

Caso Clinico: Exanatide LAR associato a pioglitazone e metformina riduce tutti i marker del rischio cardiovascolare globale

Paziente di anni 54, sesso maschile, impiegato di banca. Giunge nel dicembre 2014 in prima visita presso il nostro Servizio Diabetologico.

Anamnesi familiare positiva per diabete e ipertensione arteriosa.

Anamnesi fisiologica: vita sedentaria, stile alimentare scorretto come quantità, qualità e frazionamento dei pasti. Fumatore di 15-18 sigarette al dì dall'età di 18 anni. Beve un bicchiere di vino al pasto serale.

Anamnesi patologica: all'età di 43 anni viene fatta diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DMT2); trattato inizialmente con associazione glibenclamide 5 mg + metformina 400 mg (3 cp al dì) e, da circa 3 anni, per un non ottimale controllo metabolico, viene aggiunta terapia insulinica con glargine, 28 U.I. dopo cena. Negli ultimi mesi si rileva cattivo controllo metabolico e, pertanto, viene rimodellata la terapia con passaggio a terapia insulinica multiniettiva associata a metformina, 2500 mg/die (terapia insulinica basal bolus: analogo pronto, 6 U.I. a colazione, 18 U.I. a pranzo, 16 U.I. a cena; insulina glargine, 40 U.I. dopo cena).

Gli esami ematochimici e gli indici antropometrici, portati in visione, sono elencati nella Tabella I.

Giovanni Grossi

*Ospedale Spoke Paola-Cetraro (CS),
Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche*

Parole chiave

Iperglicemia
Sovrappeso
Resistenza insulinica
Rischio cardiovascolare

Informazione e condivisione con il paziente delle strategie terapeutiche da intraprendere

Si erudisce il paziente sulle conseguenze del sovrappeso nell'evoluzione delle sue patologie e come esso possa essere la causa principale della sua iperglicemia, steatosi epatica e dello stesso stato ipertensivo. Pertanto, si riconsidera, come parametro importante, il lifestyle (attività fisica leggera e quotidiana da effettuare con tollerabilità crescente; alimentazione corretta definendo il giusto frazionamento dei pasti: colazione, pranzo, cena, intervallati da due spuntini a metà mattino e pomeriggio. Qualità dei carboidrati da assumere, dando spazio (tre volte a settimana) a nutrienti integrali (pane e pasta) con presa di conoscenza dell'indice glicemico e dell'importanza di ridurre il picco post prandiale dell'iperglicemia.

Si rilascia al paziente un programma alimentare equilibrato (1400 cal/die con presenza di carboidrati a basso indice glicemico) e si prescrive esame ematochimico per: glicemia + peptide C a digiuno e dopo 90 minuti dalla colazione. Si dimette il paziente con la terapia già prescritta in altro Centro e con invito a ritornare appena pronti gli esami ematochimici.

Dopo tre giorni il paziente ritorna a controllo con netto miglioramento

Indirizzo per la corrispondenza

GIOVANNI GROSSI
giovannigrossi@alice.it

Tabella I. Esami portati in visione alla prima visita.

| | |
|---------------------------|-------------|
| Glicemia a digiuno | 194 |
| Azotemia | 36 |
| Acido urico | 7 |
| Potassio serico | 4,28 |
| Sodio serico | 140 |
| Calcio serico | 9,2 |
| GOT | 40 |
| GPT | 88 |
| Gamma GT | 76 |
| Trigliceridi | 224 |
| Colesterolo totale | 210 |
| HDL-colesterolo | 36 |
| LDL-colesterolo | 129,2 |
| HbA _{1c} | 9,2% |
| Ormoni tiroidei | Nella norma |
| PSA totale e sue frazioni | Nella norma |
| Esame urine | Nella norma |

Un'ecografia dell'addome superiore rileva un fegato aumentato di volume con infiltrazione grassa e, quindi, presenza di steatosi epatica definita di 3° grado

Valutazione clinica

| | |
|-----------------------|--------|
| Peso | 102 |
| Altezza | 180 |
| Circonferenza vita | 130 |
| Circonferenza fianchi | 128 |
| Polso | 19 |
| BMI | 31,48 |
| Rapporto vita/fianchi | 1,01 |
| Pressione arteriosa | 160/90 |
| Frequenza cardiaca | 75/m |

della glicemia (glicemia media a digiuno 150 mg/dL, glicemia post-prandiale 180 mg/dL).

Gliesami ematochimici eseguiti danno i seguenti risultati:

- glicemia a digiuno: 180 mg/dL;
- glicemia dopo 90 minuti dalla colazione: 274 mg/dL;
- peptide C a digiuno: 5,8;
- peptide C dopo 90 minuti dalla colazione: 9,6.

Con il rilievo degli esami eseguiti si può concludere con una diagnosi di: *DMT2 in cattivo controllo metabolico, in obesità centrale di 1° grado associata a resistenza insulinica e iperinsulinismo tardivo.*

Si informa il paziente sulla nuova strategia terapeutica da adottare mettendolo a conoscenza dei motivi che inducono a rimodellare la terapia e gli obiettivi che la stessa aiuterà a raggiungere (riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale,

Tabella II. Risultati degli esami ematochimici dopo 5 mesi con terapia a base di exanatide LAR + pioglitazone 30 mg + metformina 1700 mg/die.

| | |
|---------------------------|-------------|
| Glicemia a digiuno | 132 |
| Azotemia | 28 |
| Acido urico | 5,5 |
| Potassio serico | 3,89 |
| Sodio serico | 142 |
| Calcio serico | 9,00 |
| GOT | 37 |
| GPT | 42 |
| Gamma GT | 28 |
| Trigliceridi | 151 |
| Colesterolo totale | 200 |
| HDL-colesterolo | 45 |
| LDL-colesterolo | 89 |
| HbA _{1c} | 6,9% |
| Esame urine | Nella norma |
| PSA totale e sue frazioni | Nella norma |

Valutazione clinica

| | |
|-----------------------|--------|
| Peso | 92 |
| Altezza | 180 |
| Circonferenza vita | 100 |
| Circonferenza fianchi | 98 |
| Polso | 18 |
| BMI | 28,39 |
| Rapporto vita/fianchi | 1,02 |
| Pressione arteriosa | 130/85 |
| Frequenza cardiaca | 72/m |

aumento della sensibilità insulinica e riduzione, a livelli fisiologici, della concentrazione dell'ormone sia a digiuno sia nella fase post-prandiale, riduzione della steatosi, rimodellamento ottimale dei valori pressori).

Pertanto la terapia farmacologica prescritta è stata:

- exanatide LAR: 2 mg in monosomministrazione settimanale;
- pioglitazone 15 mg x 2, associato, nella stessa formulazione, a 850 mg di metformina x 2.

Si raccomanda al paziente di monitorare i valori pressori in conseguenza dell'uso del pioglitazone e all'eventuale comparsa di importanti edemi; lo si istruisce sul monitoraggio strutturato della glicemia domiciliare i cui profili saranno inviati tramite e-mail, settimanalmente, al nostro Centro con la seguente cadenza: fine 1^a settimana, fine 2^a settimana, medie

delle glicemie a digiuno e post-prandiali alla fine della 3^a e 4^a settimana, rispettivamente.

Il paziente ritorna a controllo dopo 60 giorni: peso attuale 96 kg (delta del peso: 91), glicemia a digiuno 158 mg/dL. Le medie glicemiche domiciliari sono notevolmente migliorate durante la 3^a e 4^a settimana: tra 140 e 150 a digiuno; tra 150 e 170 dopo i pasti.

Si conferma, quindi la stessa terapia, stimolando sempre un corretto stile di vita. Per il prossimo controllo vengono prescritti gli esami ematochimici routinari.

Il paziente ritorna a controllo dopo 90 giorni: tutti i parametri ematochimici e antropometrici sono risultati ottimali.

I risultati degli esami ematochimici e degli indici antropometrici sono riportati nella Tabella II.

Si conferma il proseguimento della stessa terapia.

Discussione

Il momento più importante nell'approccio clinico al paziente con alterazioni glicemiche è la sua fenotipizzazione che rappresenta la base per un corretto approccio terapeutico rivolto non solo alla normalizzazione glicemica ma anche, e soprattutto, al rispetto e, possibilmente, al miglioramento di eventuali comorbidità associate al diabete.

In questo paziente l'opzione terapeutica con exenatide LAR ha trovato diversi spunti e in particolare:

1) paziente giovane adulto con durata della malattia relativamente breve;

- 2) acculturato e pronto a ricevere quelle informazioni che servono a ritrovare fiducia verso se stessi e verso il diabetologo, condizioni importanti per il prosieguo del programma terapeutico;
- 3) presenza di resistenza insulinica e iperinsulinismo, quindi, con una riserva pancreatica ancora presente (causa della steatosi epatica e di un regime pressorio non perfettamente controllato);
- 4) sovrappeso;
- 5) compliance terapeutica (una puntura sottocute a settimana contro le quattro quotidiane legate alla terapia insulinica).

L'associazione al pioglitazone è stata scelta al fine di migliorare la resistenza insulinica e avere un'azione antinfiammatoria sul fegato (blocco dell'azione del TN-alfa).

È indiscussa l'efficacia dell'azione della metformina, associata ai due farmaci precedenti, nell'accelerare il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Gli obiettivi raggiunti e ottenuti in pochi mesi hanno, tra l'altro, rafforzato nel paziente gli importanti concetti del corretto stile di vita che associato a una personalizzazione terapeutica rende tale risultato duraturo nel tempo.

Bibliografia

AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2014_linee_guida.pdf

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.; GWAA Study Group. *Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69

Scheen AJ. *Bydureon: prima una volta alla settimana GLP-1 agonista del recettore (exenatide LAR)*. *Rev Med Lieg* 2014;69:214-9.