

I punteggi che contano...

Si presenta presso l'ambulatorio di diabetologia il signor Stefano, 70 anni, affetto da diabete mellito dall'età di 59 anni e cirrosi epatica HCV correlata dall'età di 46 anni.

Peso: 59 kg, altezza 173 cm, BMI: 19,7 kg/m². Porta in visione i seguenti esami: HbA1c 6,2%, GOT 21 UI/L (8-48 UI/L), GPT 14 UI/L (7-55 UI/L), creatinina 1,8 mg/dl (0,8-1,3 mg/dl - filtrato glomerulare stimato 40 ml/min secondo CKD-EPI), bilirubina totale 1,54 mg/dl (0,3-1,0 mg/dl), albumina 3,6 g/dl (3,5-5,5 g/dl), INR 2,01 (0,9-1,3).

L'ultima ecografia addome documentava fegato ad ecostruttura grossolana, margini irregolari ed ipertrofia del lobo caudato. Assenza di lesioni focali. Milza di dimensioni modicamente aumentate. Modica falda ascitica nel recesso epato-diaframmatico, nel recesso spleno-diaframmatico, e fra le anse intestinali.

Le manovre semeiologiche eseguite durante la recente visita epatologica mettevano in evidenza la presenza di ascite sopra la linea ombelicale trasversa, per cui veniva prescritta terapia diuretica. Assenza di segni correlabili ad encefalopatia.

Attualmente è in terapia ipoglicemizzante con metformina 2000 mg/die, ed insulina glargine 16 UI la sera. Mostra monitoraggio glicemico domiciliare con glicemie a target.

Dato il contesto clinico quale terapia potrebbe essere più adatta per questo paziente?

1. Sitagliptin 50 mg/die e insulina glargine
2. Metformina 1500 mg/die e GLP-1 RA
3. Gliclazide 60 mg e metformina 2000 mg/die
4. Insulina secondo schema basal-bolus

Il punteggio Child-Pugh stratifica la cirrosi in tre classi (A, B, C) in base ai segni clinici di scompenso della cirrosi (ascite, encefalopatia) e test di funzionalità epatica (bilirubina, albumina, tempo di protrombina).

Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Bilirubina totale , mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina sierica , g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Gradi I-II (trattabile)	Gradi III-IV (refrattaria)

A seconda del punteggio si possono identificare tre classi:

- Child-Pugh A: 5- 6 punti (funzionalità epatica normale o lievemente compromessa)
- Child-Pugh B: 7-9 punti (funzionalità epatica moderatamente compromessa)
- Child-Pugh C: 10-15 punti (funzionalità epatica severamente compromessa)

La risposta esatta è la n1

Sitagliptin 50 mg/die e insulina glargine

Perché:

Il paziente presenta uno score di Child-Pugh B8 (2 punti INR, 3 punti ascite moderata, 1 punto bilirubina totale, 1 punto albumina, 1 punto encefalopatia), si trova dunque in una condizione di disfunzione epatica moderata.

I DPP-4 inibitori, in particolare sitagliptin, hanno dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti con diabete mellito e danno epatico cronico, inclusa la cirrosi epatica. Questi farmaci non comportano un rischio di ipoglicemia, hanno un effetto neutro sul peso corporeo ed essendo eliminati principalmente tramite escrezione renale, hanno mostrato parametri farmacodinamici simili in pazienti con funzione epatica compromessa rispetto a pazienti non cirrotici. La terapia con DPP-4 inibitori quali sitagliptin, linagliptin, saxagliptin and alogliptin, dunque, si presenta sicura anche in condizioni di insufficienza epatica moderata. Unica eccezione il vildagliptin, controindicato nei casi di insufficienza epatica, in particolare se GOT o GPT > 3 volte il limite superiore del range di normalità.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di metformina nella gestione del diabete nei pazienti con malattia epatica può essere sicuro ed essere associato a una sopravvivenza migliore, inferiore rischio di sviluppare epatocarcinoma e di encefalopatia epatica. Sembra ragionevole, tuttavia, interrompere la metformina in pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata/grave al fine di evitare complicanze gravi, seppur rare, come l'acidosi lattica. È inoltre fondamentale considerare i pazienti con più comorbidità come pazienti ad alto rischio di acidosi lattica, in particolare, la presenza di sepsi e la riduzione della funzionalità renale, condizioni facilmente associate ad una cirrosi scompensata.

Farmaci quali liraglutide, dulaglutide e semaglutide, possono essere utilizzati in pazienti con cirrosi e funzione epatica conservata/lievemente compromessa; tuttavia, dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con cirrosi e funzionalità epatica moderatamente compromessa, specialmente nei soggetti a rischio di malnutrizione (come il paziente in questione). La malnutrizione e la sarcopenia sono, infatti, complicanze molto comuni e gravi nei pazienti con malattia epatica cronica, specialmente nei casi di malattia scompensata. Gli analoghi del GLP-1, inoltre, potrebbero determinare eventi avversi di tipo gastrointestinale in grado di peggiorare ulteriormente tale rischio. Ecco perché si esclude la risposta numero 2.

Le sulfaniluree sono associate a un elevato rischio di ipoglicemia e dovrebbero essere evitate, soprattutto nei pazienti con cirrosi scompensata, i quali hanno, tra l'altro, una ridotta capacità metabolica di contrastare l'ipoglicemia. Per cui viene esclusa la risposta numero 3.

La terapia insulinica è probabilmente la terapia più sicura ed efficace in pazienti con disfunzione epatica, con la limitazione che aumenta il rischio di ipoglicemie. Date le condizioni cliniche e il discreto compenso glico-metabolico del nostro paziente non sembra necessaria, al momento attuale, l'aggiunta di insulina ai pasti. Inoltre, la terapia multi-iniettiva può ridurre significativamente la compliance del paziente e peggiorare il rischio di ipoglicemie. Pertanto, si esclude la risposta numero 4. Bisogna comunque ricordare che il dosaggio dell'HbA1c può essere falsamente basso in casi come questo a causa di una ridotta emivita degli eritrociti derivante dalla splenomegalia o dalla perdita di sangue dovuta a possibili sanguinamenti gastrointestinali. Dunque, il dosaggio di HbA1c deve essere usato con cautela nel monitoraggio dei pazienti con cirrosi e diabete.

Bibliografia di riferimento

1. Tsoris, A., & Marlar, C. A. (2023). Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.
2. Boursier, J., Anty, R., Carette, C., (2021). Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. *Diabetes & Metabolism*, 47(5), 101272. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101272>
3. Asakawa, M., Mitsui, H., Akihisa, M., Sekine, T., Niitsu, Y., Kobayashi, A., Miyake, A., Hashimoto, N., Kawamura, M., & Ogawa, Y. (2015). Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of diabetes mellitus complicated by chronic liver injury. *SpringerPlus*, 4, 346. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1135-z>
4. Puri, P., & Kotwal, N. (2022). An Approach to the Management of Diabetes Mellitus in Cirrhosis: A Primer for the Hepatologist. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 12(2), 560–574. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.09.010>
5. Gangopadhyay, K. K., & Singh, P. (2017). Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(2), 341–354. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_512_16
6. Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R, et al. (2015) Managing Diabetes and Liver Disease Association, Guidelines (Consensus) Development. *J En-docrinol Diabetes Obes* 3(3): 1073

Simona Nicolosi: simona.nicolosi@unict.it

Andrea Tumminia: andreatumminia82@gmail.com