

Caso clinico

Premessa

La terapia iniziale nel diabete tipo 2 è generalmente, quando tollerata, la metformina. Il processo decisionale terapeutico però si complica quando la metformina da sola non è più sufficiente e bisogna decidere il secondo farmaco. Recentemente l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) hanno sviluppato un algoritmo terapeutico che dovrebbe aiutare tale scelta. La novità del documento consiste nell'attribuire all'auto-monitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre- e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

Caso clinico

Piera, 59 anni, affetta da diabete da circa 3 anni.

Anamnesi familiare

- Genitori deceduti: il padre (diabetico e iperteso) all'età di 66 anni per infarto del miocardio, la madre (ipertesa e obesa) all'età di 76 anni per ictus cerebrale.
- Nonna paterna diabetica e ipertesa deceduta a 68 anni.
- Due fratelli viventi, obesi e ipertesi.

Commenti

L'illustrazione di un caso clinico, compreso quello di Piera, deve partire necessariamente dall'anamnesi familiare.

- Sia il padre, deceduto a 66 anni per infarto miocardico, sia la madre, deceduta a 76 anni per ictus cerebrale, avevano una vasculopatia.
- Anche la nonna paterna era diabetica e ipertesa, e ciò evidenzia la familiarità diabetica di Piera.

Anamnesi fisiologica

- Sviluppo psico-fisico normale.
- Riferisce sovrappeso e scarsa attività fisica sin dalla giovane età. Fumatrice di più di 30 sigarette/die da oltre 20 anni.
- Professione: impiegata bancaria; grado di istruzione: diploma di ragioniera.
- Due figli maschi di 33 e 30 anni, nati a termine e normopeso.
- Menopausa da circa 6 anni.
- Riferisce che per la sua professione è costretta a consumare pasti nelle trattorie o a mangiare panini, mostrando quindi una scarsa attenzione all'apporto calorico quotidiano.

Commenti

L'anamnesi fisiologica sottolinea alcuni fattori di rischio per diabete e malattie cardiovascolari di Piera: sovrappeso, fumo di sigaretta e poco movimento.

Anamnesi patologica remota

- Obesità viscerale dalla giovinezza.
- Tiroidite cronica autoimmune.
- Ipertensione arteriosa essenziale nota da circa 5 anni.
- Dislipidemia mista da epoca non precisata.
- Diabetica da circa 3 anni.

Commenti

L'anamnesi patologica remota di Piera evidenzia obesità viscerale fin dalla giovinezza, tiroidite cronica autoimmune, ipertensione arteriosa da circa 5 anni, dislipidemia mista da epoca imprecisata e diabete da circa 3 anni.

Anamnesi patologica prossima

- Da alcuni mesi lamenta astenia e modesta dispnea da sforzo.
- Scarso controllo glicemico (HbA_{1c}: 8,2%), in trattamento con metformina 500 mg x 2/die.
- Scarso controllo pressorio (PA 150/90 mmHg) con la terapia in corso (ramipril 10 mg/die).
- Pratica terapia con levotiroxina per ipotiroidismo in tiroidite cronica autoimmune con gozzo multinodulare.

Prima visita

- Piera riferisce di fare poca attività fisica e di essere una buona mangiatrice.

- Beve 1-2 bicchieri di vino al giorno e saltuariamente della birra.
- Beve 3 caffè al giorno.
- Fuma 30 sigarette al giorno.
- Riferisce di essere molto impegnata nel suo lavoro e talvolta salta il pranzo e, di conseguenza, mangia molto a cena.
- Hb: 11,7.
- GR: 5 mln/mm³.
- GB: 5000/mm³.
- PLT: 300.000/mm³.
- GOT: 15.
- GPT: 18.
- Gamma GT: 18.

Esame obiettivo

- Altezza 166 cm.
- Peso 83,7 kg.
- BMI 30,4 kg/m² - CV 115 cm.
- Attività cardiaca ritmica.
- Addome globoso per adipex.
- Fegato: margine inferiore debordante di circa 2 cm dall'arcata costale.
- Polsi periferici arteriosi: presenti.
- PA: 150/90.

Commenti

Il sovrappeso/obesità è confermato dalla visita (BMI: 30,4) e così pure l'ipertensione arteriosa (150/90). Il fegato è ingrossato e deborda 2 dita dall'arcata costale. La circonferenza vita è notevole, ed è pari a 115 cm.

Esami ematochimici e ormonali

- TSH: 1,05 µIU/ml (v.n. 0,35-2,80).
- FT3: 3 pg/ml (v.n. 2,3-4,2).
- FT4: 11,3 pg/ml (v.n. 8,5-15,5).
- Glicemia a digiuno: 208 mg/dl (v.n. 70-100 mg/dl).
- HbA_{1c}: 7,8%.
- Colesterolo totale: 221 mg/dl (v.n. 130-200).
- Colesterolo HDL: 43 mg/dl (v.n. > 45).
- Colesterolo LDL: 130 mg/dl (v.n. < 130).
- Trigliceridi: 230 mg/dl (v.n. 20-170).
- Azotemia: 38.
- Creatininemia: 0,9.
- Uricemia: 5,1.

Commenti

Gli esami ematochimici confermano la presenza di diabete mellito scompensato e dislipidemia: colesterolo 221 mg/dl, colesterolo-LDL 130 mg/dl e trigliceridi 230 mg/dl. I parametri renali ed epatici e l'esame emocromocitometrico risultano normali.

Sintesi

- Paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica (obesità viscerale, diabete, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, HDL < 45 mg/dl).
- Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari, forte fumatrice, sedentaria.
- Inoltre l'anamnesi familiare è positiva per malattie cardiovascolari e, infine, il quadro è aggravato dal fatto che la paziente fuma e non fa attività fisica.

Seguendo le raccomandazioni dell'algoritmo terapeutico prodotto in collaborazione tra AMD e SIMG si concordano con Piera le necessarie modifiche dello stile di vita:

- l'assoluta astensione dal fumo;
- l'osservanza più attenta della dieta ipocalorica;
- attività fisica costante (camminare per circa 40 minuti, almeno 5 volte alla settimana).

Inoltre, si educa la paziente al monitoraggio

glicemico domiciliare pre- e post-prandiale e si richiede lo screening delle complicanze.

Commenti

Le prime regole da condividere con il paziente sono quelle dello stile di vita: abolizione del fumo, dieta ipocalorica da ritagliare sulla persona e attività fisica costante (camminare 30-40 minuti al giorno per almeno 5 volte a settimana). Inoltre è importante educare il paziente diabetico in cura al monitoraggio glicemico domiciliare pre- e postprandiale.

Azione

In attesa di quanto prescritto e in considerazione del fenotipo, dello scarso controllo glico-metabolico, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa non a target, si prescrive:

- metformina 850 mg x 2/die;
- statina (simvastatina 20 mg/die);
- associazione sartano + diuretico (olmesartan + idroclorotiazide).

Dopo 3 mesi

- Piera esegue gli esami di controllo (HbA_{1c} 7,5%, glicemia a digiuno 145 mg/dl, colesterolo-LDL 98) e ottiene un modesto (1,2 kg) calo di peso (82,5 kg, BMI 30).
- L'automonitoraggio della glicemia presenta una prevalenza di glicemie post-prandiali (Fig. 1).
- Esegue uno screening delle complicanze (FO, ECG + ecocardiogramma, eco-Doppler di vasi del collo, arti inferiori e aorta addominale), con esito negativo.
- L'attività fisica è ancora scarsa.
- Continua a fumare 10 sigarette.
- La PA è 125/80.

FIGURA 1.

Andamento della glicemia capillare.

	Colazione	2 h dopo	Pranzo	2 h dopo	Cena	2 h dopo
LUN	145	180	167	181	90	205
MER	149	172	157	182	131	202
VEN	140	179	149	183	55	213

FIGURA 2.

Andamento della glicemia capillare.

	Colazione	2 h dopo	Pranzo	2 h dopo	Cena	2 h dopo
LUN	105	130	117	131	90	135
MER	119	142	127	132	111	142
VEN	120	139	129	133	125	153

Commenti

La paziente torna al controllo come richiesto, ma non tutte le prescrizioni sono state seguite regolarmente. Dagli esami eseguiti risulta che l'emoglobina glicata non è a target, mentre il quadro lipidico e il controllo pressorio lo sono. Non ha abolito il fumo ma lo ha solo limitato a 10 sigarette al giorno. Non sono presenti complicanze e danni d'organo.

Decisione terapeutica

- Non avendo raggiunto gli obiettivi si raccomandano con ancora più forza le modifiche dello stile di vita:
 - dieta ipocalorica a basso indice glicemico;
 - attività fisica moderata regolare: passeggiata, bicicletta, cyclette (3 ore/settimana);
 - abolizione del fumo;
- Si confermano le terapie per dislipidemia e per ipertensione.
- Si conferma il monitoraggio domiciliare della glicemia capillare.

Si intensifica la terapia del diabete mellito aggiungendo alla metformina acarbose, da

iniziare con 50 mg/die a cena per la prima settimana, da portare a 50 mg x 2/die, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg x 3/die, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia sarà di 100 mg x 3/die. Questo schema permette di limitare al massimo gli effetti collaterali intestinali tipici del farmaco.

Commenti

In presenza di prevalente iperglicemia postprandiale l'algoritmo terapeutico AMD-SIMG suggerisce di scegliere, in aggiunta alla metformina, un farmaco che agisca soprattutto su questo tipo di iperglicemia. L'acarbose rientra tra le prime scelte in questo ambito.

Dopo 8 mesi

- Piera esegue gli esami di controllo (HbA_{1c} 6,1%, glicemia a digiuno 109 mg/dl, colesterolo-LDL 98) e ottiene un significativo calo di peso (76 kg, BMI 26,7). La PA, controllata più volte, è 125/80.

- Piera si sente bene e ha ridotto il fumo di sigarette a 3 al giorno.
- Ha eseguito regolarmente l'autocontrollo glicemico che mostra un adeguato controllo delle glicemie sia a digiuno sia postprandiali.

Bibliografia

- 1 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.
- 2 Italian Association of Medical Diabetologists AMD. Personalisation of therapy in type 2 diabetes. Available from http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/ (accessed November 2013)
- 3 Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:46-55.
- 4 Gallo M, et al. Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:104.

Commento

Il caso clinico raccontato dal prof Ceriello, rappresenta una situazione molto frequente anche nella pratica clinica quotidiana del medico di medicina generale (MMG). Vale a dire la scelta del 2° farmaco da associare alla metformina in caso di fallimento secondario della stessa.

Mentre, infatti, per l'inizio della terapia farmacologica non vi sono quasi mai dubbi e alternative (in quasi la totalità dei casi il farmaco di 1ª scelta è sempre la metformina), le alternative nello step successivo sono invece diverse (pioglitazone, analoghi del GLP1, inibitori dei DDP-4, sulfaniluree, repaglinide, acarbose e, in casi selezionati, la stessa insulina).

Per fortuna, grazie alle nuove modalità di approccio terapeutico nel diabete tipo 2 basate sul concetto della "fenotipizzazione" del paziente, la scelta del 2° farmaco di associazione si è però molto semplificata.

Basandosi, infatti, soprattutto sui valori dell'automonitoraggio glicemico (glicemia a digiuno e postprandiale) oltre all'età, al BMI e ai valori della clearance della creatinina, è possibile pervenire a una scelta sufficientemente precisa e sicura. Il MMG può in questo percorso trovare anche un valido aiuto negli algoritmi terapeutici AMD, consultabili on-line alla pagina: http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/.

Nel caso presentato, tenuto conto delle condizioni sopra menzionate (iperglicemie prevalentemente postprandiali), le alternative possibili erano: gli analoghi del GLP1, gli inibitori dei DDP-4, la repaglinide e, per l'appunto, l'acarbose. Per un MMG la scelta terapeutica si limitava in questo caso (a meno di un invio al centro diabetologico) solo alla repaglinide e all'acarbose (gli altri due farmaci necessitano infatti di un piano terapeutico da parte dello specialista). Rispetto alla situazione clinica di Piera la scelta tra acarbose e repaglinide era indifferente.

L'acarbose, in generale, rappresenta dunque una scelta accettabile per diverse ragioni:

1. gli effetti prevalenti sulla riduzione della glicemia postprandiale e il relativo miglioramento dell'HbA_{1c} (in media -0,86%, range 0,6-1,4%);
2. il bassissimo rischio di ipoglicemia;
3. la possibilità di essere associato con qualsiasi altro ipoglicemizzante (tant'è che in alcuni studi è stato associato anche all'insulina laddove vi erano difficoltà a raggiungere il target della glicemia post-prandiale);
4. la possibilità di essere utilizzato nell'insufficienza renale cronica fino a una clearance di 25 ml/min, a causa della sua prevalente eliminazione con le feci.

Qualche altro effetto "ancillare" completa ancor meglio queste caratteristiche:

1. un effetto positivo sulla riduzione dei trigliceridi (Piera ha elevati valori di trigliceridi) (Kado S, Murakami T, Aoki A, et al. *Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 1998;41:49-55);
2. i potenziali effetti positivi sul rischio cardiovascolare ottenuti tuttavia solo su endpoint secondari nello studio STOP-NIDDM (Piera ha un rischio cardiovascolare elevato perché fumatrice, diabetica, ipertesa e dislipidemica e ha familiarità di 1° grado). Nel gruppo trattato con acarbose rispetto al gruppo placebo si è osservata infatti una riduzione del rischio di infarto acuto del miocardio del 91%, una minore incidenza della comparsa di ipertensione e in generale una riduzione di tutti gli eventi cardiovascolari (Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. J Am Med Ass 2003;290:486-94).

Molto appropriata, infine, nel caso clinico di Piera la scelta del terapeuta di iniziare la terapia con bassissime dosi di acarbose (50 mg/die per 1 settimana) con aumenti lenti e gradualità, poiché questo è l'unico modo per minimizzare o evitare gli effetti collaterali più frequenti dell'acarbose (meteorismo, dolori addominali, flatulenza, diarrea, aumento delle transaminasi), cause frequenti di abbandono della terapia da parte del paziente.

Le uniche raccomandazioni per il MMG sono di evitare la prescrizione di acarbose in caso di malattie gastrointestinali croniche (se associate a disturbi della digestione e dell'assorbimento o a stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, quali grosse ernie, ostruzioni o ulcerazioni intestinali, gastroresezione) e, in caso di ipoglicemia causata da altri antidiabetici associati, di non utilizzare saccarosio, ma glucosio o fruttosio.

Gerardo Medea
Area Metabolica SIMG, Brescia