello cardiaco e renale sono noti da parecchi anni, mentre è invece recente la dimostrazione dell'importante effetto cardio- e nefroprotettivo degli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e, specificatamente, di empagliflozin [2,3]. La **Tabella 1** riporta i valori dei principali parametri clinici misurati nel corso del trattamento. L'obiettivo glicemico è stato raggiunto nell'arco di 6-9 mesi, in assenza di episodi ipoglicemici e con riduzione del peso corporeo (-2 kg), effetto verosimilmente legato all'introduzione di empagliflozin. Per quanto riguarda la lipidemia, l'obiettivo previsto è sta-

to ottenuto molto precocemente. È stato invece complesso il controllo della pressione arteriosa: la triplice terapia antipertensiva, impostata alla prima visita in sostituzione del solo ramipril assunto peraltro non a dosaggio pieno, non si è rivelata sufficiente per ridurre i valori pressori, nonostante l'associazione con empagliflozin. Sono stati così introdotti sequenzialmente un beta-bloccante (nebivololo) e un risparmiatore di potassio a basso dosaggio (spironolattone), ottenendo un miglioramento del controllo pressorio ma non ancora l'obiettivo terapeutico, obiettivo che è stato raggiunto sostituendo indapamide con torasemide, il che ha ridotto la pressione arteriosa a valori soddisfacenti. Le **Figure 1** e **2** mostrano l'andamento del filtrato glomerulare e della proteinuria nel corso del trattamento e suggeriscono un miglioramento della funzione renale.

Tabella 1. Parametri clinici e biochimici misurati nel corso del trattamento e relativa terapia farmacologica.

	15/9/2016	13/10/2016	1/11/2016	10/2/2017	21/6/2017	10/10/2017	4/4/2018
Peso (kg)	97		95	94	94	94	95
BMI (kg/m ²)	26,6		26	25,6	25,6	25,6	26
Pressione sistolica (mmHg)	215	162	160	146	136	134	136
Pressione diastolica (mmHg)	105	90	88	82	74	72	74
Glicemia a digiuno (mg/dl)	255		132	114	108	112	123
HbA1c (mmol/mol)	97		63	56	53	51	52
Creatinina (mg/dl)	1,10		1,19	1,29	1,31	1,32	1,33
eGFR (ml/min)	74,6		67,9	61,6	60,0	59,5	58,9
Proteinuria (mg/die)	1966		1235	1045	743	456	245
Colesterolo totale (mg/dl)	214		128		132		122
Colesterolo HDL (mg/dl)	40		45		44		44
Colesterolo LDL (mg/dl)	124		53		60		50
Colesterolo- non HDL (mg/dl)	174		83		88		78
Trigliceridi (mg/dl)	252		150		142		139
Terapia farmacologica							
	Insulina basal-bolus Empagliflozin/ metformina 5/1000 mg × 2	Insulina basal-bolus Empagliflozin/ metformina 12,5/1000 mg × 2	id	id	id	id	Id
	Perindopril 10 mg Indapamide 2,5 mg Amlodipina 5 mg	+ Nebivololo 5 mg	+ Spironolattone 25 mg	+ Torasemide 10 mg Stop indapamide	id	id	Id
	Atorvastatina 10 mg	+ ASA 100 mg	id	id	id	Id	id

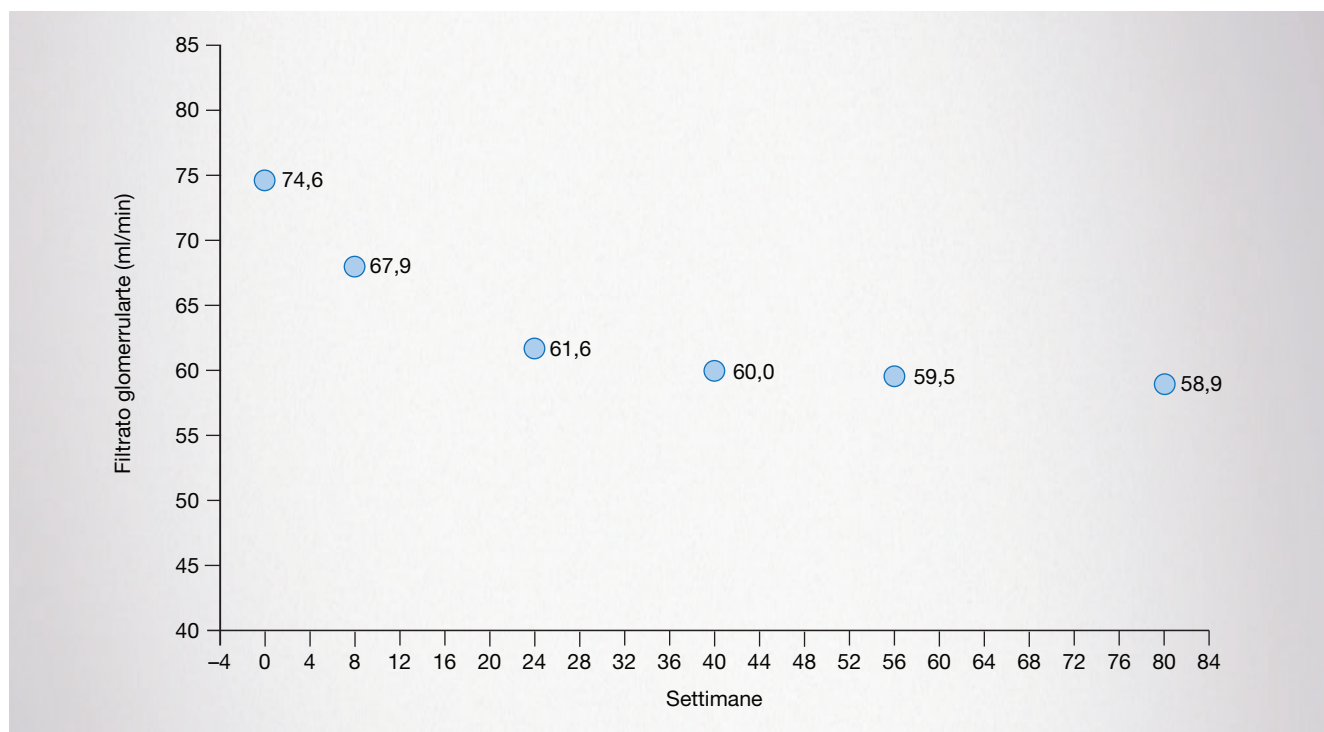


Figura 1. Rallentamento della perdita di filtrato glomerulare in corso di trattamento.

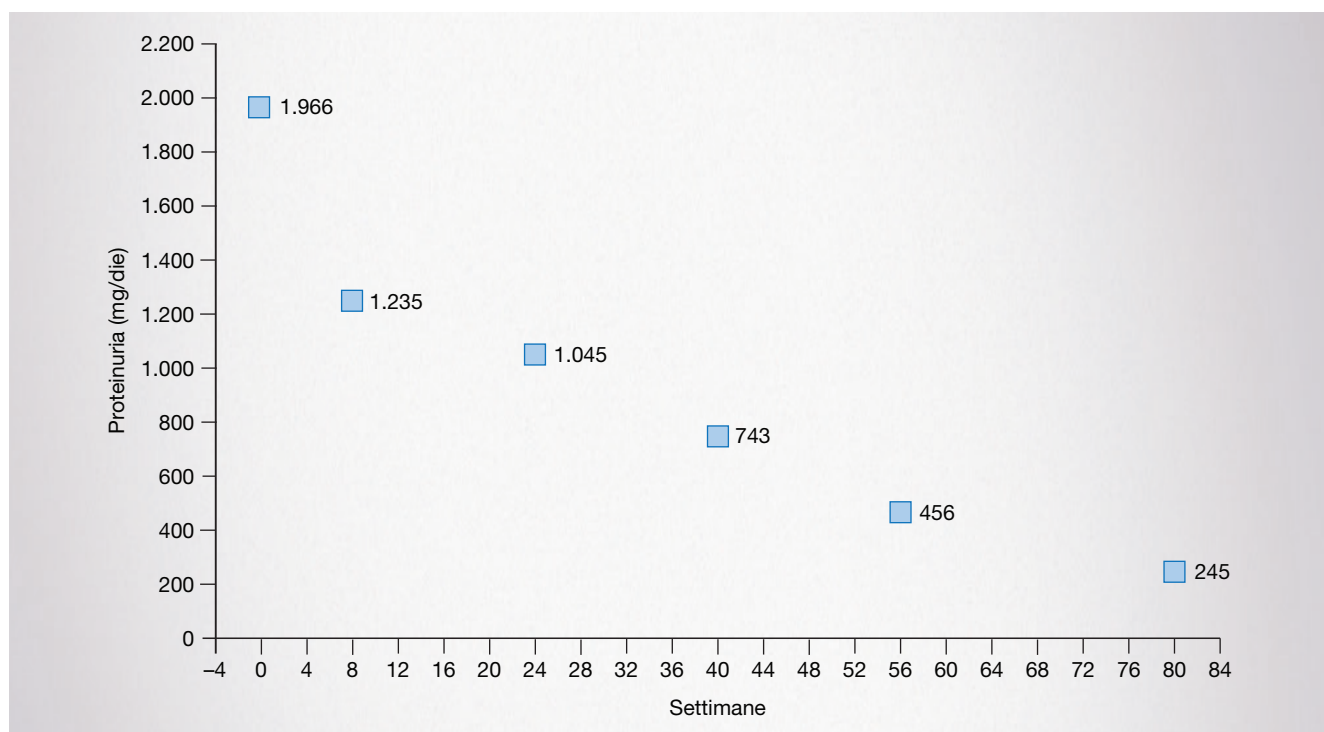


Figura 2. Andamento della proteinuria delle 24 ore nel corso del trattamento.

All'inizio del 2018, il paziente ha eseguito un'ecocardiografia di controllo che ha mostrato la persistenza di una normale frazione di eiezione e della disfunzione diastolica di primo grado evidenziata alla prima ecocardiografia; l'esame ha evidenziato anche una riduzione della massa ventricolare sinistra, che è passata da $69 \text{ g/m}^{2.7}$ alla presentazione a $56 \text{ g/m}^{2.7}$. Infine, il trattamento oftalmico con panfotocoagulazione bilaterale e la terapia endovitrea con un inibitore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) [aflibercept] ha consentito un buon mantenimento del visus, ha impedito la formazione di neovasi iridei e ha reso possibile il recupero del profilo maculare con la persistenza di isolate microcisti e di *leakage* focale perifoveale nell'occhio destro da rottura di barriera.

Discussione

Questo caso descrive un paziente affetto da complicanze microvascolari avanzate della malattia diabetica, in cui è stato possibile attuare una strategia terapeutica non proponibile in passato, che ha consentito di rallentare la storia naturale della microangiopatia diabetica con estrema efficacia. L'aspetto forse più interessante è stato l'andamento nel tempo della funzione renale, specificamente della proteinuria e del filtrato glomerulare stimato. La proteinuria (**Figura 2**) è diminuita drasticamente già dopo le prime settimane, con una riduzione del 37%, rispetto ai valori basali, dopo circa 2 mesi e del 47% dopo circa 5 mesi; ha poi continuato a diminuire progressivamente fino al raggiungimento del valore misurato all'ultimo controllo clinico (245 mg/die), avvenuto circa 19 mesi dopo la presentazione. L'effetto decisamente positivo della terapia farmacologica utilizzata sulla nefropatia macroproteinurica è sicuramente il risultato della combinazione di vari fattori protettivi come la netta riduzione della pressione arteriosa (che peraltro non aveva ancora raggiunto valori accettabili dopo i primi 5 mesi di terapia), l'introduzione a dosaggio pieno dell'ACE inibitore, la riduzione dei valori glicemi-

ci, l'ottimo controllo della lipidemia e, soprattutto, l'introduzione di empagliflozin. Un'analisi dello studio EMPA-REG OUTCOME ha infatti mostrato che empagliflozin è in grado di ridurre l'entità della macroproteinuria del 49% rispetto al placebo in pazienti già in terapia mediante blocco del sistema renina-angiotensina, con ottimo controllo pressorio e soddisfacente controllo glicemico e lipidico [4]. Il paziente qui descritto dopo 5 mesi di trattamento ha mostrato una riduzione della proteinuria del 47%, in presenza di valori pressori non ancora ottimali. Da notare che tale effetto è stato osservato prima dell'introduzione dello spironolattone, che può a sua volta esercitare un effetto antiproteinurico. Il meccanismo antiproteinurico di empagliflozin differisce da quello indotto dal blocco del sistema renina-angiotensina: quest'ultimo determina una riduzione della pressione intraglomerulare mediata dalla vasodilatazione dell'arteriola efferente, mentre empagliflozin riduce la pressione intraglomerulare attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente [5]. Dal punto di vista della sicurezza, è importante sottolineare che l'uso di empagliflozin in pazienti in trattamento con bloccanti del sistema renina-angiotensina, diuretici o antialdosteronici non si associa al rischio di insufficienza renale acuta [2]. Una caratteristica particolare degli inibitori di SGLT2 è anche la riduzione del consumo energetico a carico delle cellule del tubulo renale che, si stima, induca una riduzione del 12% del turnover renale di ATP [6]. Tale aspetto potrebbe essere importante nel preservare la funzionalità delle cellule tubulari, elementi fondamentali insieme al glomerulo, per il buon funzionamento del nefrone.

La proteinuria del paziente qui descritto ha continuato a diminuire anche dopo 5 mesi; come si evince dalla **Figura 2** e il paziente è riuscito a passare da una condizione di macroproteinuria a quella decisamente più accettabile di microproteinuria. Tale risultato è importante in termini di prognosi sia renale sia cardiovascolare. Infatti, la perdita di filtrato glomerulare nel tempo è direttamente correlata all'entità della proteinuria e la presenza di sola microalbuminuria non si associa, nel diabete

mellito tipo 2, a una perdita di filtrato superiore a quella osservata nel paziente diabetico normoalbuminurico [7]. Inoltre, la regressione della proteinuria si associa a una riduzione del rischio cardiovascolare [8].

Per quanto riguarda il filtrato glomerulare, elemento che esprime nel suo insieme l'integrità della funzione renale, seppur con i limiti inerenti a una stima indiretta dello stesso, si è osservato un netto decremento nei primi 5-6 mesi di terapia pari a un calo di 13 ml/min, seguito da una fase di stabilizzazione che ha visto un calo, nell'anno successivo, di soli 1,7 ml/min (**Figura 1**). Vari fattori possono spiegare tale andamento. L'iniziale decremento del filtrato glomerulare è da attribuire alla riduzione dei valori pressori e dei livelli glicemici, al potenziamento dell'ACE inibitore e all'introduzione di empagliflozin. Tutti questi elementi hanno ridotto acutamente il filtrato glomerulare, che era sicuramente aumentato nel paziente di questo caso, in relazione al suo numero di nefroni funzionanti, in quanto ipertensione arteriosa e iperglicemia determinano iperfiltrazione glomerulare. Il potenziamento dell'ACE-inibitore, attraverso lo stimolo alla vasodilatazione dell'arteriola efferente glomerulare, ed empagliflozin, attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente glomerulare mediata dal feedback tubulo-glomerulare [5], hanno contribuito all'ulteriore riduzione del filtrato. Pertanto, prima di iniziare la terapia, il paziente presentava una condizione di iperfiltrazione glomerulare relativa al numero di nefroni funzionanti, dovuta all'ipertensione e all'iperglicemia, che si è ridotta dopo l'introduzione della terapia antipertensiva e ipoglicemizzante. All'eliminazione dello stimolo dell'iperfiltrazione si è associato l'ulteriore mecca-

nismo nefroprotettivo di riduzione della pressione intraglomerulare indotto da empagliflozin e dall'ulteriore potenziamento dell'ACE-inibitore, con conseguente, ulteriore, lieve calo del filtrato associato a una concomitante e netta riduzione della proteinuria, elemento indicativo di un potenziale successivo miglioramento del quadro. Da notare che la minima perdita di filtrato osservata nell'anno successivo alla stabilizzazione, e cioè da febbraio 2017 ad aprile 2018 e pari a 1,7 ml/min, è un risultato assolutamente positivo, visto che la perdita fisiologica annuale di filtrato nell'uomo sano si attesta attorno a 1 ml/min dopo i 50 anni di età, mentre nel paziente con diabete di tipo 2 normoalbuminurico si attesta attorno ai 3-4 ml/min [7]. Questo risultato è perfettamente in linea con i dati renali dello studio EMPA-REG OUTCOME, secondo i quali soprattutto nel sottogruppo di pazienti proteinurici, l'introduzione di empagliflozin induce un netto e significativo rallentamento della perdita di filtrato glomerulare rispetto al placebo parallelamente al miglioramento della proteinuria [4].

Conclusioni

Questo caso è emblematico di come il trattamento multifattoriale del diabete mellito tipo 2 consenta di rallentare la progressione delle complicanze microangiopatiche e cardiovascolari già in atto. Più precisamente, l'aggiunta di un inibitore di SGLT2 come empagliflozin a una terapia ottimizzata ha reso la storia naturale della perdita di funzione renale sovrapponibile, se non migliore, a quella di un paziente diabetico senza complicazioni e in trattamento ottimale.

Disclosure

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

Il dott.S. Inchiostro dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern* 2013; 3(Suppl 1):1-150.
2. 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.
3. 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.
4. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:610-21.
5. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 375;21:2096-8.
6. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab* 2017;26(1):27-38.
7. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE et al.; ERA-EDTA diabetes working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:382-91.
8. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7. 2018;49:10-5.