

Una nuova sfida per linagliptin: diabete, trapianto d'organo e insufficienza renale cronica nel medesimo paziente

Benedetta M. Bonora

Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Introduzione

L'associazione tra cirrosi epatica e diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è nota da molti anni [1]. Si stima che alterazioni del metabolismo glucidico siano presenti in almeno due terzi dei pazienti con cirrosi [2,3]. In questi pazienti, il diabete può essere sia una conseguenza della malattia epatica che una condizione pre-esistente. Nel primo caso il trapianto di fegato sarebbe la soluzione [4], tuttavia il diabete post-trapianto rimane una condizione comune [5].

Per i pazienti con cirrosi epatica l'armamentario terapeutico per il trattamento del DMT2 è estremamente limitato e gli studi disponibili su questo tipo di popolazione sono molto pochi [6]. Le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono ideali per il trattamento di

pazienti con DMT2 ed epatopatia cronica; non è infatti necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione epatica [7]. Anche per quanto riguarda il trattamento del diabete nel post-trapianto, i dati relativi a efficacia e sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti orali sono scarsi; tuttavia gli studi disponibili suggeriscono che gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4i) sono sicuri ed efficaci in questa tipologia di pazienti [8,9].

Con la descrizione di questo caso clinico, si discuterà come l'uso di un DPP4i, e in particolare di linagliptin, possa rappresentare una valida strategia terapeutica nella gestione di pazienti diabetici, cirrotici che vanno incontro a trapianto di fegato.

Situazione clinica e approccio terapeutico

A ottobre 2015 giunge alla nostra osservazione, per una visita ambulatoriale di controllo, un paziente maschio, di nazionalità italiana, di 60 anni. Riferisce DMT2 da 4 anni, in terapia insulinica multi-iniettiva con schema *basal-bolus* (insulina lispro 11 U a colazione, 15 U a pranzo e cena, insulina glargine 15 U *bedtime*); è in apparente buon controllo glicemico.

Indirizzo per la corrispondenza:

Benedetta M. Bonora
e-mail: bebe-bonora@hotmail.it

Accettato: 04/05/2018 – Pubblicato online: 04/09/2018

© 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/

mico, come attestato dall'ultima emoglobina glicata (HbA1c) che risulta pari a 55 mmol/mol (7,2%). Dal punto di vista anamnestico, segnala cirrosi epatica criptogenetica complicata da ipertensione portale, varici esofagee F2 bianche, gastropatia congestizia con precedenti episodi di sanguinamento, numerosi ricoveri per encefalopatia porto-sistemica. Per tale quadro clinico il paziente è in lista per il trapianto di fegato.

Gli esami che reca in visione documentano: anemia normocitica (Hb 10,2 g/dl, MCV 90,5 fl), segni di ipersplenismo (GB 5920/mmc, piastrine 124000/mmc), alterati indici di funzionalità epatica [PT 37%, INR 1,48, proteine totali 65,9 g/L, albumina 27,5 g/L, bilirubina totale 35,3 μ mol/L (2,06 mg/dl), diretta 18 μ mol/L (1,05 mg/dl), indiretta 17,3 μ mol/L (1,01 mg/dl)], indici di citolisi e colestasi epatica nella norma (ALT 20 U/L, AST 40 U/L, GGT 29 U/L), esami di funzionalità renale nella norma [creatinina 81 μ mol/L (0,91 mg/dl), eGFR 91 ml/min/1,73 m²]. Il paziente è classificato con score Child-Pugh B 9 e MELD 15. È in trattamento polifarmacologico con furosemide, potassio canrenoato, propranololo, pantoprazolo, lattulosio, rifaximina. Il diario glicemico non mostra episodi ipoglicemici severi, ma rare ipoglicemie lievi e qualche valore iperglicemico >200 mg/dl, ma <300 mg/dl. In considerazione dell'elevato fabbisogno insulinico e del quadro generale, si decide di confermare la terapia e si programmano visite di controllo ambulatoriali ogni 6 mesi.

A inizio giugno 2016, il paziente è sottoposto a trapianto di fegato. Viene dimesso con terapia immunosoppressiva (tacrolimus e deltacortene a scalare) e per il controllo glicemico si conferma la terapia insulinica multi-iniettiva. Poche settimane dopo, nel corso di una visita di controllo il paziente riferisce ipoglicemie, anche notturne, che l'hanno indotto a ridurre progressivamente l'insulina serale fino alla completa sospensione. Per il persistere di valori glicemici molto bassi (anche <70 mg/dl) durante la giornata, ha drasticamente ridotto i dosaggi di insulina prandiale: lispro 6 U a colazione, 7 U a pranzo, 7 U a cena. Il valore di HbA1c 34 mmol/mol (5,3%) è verosimilmente inficiato in parte dalle trasfusioni,

che si sono rese necessarie durante l'intervento, in parte dalle numerose ipoglicemie. Si propone al paziente di sospendere la terapia insulinica e di iniziare una terapia con ipoglicemizzante orale, ma egli decide di proseguire con la terapia in atto.

Alla successiva visita (settembre 2016), gli esami di controllo evidenziano: HbA1c 34 mmol/mol (5,3%), glicemia a digiuno 121 mg/dl, creatinina 1,67 mg/dl, eGFR 44 ml/min/1,73 m² e funzionalità epatica nella norma. Considerato il peggioramento della funzione renale, viene ridotta la terapia con tacrolimus, si associa micofenolato e contestualmente si sospende la terapia steroidea. Il paziente riferisce inoltre di aver ulteriormente ridotto la terapia insulinica per la comparsa di ipoglicemie. Si ripropone quindi la possibilità di sospendere la terapia insulinica per diminuire il rischio di ipoglicemie sostituendola con la terapia ipoglicemizzante orale, che il paziente accetta. Pertanto, visto il quadro di insufficienza renale cronica (IRC), si decide di intraprendere una terapia con il DPP4i linagliptin, 5 mg/die in monoterapia.

Nel marzo 2017, il paziente ritorna per la visita di controllo. Non riferisce più episodi ipoglicemici, ma riporta che dopo le prime settimane dal cambio di terapia in cui ha continuato un serrato autocontrollo, avendo notato buoni valori glicemici (100-130 mg/dl in media a digiuno, 140-160 mg/dl post-prandiale), ha ridotto drasticamente l'autocontrollo glicemico. Gli esami portati in visione evidenziano: HbA1c 47 mmol/mol (6,4%), glicemia a digiuno 126 mg/dl, creatinina 1,4 mg/dl, eGFR 54 ml/min/1,73 m²; si conferma quindi la terapia in atto.

Al controllo di novembre 2017 gli esami indicano HbA1c 51 mmol/mol (6,8%), glicemia a digiuno 143 mg/dl, rialzo degli indici di citolisi e colestasi epatica (ALT 68 U/L, AST 59 U/L, GGT 260 U/L); si consigliano un'ecografia addominale, che documenta una dilatazione delle vie biliari, e l'esame colangiogramma addome che rileva la stenosi dell'anastomosi coledoco-coledocica; il paziente viene messo in lista per una colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) per sfinterotomia e posizionamento protesi.

A gennaio 2018 si rileva un peggioramento dei livelli glicemici e degli esami bioumorali (glicemia a digiuno 186 mg/dl, HbA1c 65 mmol/mol (8,1%), ALT 163 U/L, AST 156 U/L, GGT 864 U/L, ALP 792 U/L) e si consiglia pertanto una nuova ERCP nel sospetto di dislocazione della protesi. Per il peggioramento dei profili glicemici soprattutto al risveglio mattutino, verosimilmente secondario al deterioramento della funzionalità epatica, si decide il ripristino della terapia insulinica basale con glargine 14 U, confermando il DPP4i.

Nell'aprile 2018, dopo l'intervento di riposizionamento della protesi, gli indici di citolisi e colestasi epatica si normalizzano con il contestuale ritorno dei profili glicemici ai valori osservati prima del peggioramento degli esami ematochimici. Il paziente ha ridotto progressivamente, fino a sospendere del tutto, insulina glargine, continuando il solo linagliptin. Le ultime analisi evidenziano: HbA1c 53 mmol/mol (7%), glicemia a digiuno 120-130 mg/dl e 2 ore dopo i pasti 145-170 mg/dl. Viene quindi consigliato al paziente di proseguire con il DPP4i in monoterapia.

Discussione

Nonostante l'armamentario terapeutico a disposizione del diabetologo si sia notevolmente ampliato negli ultimi anni, il paziente con cirrosi epatica, così come quello con insufficienza renale cronica, rappresenta tutt'oggi una delle sfide più difficili. Pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti orali su questi pazienti, che rappresentano una piccola quota, rendendo difficile la stesura di linee guida di trattamento.

Per anni la terapia insulinica è stata considerata l'unica strategia terapeutica percorribile. Recentemente, grazie a nuove conoscenze sui "vecchi farmaci" e allo sviluppo di farmaci ipoglicemizzanti innovativi, si sono aperte nuove prospettive [10,11]. I dati pub-

blicati sulla farmacocinetica delle incretine in pazienti con vari gradi di danno epatico suggeriscono la sicurezza di alcune di queste molecole, come per esempio linagliptin, anche in pazienti con epatopatia avanzata [7].

Ancora minori sono le informazioni disponibili sul trattamento ipoglicemizzante di pazienti trapiantati. Nell'immediato post-operatorio, anche in considerazione della terapia steroidea immunosoppressiva prevista, la terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace, benché stiano emergendo sempre più dati riguardo all'utilizzo delle incretine nella gestione cronica del diabete in soggetti trapiantati [8,9].

Il caso clinico descritto rispecchia questo contesto di difficile gestione. Ed è proprio sulla base dei dati promettenti emergenti in letteratura e in considerazione delle caratteristiche peculiari della molecola linagliptin che, di fronte a un paziente trapiantato di fegato, con alterazioni degli indici di funzionalità renale e frequenti ipoglicemie secondarie alla terapia insulinica in atto, si è optato per una strategia ipoglicemizzante con linagliptin in monoterapia. Tale trattamento si è rivelato sicuro ed efficace anche durante una fase transitoria di scompenso della funzionalità del fegato trapiantato.

Conclusioni

Il caso clinico qui riportato è un esempio della maneggevolezza di linagliptin, della sua sicurezza ma anche della sua efficacia in pazienti con quadro clinico complesso, che sempre più frequentemente si presentano agli ambulatori di diabetologia. Nonostante siano necessari studi a lungo termine sull'impiego di questi farmaci in queste popolazioni e visti i dati emergenti della letteratura, si ritiene che il loro utilizzo non debba essere precluso in questa tipologia di pazienti.

Disclosure

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

La dott.ssa B.M. Bonora dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet*. 1967;2:1051-6.
2. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:119-25.
3. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME et al. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015;63:1484-90.
4. Merli M, Leonetti F, Riggio O et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30:649-54.
5. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
6. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int*. 2016;36:936-48.
7. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:75-85.
8. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev*. 2016;37: 37-61.
9. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. *Med Clin North Am*. 2016;100:535-50.
10. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007;30:734-43.
11. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:773-85.