

# RAPIDO INCREMENTO PONDERALE E STATO EDEMIGENO IN PAZIENTE DIABETICO TIPO 2

L. GOTTARDO, D. CRAZZOLARA, A. AVOGARO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova, Padova

## Storia clinica

Descriviamo il caso di un uomo diabetico tipo 2, obeso e iperteso, di 61 anni, giunto alla nostra osservazione per comparsa da alcuni giorni di un'eruzione cutanea pruriginosa agli arti inferiori associata all'insorgenza di importanti edemi diffusi e aumento ponderale di circa 10 kg in meno di due settimane.

All'anamnesi risultava familiarità per obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito e neoplasie; il paziente era un ex fumatore, riferiva discreto introito di alcolici, non particolari allergie, saltuariamente nicturia, per quattordici anni aveva lavorato come carpentiere in Africa, attualmente magazziniere. All'anamnesi patologica remota risultavano: l'insorgenza del diabete mellito tipo 2 risaliva all'età di 40 anni, sempre trattato con antidiabetici orali (associazione di metformina e glibenclamide); un anno fa circa riscontro di ipertensione arteriosa in terapia con diuretico dell'ansa e ACE inibitori; psoriasi; cinque anni fa intervento di correzione di fimosi, da allora frequenti infezioni peniene.

Tredici giorni prima del ricovero, il paziente era stato dimesso dal nostro reparto dove era stato ricoverato per scompenso iperglicemico e crisi ipertensiva.

Obiettivamente, in corso di tale ricovero, si segnalavano: obesità di tipo centrale (BMI = 36 kg/m<sup>2</sup> con rapporto vita/fianchi superiore a 1); soffio cardiaco olosistolico di circa 3/6, soffi carotidei bilaterali, lieve succulenza pretibiale, polsi periferici iposfigmici, soffi femorali bilaterali, piccole chiazze psoriasiche a livello dei gomiti, retroauricolari e all'addome.

Durante tale degenza, era stato necessario potenziare la terapia antipertensiva, aggiungendo all'enalapril e alla furosemide, candesartan e amlodipina, per ottenere dei valori pressori accettabili. Il controllo glicemico pregresso, come dimostrato dal valore di HbA<sub>1c</sub> pari a 9,9%, era risultato scadente. La secrezione endogena di insulina era risultata aumentata

come dimostrato dal valore di C-peptide basale pari a 7,6 µg/L (vn 0,4-4). Era stata pertanto sospesa la glibenclamide, e aggiunto pioglitazone alla metformina, raccomandando un regime dietetico equilibrato ipocalorico (1200 kcal), mediante il quale già durante la degenza si era ottenuto un buon controllo glicometabolico e un discreto calo ponderale (peso corporeo da 105,5 kg a 101 kg alla dimissione). Venivano riscontrate piccola ulcera interdigitale tra il primo e il secondo dito del piede sinistro e balanopostite, verosimili cause dello scompenso iperglicemico, trattate mediante terapia antibiotica e medicazioni topiche. Si riscontrava inoltre nefropatia diabetica incipiente (microalbuminuria = 101,6-150 µg/min), neuropatia sensitivo-motoria di grado abbastanza marcato, retinopatia diabetico-ipertensiva. Era presente importante iperuricemia (0,8 mmol/L vn 0,21-0,42) con uricuria lievemente ridotta, tanto che in corso di degenza il paziente ha presentato episodio di artrite gottosa acuta alla I articolazione metatarso falangea di destra, risolto con terapia a base di colchicina e successivamente allopurinolo.

Inoltre, erano state eseguite le seguenti indagini strumentali: radiografia del torace: "campi polmonari ben espansi, ombre ilari nei limiti, ombra cardiaca ingrandita, calcificazioni all'arco aortico, seni costofrenici poco profondi"; ecocardiogramma: "cardiopatia ipertensiva, ventricolo sinistro lievemente dilatato con normale funzione sistolica (VTD 80 mL/m<sup>2</sup>; FE = 58%), moderato aumento della massa miocardica, ispessimento e calcificazioni delle cuspidi aortiche con discreta apertura; ventricolo destro lievemente dilatato con normale funzione; ecografia addome superiore: steatosi epatica, angiomiolipoma renale; ecocolor Doppler venoso arti inferiori: diffuse varici della safena magna, incontinenza dalla crosse safeno femorale; ecocolor Doppler TSA: stenosi del 45-50% all'origine della carotide interna destra; ecocolor Doppler arti inferiori: moderate alterazioni arteriose bisiliaco femoropoplitee di non attuale rilievo, stenosi di

iniziale rilievo delle arterie tibiali posteriori, ben compensate dalle corrispondenti arterie tibiali anteriori. Alla luce dei risultati ecografici era stata intrapresa terapia antiaggregante.

### Esame obiettivo

Dopo quasi due settimane dalla dimissione, il paziente giungeva nuovamente alla nostra osservazione per la comparsa di un'eruzione cutanea pruriginosa agli arti inferiori associata all'insorgenza di importanti edemi diffusi determinanti un aumento ponderale di circa 10 kg. Il peso corporeo era pari a 110,5 kg, i valori pressori pari a 170/80 mmHg. Rispetto alla precedente obiettività, all'auscultazione del torace si rilevavano alcuni rumori secchi modificabili con la tosse, non udibili da stasi, erano evidenti importanti edemi declivi improntabili e lesioni eritematose diffuse agli arti inferiori.

### Esami biumorali e strumentali

Agli esami biumorali si confermavano una modesta ipercolesterolemia, anemia normocitica (emoglobina = 104 g/L; MCV = 96,6 fl); VES e PCR superiori ai limiti di norma; l'uricemia, gli indici di funzionalità renale ed epatica erano nella norma. Il profilo proteico era compatibile con stato infiammatorio. Si rilevava, rispetto al ricovero precedente, un peggioramento della proteinuria (valore medio 1,92 g/24 ore). In merito all'anemia, era presente lieve iposideremia (8 µmol/L vn 11,6-31,3) con transferrinemia, ferritinemia nei limiti di norma, come pure il dosaggio di B12, folati, reticolocitemia e la ricerca di sangue occulto fecale.

Per ricercare eventuali altre cause corresponsabili del peggioramento della proteinuria sono stati dosati C3, C4 e gli immunocomplessi circolanti, risultati nei limiti di norma, come pure le ripetute urinocolture.

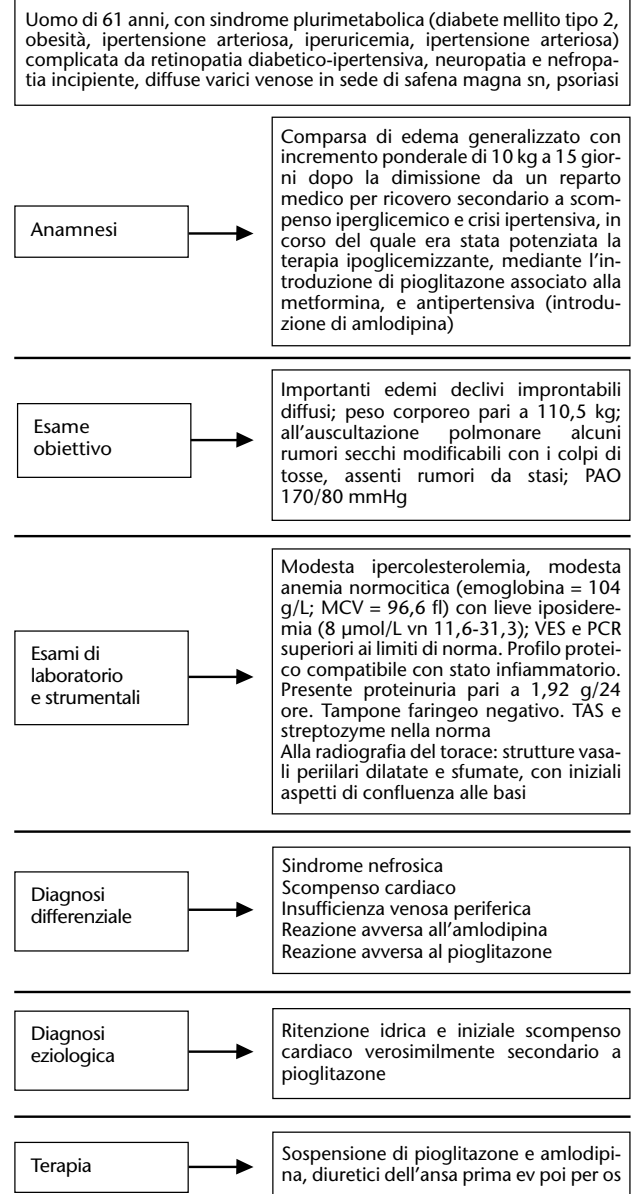
L'elettrocardiogramma risultava nei limiti di norma. La radiografia del torace, rispetto alla precedente, dimostrava strutture vasali periilari dilatate e sfumate, con iniziali aspetti di confluenza alle basi.

Il paziente inoltre lamentava faringodinia per cui veniva eseguito tampone faringeo risultato negativo, il dosaggio di TAS e streptozyme è risultato nella norma.

### Decorso clinico

È stata sospesa la terapia con pioglitazone e il paziente è stato trattato con diuretici, dapprima per via

### Flow-chart



parenterale e successivamente per os, ottenendo un graduale calo ponderale, la risoluzione degli edemi periferici e un buon compenso pressorio e cardiocircolatorio. Inoltre dopo alcuni giorni sono scomparse anche le lesioni eritematose e pruriginose. Ulteriore miglioramento è stato ottenuto anche dopo la sospensione del calcio antagonista.

Alla dimissione il paziente pesava 99,5 kg. La radiografia del torace di controllo evidenziava campi polmonari rischiarati.

Il compenso glicemico, dopo la sospensione del pioglitazone, è stato ottenuto mediante l'associazione alla metformina di boli preprandiali di insulina rapida e insulina intermedia alla sera.

## Discussione

Durante la degenza si è cercato di trovare spiegazione al rapido aumento ponderale.

Ricordiamo che non erano presenti alterazioni degli indici di funzionalità renale, né i livelli di albuminemia giustificavano un'ipoonchia. Inoltre l'edema non era tale da essere giustificato dall'insufficienza venosa periferica. L'elettrocardiogramma era nei limiti di norma. Il paziente non era dispnoico e l'auscultazione del torace non aveva mai evidenziato segni di stasi polmonare, anche se la radiografia del torace all'ingresso evidenziava strutture periilari dilatate e sfumate con iniziali aspetti di confluenza alle basi. Ci è subito parso evidente che l'incremento ponderale secondario alla ritenzione idrica potesse essere causato dall'introduzione di nuovi farmaci, in particolare del pioglitazone, terapia che il paziente assumeva ormai da quasi un mese con ottimi risultati sui profili glicemici notturnali. La terapia a base di calcio antagonista, anche questa di recente introdotta nel paziente, era stata sospesa, perché ritenuta possibile concausa degli edemi periferici. Infatti, sono riconosciuti i possibili effetti edemigeni di tale classe di farmaci, ma solitamente le manifestazioni sono locali e di lieve entità, non così generalizzate (1). La pronta risposta alla sospensione del farmaco e alla terapia diuretica endovenosa a base di furosemide, ha confermato l'ipotesi di una ritenzione idrica acuta.

Pioglitazone è una molecola appartenente alla classe dei tiazolidinedioni che, mediante il legame e la stimolazione del recettore nucleare perossisoma proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ), agiscono sensibilizzando il fegato e i tessuti periferici all'azione dell'insulina (2). Tra gli effetti avversi di tale terapia esiste la comparsa di edema che può essere parzialmente spiegato da ritenzione idrica e, secondo alcuni autori da una relativa vasodilatazione precapillare (3) che avviene soprattutto con l'uso terapeutico associato di insulina e che quindi potrebbe avvenire anche con farmaci che aumentano la sensibilità insulinica. Tale vasodilatazione precapillare può dunque portare a edema locale e avviene anche con l'uso di farmaci come i calcio antagonisti (4).

È stata inoltre dimostrata un'alta espressione di PPAR  $\gamma$  mRNA a livello dei dotti collettori renali che potrebbe indicare un suo ruolo nella ritenzione sistemica di acqua e sodio. L'attivazione di PPAR  $\gamma$  renali nei pazienti diabetici trattati con tiazolidinedioni, secondo alcuni autori, potrebbe spiegare il loro effetto proedemigeno (5).

I tiazolidinedioni possono esacerbare o precipitare, mediante la ritenzione idrica, un'insufficienza cardiaca. È stato pure dimostrato che, durante la terapia con tiazolidinedioni, i valori di emoglobina ed ematocrito possono ridursi proprio a causa di una conseguente emodiluzione (6).

In studi a lungo termine è stato dimostrato che durante il trattamento con glitazoni, soprattutto nei primi mesi, ci può essere un aumento di peso del 5%. Tale incremento, oltre alla ritenzione idrica è dovuto anche a un aumento di grasso sottocutaneo in favore di una riduzione del grasso viscerale che spiegherebbe, insieme alle modificazioni nel profilo lipidico, la riduzione del rischio cardiovascolare (7, 8).

In conclusione, il nostro caso suggerisce che gli agonisti del PPAR  $\gamma$  rappresentano farmaci di sicura efficacia nel ridurre la resistenza insulinica nel diabete mellito di tipo 2. Peraltro il loro impiego deve avvenire con cautela, escludendo gravi complicanze a lungo termine della malattia diabetica e in particolare l'esistenza di una cardiopatia, che possono esacerbare quella che attualmente sembra essere il loro effetto collaterale più importante, ovvero la ritenzione idrica (9).

## Bibliografia

1. Abernethy DR, Schwartz JB: Drug Therapy: Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* **341**, 1447-1457, 1999
2. Saltiel AR, Olefsky JM: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* **45**, 1661-1669, 1996
3. Hirshberg B et al: Natural course of insulin oedema. *J Endocrinol Invest* **23**, 187-188, 2000
4. Dougall HT et al: A comparative review of the adverse effects of calcium antagonist. *Drug Saf* **15**, 91-106, 1996
5. Guan Y, Breyer MD: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* **60**, 14-30, 2001
6. Belcher G, Matthews DR: Safety and tolerability of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **108** (suppl 2), S267-S273, 2000
7. Myhazaki Y et al: Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* **49** (suppl 1), A299, 2000
8. De Souza CJ et al: Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* **50** (8), 1863-1871, 2001
9. Lebovitz HE. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev* **18** (suppl 2), S23-29, 2002

*Pervenuto in Redazione il 27/5/2002 - Accettato per la pubblicazione il 14/6/2002*