

Il ruolo dell'endocrinologo nella gestione dei pazienti trattati per leucemia mieloide cronica

Marco Gallo¹, Patrizia Pregno², Alice Nervo¹, Valentina D'Angelo¹, Emanuela Arvat¹

¹SCDU Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, AOU Città della Salute e della Scienza–Presidio Molinette, Torino, Italia

²SC Ematologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, AOU Città della Salute e della Scienza–Presidio Molinette, Torino, Italia

mgallo4@cittadellasalute.to.it

Il diabete (DM) è una delle comorbilità più comuni osservabili nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC), potendone condizionare sfavorevolmente il decorso e l'esito.

Negli ultimi anni, la terapia con inibitori di tirosinchinasi (TKI) ha rivoluzionato la gestione e la prognosi dei soggetti affetti da LMC con un'aspettativa di vita quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale per la maggior parte dei pazienti opportunamente trattati.

Alcuni di questi TKI, peraltro, oltre a poter alterare la funzionalità tiroidea e il metabolismo osseo (riduzione del turnover scheletrico con iperparatiroidismo secondario e ipofosfemia), possono influenzare sfavorevolmente il metabolismo glico-lipidico.

Imatinib e dasatinib, per esempio, hanno dimostrato di poter ridurre i livelli di glicemia basale (FPG) nei pazienti affetti da DM, stimolando la secrezione insulinica e/o contrastando l'insulinoreistenza a livello recettoriale. Può quindi rendersi opportuna la riduzione delle dosi della terapia antidiabetica in atto per limitare il rischio di ipoglicemie. Di contro, l'iperglicemia è un evento avverso segnalato come comune nei soggetti con LMC trattati con nilotinib o ponatinib, sia in presenza di DM noto sia in pazienti con normale metabolismo glucidico. Inoltre, nilotinib e ponatinib esercitano un impatto sfavorevole sul metabolismo lipidico e sul compenso pressorio, e sono stati associati a un incremento del rischio di eventi vascolari acuti. Per quanto riguarda gli altri TKI utilizzati nel trattamento della LMC, non esistono evidenze di un'azione sfavorevole sul metabolismo lipidico per dasatinib e bosutinib, mentre l'imatinib mostra talvolta effetti favorevoli.

Oltre al monitoraggio della funzione tiroidea e della salute dell'osso, è quindi caldamente raccomandabile un appropriato screening metabolico basale dei pazienti con diagnosi di LMC da avviare al trattamento con TKI, per identificare precocemente quelli con necessità di un attento monitoraggio glicemico e lipidico; tale screening dovrebbe comprendere perlomeno la valutazione di glicemia a digiuno (FPG), HbA1c, del colesterolo LDL e dei trigliceridi. Nei pazienti senza DM noto, specialmente se a rischio aumentato di sviluppare la patologia, è suggeribile

effettuare un controllo della FPG ogni 2 settimane nel primo mese di trattamento, e successivamente con cadenza mensile, mentre l'HbA1c andrebbe misurata all'avvio della terapia, dopo 3 mesi e successivamente (se normale) a cadenza annuale. Generalmente, le alterazioni glicemiche indotte da nilotinib (o più raramente da ponatinib) vengono osservate dopo 2-3 cicli di trattamento, per cui si consiglia il monitoraggio dei valori di glicemia anche dopo i primi 3 mesi di terapia. Nei soggetti con DM noto, oltre al monitoraggio dell'HbA1c e del profilo lipidico, è opportuno intensificare l'automonitoraggio della glicemia capillare con misurazioni sia a digiuno sia post-prandiali, educando i pazienti al riconoscimento precoce delle condizioni di ipo/iperglicemia sintomatiche.

Come per tutti i soggetti con DM, anche per quelli affetti da LMC i target glicemici vanno personalizzati in base all'aspettativa di vita, alle complicanze diabetiche già presenti, alle preferenze del paziente, alle "risorse assistenziali" e agli effetti attesi dai trattamenti in atto. Oggigiorno, in considerazione del fatto che la prognosi delle persone trattate per LMC è nettamente migliorata, e che la terapia con TKI è di lunga durata, è ragionevole perseguire un target di HbA1c di 7,0-7,5% (53-58mmol/mol) per la maggioranza dei soggetti d'età inferiore a 75 anni. Relativamente agli obiettivi pressori, sono generalmente ritenuti appropriati quelli raccomandati per le persone con DM (<140/90mmHg). I soggetti con aspettativa di vita superiore a 1 anno possono verosimilmente beneficiare da un trattamento ipocolesterolemizzante, specie se a rischio cardiovascolare aumentato.

Anche nei soggetti con LMC, la metformina rappresenta il farmaco antidiabetico di prima scelta (se l'iperglicemia è lieve, la riserva insulinica sufficiente e in assenza di intolleranza o controindicazioni). Nella scelta della terapia di seconda linea, in associazione o in alternativa alla metformina, occorre tenere in considerazione il profilo di rischio e le caratteristiche di efficacia di ciascun farmaco antidiabetico, insieme agli effetti collaterali più frequenti dei TKI utilizzati (Tab.1). È quindi fortemente raccomandabile una stretta collaborazione tra endocrinologo ed ematologo per quel necessario scambio di informazioni in merito alle condizioni del paziente, alle caratteristiche della terapia impostata e alle aspettative legate a essa. Chiaramente l'insulina rappresenta sempre un'opzione sicura, specialmente in presenza di iperglicemia severa.

Va infine sottolineato come molti degli antidiabetici orali e dei TKI vengano metabolizzati dal sistema del citocromo P450 (CYP), esponendo i pazienti affetti contemporaneamente da LMC e DM a un rischio aumentato di interazioni farmacologiche. Nei soggetti con DM e in trattamento cronico con imatinib, per esempio, l'esposizione tissutale alla glibenclamide, ai glitazoni e alle glinidi può risultare aumentata. Occorre inoltre usare cautela nella prescrizione dei fibrati e dei farmaci ipolipemizzanti, sempre per il rischio di interazioni. Pravastatina e rosuvastatina andrebbero preferite alle altre statine (per il rischio di inibizione competitiva del CYP 3A4), ricorrendo al fenofibrato in caso di intolleranza alle statine e/o di ipertrigliceridemia. In caso di valori di colesterolo non adeguatamente controllati, un'alternativa ragionevole è rappresentata dall'ezetimibe.

Tab 1. Antidiabetici consigliabili e sconsigliati nel trattamento dei pazienti affetti da LMC in base al tipo di TKI utilizzato e dei suoi principali eventi avversi

	Eventi avversi comuni	Antidiabetici consigliabili	Antidiabetici sconsigliati
Imatinib	ritenzione liquidi ipoglicemie effetti GEL	SGLT-2 inibitori Inibitori dell'alfa glucosidasi DPP-4 inibitori Agonisti recettoriali del GLP-1 Metformina	Glitazoni Sulfoniluree Glinidi Insulina
Nilotinib	scompenso glicemico ? Colesterolo tot. e LDL, lipasi, bilirubina eventi CV	SGLT-2 inibitori Agonisti recettoriali del GLP-1 Metformina Inibitori dell'alfa glucosidasi DPP-4 inibitori Glitazoni Insulina	Sulfoniluree Glinidi
Dasatinib	ritenzione liquidi versamento pleurico, ipertensione polmonare. ipoglicemie	SGLT-2 inibitori Inibitori dell'alfa glucosidasi DPP-4 inibitori Agonisti recettoriali del GLP-1 Metformina	Glitazoni Sulfoniluree Glinidi Insulina
Ponatinib	scompenso glicemico tossicità vascolare, ? PAO eventi cardiovascolari	SGLT-2 inibitori Agonisti recettoriali del GLP-1 Metformina Inibitori dell'alfa glucosidasi DPP-4 inibitori Glitazoni Insulina	Sulfoniluree Glinidi
Bosutinib	diarrea riduzione funzione renale	DPP-4 inibitori Sulfoniluree Glinidi Insulina	SGLT-2 inibitori Agonisti recettoriali del GLP-1 Inibitori dell'alfa glucosidasi Metformina Glitazoni

Conflitto di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Saussele S, Krauss M-P, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-49. doi:10.1182/blood-2015-01-617993.
2. Vergès B, Walter T, Cariou B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 1;170(2):R43-55. doi: 10.1530/EJE-13-0586
3. Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D, Resi V, Bucelli C, Orofino N, Sciumè M, Elena C, Grancini V, Consonni D, Orlandi EM, Cortelezzi A. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget*. 2015 Oct 20;6(32):33944-51. doi: 10.18632/oncotarget.5580
4. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):e468-e495.