

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Quali obiettivi di controllo...

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile di 70 anni perché, nonostante le diverse terapie che gli sono state prescritte, la glicemia è progressivamente aumentata e diversi medici consultati hanno espresso opinioni discordanti su quale dovrebbe essere il livello di compenso da raggiungere. Il paziente lamenta anche una maggiore astenia, beve di più e urina di più anche durante la notte.

Familiarità positiva per diabete (il padre e un fratello) e per patologia cardiovascolare (la madre ha avuto un infarto all'età di 55 anni). Il padre è morto per complicanze renali legate al diabete.

Ex impiegato, conduce una vita sedentaria, fuma 20 sigarette al giorno, non beve.

Anamnesi patologica prossima

Comparsa del diabete all'età di 38 anni. Progressivo aumento ponderale negli ultimi 15 anni. Iperteso e dislipidemico da diversi anni. Da alcuni anni si sono manifestate una insufficienza renale cronica di grado lieve e una neuropatia sensitivo-motoria periferica.

Pratica attualmente una terapia combinata: glibenclamide + metformina 3 volte al giorno e insulina ad azione ritardo (30 UI) la sera dopo cena. Assume inoltre un ACE-inibitore (10 mg/die).

Esegue saltuariamente automonitoraggio della glicemia a digiuno, riscontrando valori medi intorno a 200 mg/dL.

Esame obiettivo

Peso kg 98, altezza cm 164, *body mass index* (BMI) = 37,6 kg/m², circonferenza vita cm 120, PA 145/80 mmHg.

Sistema nervoso: ridotta sensibilità vibratoria.

Occhio: retinopatia background.

Arti inferiori: lievi edemi malleolari.

Vasi periferici: polsi periferici presenti.

Nulla da rilevare a carico degli altri organi e apparati.

Esami di laboratorio

Glicemia: 295 mg/dL (v.n. 70–110)

Emoglobina glicata (HbA_{1c}): 11,5%

Creatinina: 1,1 mg/dL

Rapporto albumina/creatinina: 206 mg/g di creatinina

Colesterolo totale: 210 mg/dL

LDL: 132 mg/dL

HDL: 38 mg/dL

Trigliceridi: 197 mg/dL

Altri esami di routine nella norma

ECG: segni di cardiopatia ischemica.

Considerazioni generali

Il paziente è obeso con una distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale, è fumatore, conduce una vita sedentaria, ha una familiarità per patologie cardiovascolari e ha una lunga storia di diabete tipo 2 (30 anni) scarsamente compensato, complicato da nefropatia, neuropatia e cardiopatia.

La pressione arteriosa è mal controllata nonostante il trattamento con ACE-inibitori. I livelli di colesterolo LDL sono superiori agli obiettivi raccomandati dall'*American Diabetes Association* (ADA) e dal *National Cholesterol Education Program*, ATP III (colesterolo LDL <100 mg/dL). I valori di colesterolo HDL sono bassi, quelli di trigliceridi sono superiori agli obiettivi raccomandati (inferiori a 150 mg/dL). La creatinina è nella norma, ma si riscontra microalbuminuria, espressione di una nefropatia diabetica iniziale che nei pazienti con diabete tipo 2 predice una elevata mortalità per patologie cardiovascolari.

1° Quesito

Per quantificare il livello di rischio cardiovascolare di questo paziente quali esami possono essere utili?

Il paziente presenta segni elettrocardiografici di un pregresso danno miocardico silente. Sebbene in atto sia asintomatico, è necessario un controllo approfondito della funzione ventricolare e della perfusione miocardica.

In genere la scelta del test dipende dallo scopo che ci si pone. Le motivazioni per la scelta di un test o di un altro sono simili a quelle utilizzate per la popolazione non diabetica con sospetta patologia coronarica.

ECG da sforzo

Incrementando la frequenza cardiaca, la pressione, la contrattilità del miocardio e la tensione delle pareti ventricolari in seguito allo sforzo, cresce la richiesta di O₂ del miocardio. In caso di stenosi coronariche queste non sono in grado di rispondere alla richiesta aumentando il flusso sanguigno. Di conseguenza, le parti del miocardio irrorate da questi vasi vanno incontro a ischemia che viene evidenziata dall'ECG. Alcuni pazienti, per la presenza di patologie vascolari periferiche o altre patologie neurologiche (neuropatia) o ortopediche, non sono in grado di effettuare la prova da sforzo. Un test non adeguato (< a 85% della frequenza massima prevista in seguito allo stress) riduce il valore predittivo del test stesso. La prova può essere utile nei soggetti con basso rischio di cardiopatia ischemica, non quindi in questo paziente che è ad alto rischio.

Ecocardiogramma da stress

Viene eseguita una ecocardiografia prima e dopo uno

sforzo fisico o uno stress farmacologico (dobutamina) che mima gli effetti dell'esercizio fisico aumentando la contrattilità e la richiesta di O₂ del miocardio. Nei pazienti diabetici si preferisce lo stress farmacologico perché spesso questi non sono in grado di svolgere in maniera soddisfacente uno sforzo fisico. Quando si usa lo stress chimico, però, si perdono alcune informazioni sulla soglia di lavoro in grado di far comparire i sintomi cardiologici (angina). Confrontando le due immagini, le zone di miocardio ischemico appaiono ipocontrattili.

Necessita di un operatore esperto e nel 5–10% dei casi si ha una cattiva “finestra acustica” che preclude l'esecuzione dell'esame.

Scintigrafia miocardica perfusionale

L'esame eseguito con tallio o con sesta-MIBI marcato con ^{99m}Tc mostra una diversa distribuzione del tracciante in caso di ridotto flusso coronarico durante esercizio fisico o stress farmacologico con dipiridamolo. Questa metodica presenta un elevato grado di successo (<1% delle immagini sono non interpretabili) e, se si utilizza il MIBI, si può anche avere una valutazione della frazione di eiezione. La validità della tecnica è legata al fatto che fornisce una quantificazione delle alterazioni della perfusione. Nei pazienti con coronaropatia da patologia di un solo vaso la metodica è superiore all'ecocardiografia dopo stress, mentre le due tecniche hanno la stessa validità per individuare patologie da interessamento di più vasi. Dopo un infarto la scintigrafia perfusionale è superiore all'ecostress nell'evidenziare la zona ischemica e fornire migliori informazioni sulla prognosi.

La scintigrafia perfusionale dà informazioni prognostiche sia nei soggetti normali sia nei pazienti diabetici. Tuttavia, per deficit di perfusione simili, i diabetici mostrano un più elevato tasso di eventi cardiaci.

Coronarografia

Va considerato un esame di secondo livello da effettuare in caso di positività della scintigrafia perfusionale o dell'ecostress.

Il paziente ha eseguito una scintigrafia miocardica che ha mostrato un difetto stabile della parete inferiore e una ampia area di ridotta captazione a livello della parete anteriore. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era del 50%.

Alla luce di tutti questi dati il paziente si può considerare “a rischio cardiovascolare molto alto”. Questa con-

dizione costituisce un elemento importante nella definizione degli obiettivi da raggiungere e quindi nella scelta terapeutica.

2° Quesito

Quali sono i benefici e i rischi di un controllo glicemico stretto nei diabetici anziani?

Tutti gli studi che documentano l'importanza di un controllo stretto della glicemia per il contenimento delle complicanze croniche sono stati condotti in pazienti relativamente giovani (UKPDS: 53,3 ± 8,6 anni); non vi sono studi su pazienti di età superiore a 65 anni.

Mediamente occorrono 8 anni di buon controllo della glicemia per ridurre il rischio delle complicanze microvascolari, mentre è necessario un tempo maggiore per quelle macrovascolari.

Esistono diversi rischi associati a un controllo aggressivo, ma anche una persistente iperglicemia può peggiorare le patologie spesso collegate al diabete.

Oggi, un paziente di 65 anni ha una aspettativa di vita di oltre 18 anni e quindi può avere il tempo di sviluppare o peggiorare le complicanze.

Nei pazienti anziani la mortalità legata al diabete è particolarmente elevata (62,3/1000 persone/anno nelle donne e 81,8 negli uomini).

Bisogna anche considerare la notevole eterogeneità clinica e funzionale dei soggetti esaminati (diabete sviluppato in età matura o senile, durata della malattia). Negli anziani si riscontrano una elevata prevalenza di comorbidità e l'uso concomitante di molti farmaci che possono interferire tra di loro e con le patologie presenti. Più frequenti e gravi possono essere le ipoglicemie legate a depressione, alterazioni cognitive, scarso appetito, abitudini alimentari irregolari. Tutte queste considerazioni portano spesso a scegliere obiettivi di trattamento inappropriatamente meno intensivi.

3° Quesito

Quali sono gli obiettivi di trattamento suggeriti per i diabetici anziani?

Pochi dati sono disponibili su questa categoria di pazienti che, di contro, con la riduzione delle nascite e con l'allungamento della vita media, rappresenta una popolazione molto numerosa. Inoltre, in questa classe

di età la prevalenza del diabete tipo 2 è di circa il 12–15%. Le linee guida dell'*American Geriatrics Society* (AGS) per il trattamento del diabete mellito negli anziani suggeriscono una $HbA_{1c} \leq 7\%$ nei pazienti in buone condizioni generali e una HbA_{1c} di 8% negli anziani "fragili" (soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico) che rappresentano circa il 3% degli anziani tra 65 e 70 anni e oltre il 25% di quelli tra 85 e 89 anni. La terapia deve comunque essere **individualizzata** in base a:

- aspettativa di vita
- funzioni cognitive
- stato funzionale
- preferenze del paziente
- supporto sociale.

Tra questi elementi il principale determinante è l'aspettativa di vita: un'aspettativa di vita maggiore di 5 anni giustifica un controllo intensivo della glicemia. Nel nostro paziente, in considerazione dell'età, della durata di malattia, del pregresso evento cardiovascolare, delle altre complicanze incipienti, delle condizioni generali (paziente ancora autonomo, con una adeguata aspettativa di vita, senza importanti patologie associate), possiamo tendere a una $HbA_{1c} < 7\%$ da raggiungere in tempi brevi con uno schema terapeutico che minimizzi il rischio delle ipoglicemie. Bisogna anche ottimizzare il trattamento dell'ipertensione e della dislipidemia. Gli obiettivi devono essere concordati con il paziente.

4° Quesito

Quale è il razionale per le scelte terapeutiche in un paziente diabetico anziano?

Nel decidere quali farmaci utilizzare nel trattamento di un soggetto diabetico anziano dobbiamo considerare alcune modificazioni fisiologiche (comprese quelle del metabolismo glucidico) legate all'età.

Nei soggetti anziani, indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo, si verifica una diminuzione della massa magra e un aumento della massa grassa. Si riduce l'idratazione (10–15% dell'acqua corporea), con conseguente maggior rischio di aumentata concentrazione dei farmaci che sono solubili in acqua. Diminuisce il flusso plasmatico a vari organi (in particolare fegato e

rene), con conseguente ridotto metabolismo ed eliminazione di vari farmaci. Si riduce progressivamente la funzione renale, con conseguente diminuita eliminazione di farmaci con *clearance* renale (metformina, sulfoniluree). Si riduce il volume epatico, con conseguente diminuzione della capacità del fegato di metabolizzare farmaci per via ossidativa (citocromo P450).

Per quel che riguarda in particolare il metabolismo glucidico, l'età è associata a una **ridotta sensibilità insulinica** e a una **alterata secrezione di insulina**: in condizione di normoglicemia, prima che si manifesti una alterata tolleranza al glucosio (IGT), si riscontra una riduzione del 50% della capacità secretoria della β -cellula in risposta al glucosio (anche corretta per la perdita della sensibilità insulinica legata all'età) e si perde la normale pulsatilità dell'insulina. In condizioni di IGT la funzione β -cellulare è ridotta del 70–80%. Si osserva anche un aumento di acidi grassi liberi (FFA) nella β -cellula che presenta anche una alterata risposta alle incretine. Nei **pazienti adulti diabetici** si accentua l'alterata capacità basale di glucosio e diminuisce la risposta in corso di iperglicemia. Allo stesso modo si riducono la secrezione di insulina stimolata dal glucosio e la sensibilità β -cellulare alle incretine. Di contro, in questi pazienti è aumentato il rischio di ipoglicemie per la ridotta *clearance* epatica di alcuni farmaci (in particolare le sulfoniluree che aumentano del 40% il rischio) e per l'alterata risposta controregolatoria all'ipoglicemia.

5° Quesito

Alla luce delle considerazioni che sono state fatte, quale schema di trattamento utilizzereste in questo paziente?

Lo schema terapeutico, come in tutti i pazienti diabetici tipo 2, deve prevedere un **cambiamento dello stile di vita** (calo del peso e aumento dell'attività fisica) e una **riduzione di tutti i fattori di rischio**. In particolare, bisogna aiutare il paziente a smettere di fumare, ricorrendo anche a interventi di counseling e farmacologici. I pazienti diabetici fumatori hanno un più elevato rischio di morbidità e mortalità rispetto ai diabetici non fumatori.

Ottimizzazione della terapia anti-ipertensiva

Nel paziente diabetico anziano gli obiettivi pressori dovrebbero essere inferiori a 140/80 se tollerati. Ridurre la pressione a 130/80 può comportare maggio-

ri benefici [*Diabetes Care* 26 (suppl 1): S80–S82, 2003 e *JNC7 Report, JAMA* 289: 2560–2572, 2003].

Un controllo pressorio stretto rappresenta un mezzo importante per prevenire lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica e lo sviluppo della patologia cardiovascolare ma, considerato che gli anziani hanno una minore tolleranza alla riduzione dei livelli pressori, l'ipertensione deve essere trattata gradualmente (3–4 mesi) per evitare complicazioni.

Confrontando le diverse classi di farmaci anti-ipertensivi, si riscontra una sostanziale equivalenza di efficacia in termini di riduzione dei livelli pressori.

ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) sono particolarmente efficaci nel prevenire la progressione della nefropatia diabetica. Entrambe le classi di farmaci sono valide nel ridurre la pressione e forniscono una nefroprotezione. Gli ACE-inibitori esercitano anche un effetto indipendente positivo sugli endpoint cardiovascolari (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator, Lancet* 355: 253–259, 2000 – *Eurich T, et al. Diabetes Care* 27: 1330–1334, 2004). In questi pazienti sono quindi da considerare come il farmaco di prima scelta. Molti pazienti diabetici necessitano però di due o più farmaci per ridurre la pressione e se con la dose massimale di ACE-inibitori non si raggiunge un controllo pressorio adeguato, è utile l'aggiunta di diuretici tiazidici a basse dosi. I β -bloccanti vanno considerati in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica. Dopo un infarto del miocardio riducono in maniera significativa la mortalità cardiovascolare e in particolare la morte improvvisa.

Correzione della dislipidemia

Il dibattito sull'approccio aggressivo o meno al trattamento della dislipidemia nei pazienti diabetici è ancora in corso e non tutti gli esperti concordano con questa scelta. Trial di trattamento con le statine documentano in maniera evidente una continua riduzione del rischio cardiovascolare anche per livelli basali di colesterolo LDL che rientrano nei valori considerati ottimali (*MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: A randomized placebo controlled trial, Lancet* 360: 7–22, 2002).

In questo paziente la presenza della pregressa patologia cardiologica obbliga a raggiungere obiettivi lipidici stretti (colesterolo LDL <70 mg/dL, colesterolo HDL >45 mg/dL, trigliceridi <150 mg/dL) e questo giustifica la scelta della terapia farmacologica. Le statine rappresentano il farmaco di prima scelta.

Correzione dell'iperglicemia

Nei pazienti diabetici anziani la terapia deve tendere a controllare sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale e possono essere utilizzati gli stessi schemi terapeutici che si impiegano in un soggetto più giovane, facendo però particolare attenzione al monitoraggio glicemico e agli effetti collaterali dei farmaci.

La metformina può essere utilizzata come farmaco di prima scelta ponendo attenzione al livello della creatinina (inferiore a 1,5 nell'uomo e 1,4 nella donna) e al filtrato glomerulare (un filtrato <60 mL/min rappresenta una controindicazione all'impiego del farmaco). Il monitoraggio della funzione renale è necessario anche per prevenire lo sviluppo di acidosi lattica, complicanza rara ma seria della metformina che può verificarsi nei soggetti anziani se è presente anche una condizione di insufficienza renale. L'età di per sé non costituisce una controindicazione all'uso del farmaco.

Le sulfoniluree, in particolare quelle di prima generazione e la glibenclamide, per la loro lunga emivita e l'eliminazione renale non dovrebbero essere utilizzate negli anziani perché aumentano il già elevato rischio di ipoglicemie. Se occorre stimolare la secrezione di insulina si può ricorrere alla glimepiride o alla repaglinide che, per la sua breve durata d'azione e l'eliminazione per via epatica, riduce il rischio delle ipoglicemie.

I glitazoni, per il loro effetto sulla ritenzione di liquidi e per l'aumentato rischio di scompenso cardiaco, sono controindicati nei diabetici anziani specie con storia di patologia cardiaca e insufficienza renale.

Gli incretinomimetici e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV non sono stati specificamente studiati nei pazienti anziani. Anche questi vengono eliminati per via renale e non sono raccomandati per livelli di filtrato <40 mL/min.

L'insulina riveste un ruolo di particolare rilievo nel trattamento dell'anziano, viste le controindicazioni di molti farmaci orali. Come per gli altri pazienti con diabete tipo 2, l'insulina dovrebbe essere iniziata nei soggetti che, alla dose massimale di ipoglicemizanti orali consentiti, non raggiungono rapidamente gli obiettivi. L'insulina potrebbe anche rappresentare il farmaco di prima scelta se i livelli di glicemia a digiuno sono molto elevati (>250 mg/dL), se l'HbA_{1c} è >10%, se sono presenti segni di scompenso (perdita di peso, poliuria, marcata astenia) e se è riportata una storia di precedente cardiopatia ischemica o ci sono patologie epatiche o renali avanzate.

Nella scelta del regime insulinico bisogna tener conto di alcune considerazioni che dovrebbero valere tutte le

volte che si sceglie un trattamento insulinico:

- utilizzare insuline che meglio riproducono il profilo fisiologico della secrezione insulinica
- utilizzare insuline con elevata riproducibilità
- utilizzare insuline con basso rischio di ipoglicemie
- utilizzare insuline con minor impatto sul peso corporeo
- utilizzare *devices* che semplifichino le procedure iniettive.

Per iniziare la terapia non ci sono formule predefinite, ma alcuni suggerimenti basati sui livelli di HbA_{1c} e sull'andamento della glicemia (iperglicemia a digiuno o post-prandiale, iperglicemia a digiuno e post-prandiale, glicemia elevata per tutto il giorno).

La scelta dello schema deve anche tener conto delle caratteristiche del paziente:

- gravità dell'iperglicemia
- capacità cognitive
- stile di vita relativamente costante o variabile
- comorbidità
- disponibilità ad aderire al regime proposto
- presenza di altre limitazioni.

Quando i target glicemici non sono stati raggiunti, lo schema di trattamento deve essere modificato rapidamente.

I vantaggi di uno stretto controllo glicemico, pur con un incremento di peso e un maggior rischio di ipoglicemie, superano gli svantaggi indotti da una terapia con scarsi effetti sul peso ma che non raggiunge un controllo glicemico ottimale.

Follow-up

Nel nostro paziente è stata sospesa la somministrazione di glibenclamide e aumentata la dose di metformina (2 g/die); la terapia insulinica è stata modificata con uno schema a 4 somministrazioni giornaliere (analogo ad azione rapida ai 3 pasti principali e analogo ad azione ritardata la sera). È stata aggiunta una statina (20 mg/die). La terapia con ACE-inibitori è stata aumentata a 20 mg/die. Inoltre, sulla base del risultato dello studio cardiologico, sono stati aggiunti atenololo 50 mg/die e aspirina 325 mg/die.

A distanza di 2 mesi la glicemia oscillava tra 170 e 200 mg/dL, l'HbA_{1c} e la PA si erano ridotte a 9,1% e 125/70 mmHg, rispettivamente.

Al controllo dopo 6 mesi l'HbA_{1c} si è ridotta a 8,1% e il colesterolo LDL a 95 mg/dL. Ripetuti controlli del

rapporto albumina/creatinina hanno mostrato una riduzione intorno a 110 mg/g creatinina (v.n. <30 mg/g creatinina) in seguito al miglior compenso glicemico e al decremento della PA.

A distanza di un anno la glicemia oscillava tra 110 e 135 mg/dL. L'HbA_{1c} era 7,4%, la PA e i lipidi rimanevano ben controllati.

Lettere consigliate

- California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for

improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51: S265-S280, 2003.

- Odegard PS, Setter SM, Neumiller JJ. Considerations for the pharmacological treatment of diabetes in older adults. *Diabetes Spectrum* 20: 239-247, 2007.
- Ober SK, Watts S, Lawrence RH. Insulin use in elderly diabetic patients. *Clin Interv Aging* 1: 107-113, 2006.
- Huang ES, Zhang Q, Mandra N, et al. The effect of comorbidity and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: A decision analysis. *Ann Intern Med* 149: 11-19, 2008.
- Neumiller JJ, Setter SM, Gates BJ, et al. Pharmacological management of glycemic control in the geriatric patient with type 2 diabetes mellitus. *Consult Pharm* 24: 45-63, 2009.

