

Paziente anziano obeso e iperteso, con incipiente nefropatia diabetica e pregresso evento cardiovascolare, trattato a lungo con secretagoghi

Andrea Da Porto

Ambulatorio Diabetologico, SOC Medicina Interna T AAS n. 3, Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli

Introduzione

Il paziente di questo caso clinico è un uomo di 75 anni con diabete di tipo 2 da circa 20 anni, trattato per un periodo prolungato con secretagoghi dell'insulina. È inoltre affetto da ipertensione arteriosa, obesità e nefropatia diabetica incipiente e, in passato, ha avuto un evento cardiovascolare. Si presenta al nostro ambulatorio su indicazione del medico curante per il riscontro di valori elevati di emoglobina glicata (HbA1c) agli ultimi esami di controllo e per un eccessivo incremento ponderale.

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Da Porto
e-mail: andrea_daporto@tin.it

Accettato: 23/04/2018 – Pubblicato online: 21/07/2018

© 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 e terapia iniziali

Il paziente riferisce familiarità paterna per diabete mellito di tipo 2. È obeso, iperteso e dislipidemico da circa 20 anni, con abitudini alimentari profondamente scorrette caratterizzate da un consumo eccessivo di carboidrati e grassi saturi.

La diagnosi di diabete mellito conclamato risale al 2001, quando sono stati riscontrati livelli elevati di HbA1c (8,4%). Da allora è seguito dal medico di famiglia che lo valuta periodicamente nel suo studio. Nei primi anni dalla diagnosi di diabete il paziente è stato trattato con metformina in monoterapia (1 g, due volte al giorno), con discreto beneficio; nel 2007 inizia il trattamento con la combinazione metformina/glibenclamide (400/5 mg, 1 compressa/die) per il fallimento della monoterapia. Per 2 anni il paziente non si presenta ai controlli. Nel 2009 si reca dal medico di famiglia con una sintomatologia caratterizzata da poliuria e polidipsia e per riscontro di valori glicemici all'autocontrollo > di 300 mg/dl; viene quindi aumentata la posologia dell'associazione metformina/glibenclami-

de (2 compresse/die) a cui si aggiunge metformina/pioglitazone (850/15 mg), ottenendo una graduale normalizzazione dei valori glicemici.

Nel 2014, per comparsa di angina instabile, il paziente esegue una coronarografia che evidenzia una coronaropatia ostruttiva monovascolare dell'arteria coronaria destra, che appare subocclusa. Viene pertanto eseguito un intervento di angioplastica con disostruzione della coronaria discendente anteriore, dal tratto medio al tratto prossimale, e posizionamento di stent medicati. Durante la degenza il paziente riceve terapia insulinica intensiva. La terapia prescritta al momento della dimissione comprende metformina/glibenclamide (400/5 mg, 1 compressa a colazione e cena, metformina/pioglitazone (850/15 mg/die), metoprololo (50 mg, ore 8-20), ramipril (5 mg, ore 8), atorvastatina (40 mg, ore 20), acido acetilsalicilico (100 mg, ore 13), clopidogrel (75 mg, ore 8) e lansoprazolo (15 mg, ore 8). Il paziente è seguito regolarmente dal medico di famiglia.

Alla presentazione presso il nostro ambulatorio nel settembre 2016 il paziente pesa 107 kg (BMI 35,8 kg/m²), la pressione arteriosa è 155/85 mmHg, l'attività cardiaca è ritmica in assenza di soffi o altre anomalie all'esame obiettivo. La palpazione addominale rileva epatomegalia con fegato palpabile a 3 cm dall'arcata; si rilevano, inoltre, modesti edemi declivi agli arti inferiori. Per quanto riguarda la glicemia, il glucometro personale rivela valori medi a digiuno pari a 207 mg/dl (DS 41) e valori medi post-prandiali pari a 225 mg/dl (DS 66). Gli esami ematochimici eseguiti in ambulatorio evidenziano una glicemia a digiuno pari a 205 mg/dl ed elevati livelli di HbA1c (8,9%). Il controllo della lipidemia è subottimale (colesterolo totale 168 mg/dl; colesterolo HDL 54 mg/dl; trigliceridi 121 mg/dl; colesterolo LDL 90 mg/dl). La creatinemia è pari a 1,05 mg/dl corrispondente a un filtrato glomerulare stimato di 70 ml/min. Si riscontra, inoltre, la presenza di microalbuminuria con un rapporto albumina/creatinina di 80 mg/mmol.

Nuovo approccio terapeutico

Alla luce dei dati rilevati, si cambia la terapia ipogli-

cemizzante avviando uno schema basale-orale comprendente l'associazione metformina/empagliflozin (1000/5 mg, 2 volte al giorno) e insulina glargine alla dose di 10 UI serali, educando il paziente ad autotitolare la dose di 2 UI ogni 3 giorni fino al raggiungimento di una glicemia mattutina costantemente compresa tra 90 e 120 mg/dl. Si sostituisce la statina passando alla combinazione simvastatina/ezetimibe (40/10 mg/die). Gli obiettivi terapeutici sono: HbA1c < 7%; colesterolo LDL < 70 mg/dl; pressione arteriosa < 140/80 mmHg. La combinazione a dose fissa metformina/empagliflozin è ben tollerata e dopo 3 mesi il dosaggio è aumentato a 1000/12,5 mg, 2 volte al giorno.

Alla visita di controllo programmata a 6 mesi, il paziente presenta discrete condizioni cliniche generali. È tuttavia scarsa la sua aderenza alla dieta e alla terapia insulinica, che dimentica per sonnolenza nel dopocena per 3-4 giorni a settimana. Per quanto riguarda la valutazione dei parametri metabolici, la glicemia a digiuno è pari a 156 mg/dl e l'HbA1c a 7,6%, in flessione. Il profilo lipidico denota un buon controllo (colesterolo totale 151 mg/dl; colesterolo HDL 54 mg/dl; trigliceridi 148 mg/dl; colesterolo LDL 68 mg/dl). La pressione arteriosa è discretamente controllata (140/80 mmHg, secondo il diario pressorio) mentre il calo ponderale è di soli 2 kg (105 kg; BMI 35,1 kg/m²). La funzione renale è stabile come evidenzia la creatinemia pari a 1,06 mg/dl, sostanzialmente invariata rispetto al controllo precedente; il rapporto albumina/creatinina è in flessione e pari a 54 mg/mmol. Al termine della visita si conclude che il miglioramento metabolico è discreto e non ancora ottimale a causa, soprattutto, della scarsa aderenza alla dieta e alla terapia insulinica. Si intensifica pertanto l'impegno educativo e motivazionale rivolto al paziente. Inoltre, l'insulina basale è titolata di 4 UI con assunzione a cena e non nel dopocena. Infine, si programma con il paziente un contatto telefonico infermieristico per verificare l'aderenza al piano di cura a 3 mesi e una visita di controllo a 6 mesi.

All'ultima visita di controllo sono migliorati sia il regime alimentare sia l'aderenza alla terapia insulinica. Il paziente si sente molto meglio; ciò è dovuto soprattutto al significativo calo ponderale e alla

maggiore tolleranza allo sforzo che gli permette di svolgere senza limitazione le sue attività quotidiane. Il peso è 97 kg (-10 kg rispetto alla presentazione; BMI 32,4 kg/m²). L'obiettività cardio-toracica è negativa e non si riscontrano edemi declivi. La glicemia media a digiuno è pari a 134 mg/dl (DS 16) e quella post-prandiale è mediamente < 180 mg/dl; i livelli di HbA1c sono scesi a 6,5%. I parametri lipidici denotano un buon controllo della lipidemia (colesterolo totale 130 mg/dl; colesterolo HDL 54 mg/dl; trigliceridi 100 mg/dl; colesterolo LDL 56 mg/dl). La pressione arteriosa è in discreto controllo e pari a circa 135/80 mmHg. La funzionalità renale è stazionaria (creatinemia 1,01 mg/dl corrispondente a un filtrato glomerulare stimato di 72 ml/min); il rapporto albumina/creatinina (28 mg/mmol) è rientrato nei limiti della norma.

Discussione

Nel paziente di questo caso, la durata relativamente lunga di malattia, unita all'evidente fallimento della triplice terapia orale con metformina/glibenclamide/pioglitazone, sono stati interpretati come progressivo esaurimento della riserva beta-cellulare. Alla luce di questa ipotesi si è reso necessario l'avvio della terapia insulinica, inizialmente basale, partendo con 10 UI serali di insulina glargine da titolare, come raccomandato dalle linee guida *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (ADA/EASD), secondo un algoritmo condiviso con il paziente [1].

La scelta di aggiungere empagliflozin a metformina è stata ponderata in base ai dati di efficacia sugli endpoint cardiovascolari e renali provenienti dallo studio EMPA-REG OUTCOME [2,3], dal meccanismo d'azione dell'inibitore del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) indipendente dal grado di riserva beta-cellulare e, in ultima analisi, dagli effetti benefici di questo nuovo ipoglicemizzante sul peso e sulla pressione arteriosa, due parametri che rappresentavano una problematica significativa nel paziente qui descritto. Secondo i risultati dello stu-

dio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto, rispetto al placebo, il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, il rischio di mortalità cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause [2]. Una recente analisi dello studio ha dimostrato che empagliflozin è in grado, rispetto al placebo, di arrestare la progressione della nefropatia diabetica, di preservare la velocità di filtrazione glomerulare e di ridurre la progressione a insufficienza renale terminale [3]. Anche l'associazione di empagliflozin e insulina trova convincenti riscontri di efficacia in letteratura [4].

Dall'andamento del controllo metabolico di questo paziente emergono gli aspetti vantaggiosi della terapia con empagliflozin. Nell'arco di 12 mesi, oltre alla graduale ottimizzazione del controllo glicemico si è avuto anche un notevole calo ponderale (circa 10 kg) e una progressiva normalizzazione del rapporto albumina/creatinina. Il dato sul calo ponderale può essere attribuito alla sostituzione di due molecole ipoglicemizzanti, glibenclamide e pioglitazone, note per indurre un incremento del peso, con una molecola in grado di determinare un calo ponderale grazie al suo effetto glicosurico e natriuretico.

Infine, una nota riguardante la scarsa aderenza terapeutica, che nella nostra esperienza clinica riguarda circa il 50% dei pazienti: la possibilità di valutare l'aderenza sulla base dell'abbondante glicosuria indotta da empagliflozin ha rappresentato un ulteriore fattore determinante per la scelta di questo ipoglicemizzante nel nostro paziente.

Conclusioni

La scelta della terapia con empagliflozin in questo caso clinico, combinata a un significativo intervento sull'educazione del paziente, si è dimostrata vincente in quanto ha permesso di raggiungere in 12 mesi gli obiettivi terapeutici prestabiliti in termini di HbA1c e pressione arteriosa, come pure di indurre una perdita significativa di peso, garantendo quindi anche una protezione dal punto di vista cardiovascolare.

Disclosure

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

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

Bibliografia

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
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(22):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(4):323-34.
4. Tang H, Cui W, Li D et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(1):142-7.