

UNO, NESSUNO E CENTOMILA

Un particolare caso di diabete «multifattoriale»



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



MILANO

FABBRICA DEL VAPORE
20 SETTEMBRE 2024



La D.ssa Irene Cogliati dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche.

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

R.F. - ♀

ANAMNESI:

- **1983** a 5 anni primo riscontro di alterazione degli indici di funzionalità renale, per cui veniva sottoposta a biopsia renale con diagnosi di nefronoftisi
- **1992** iniziava il trattamento dialitico peritoneale
- **1993** 1° trapianto di rene da donatore deceduto in fossa iliaca destra
- **2003** esaurimento funzionale del graft in quadro di rigetto cronico, ripresa del trattamento dialitico peritoneale

NEFRONOPTISI

La nefronoftisi (NPHP) è una ciliopatia renale genetica rara, AR, caratterizzata da una ridotta capacità dei reni a concentrare i soluti, dalla nefrite tubulointerstiziale cronica, dalla malattia cistica renale che progredisce nella malattia renale terminale (ESRD). La NPHP è suddivisa in tre sottotipi clinici, a seconda dell'età d'esordio della ESRD, ovvero nefronoftisi neonatale, giovanile e ad esordio tardivo.

R.F.

- **2004** espianto del rene trapiantato
- **2007** in seguito ad episodio peritonitico passaggio a emodialisi mediante CVC tunnelizzato in vena succlavia destra;
- **05/2008** 2° trapianto di rene da donatore deceduto, in terapia immunosoppressiva con steroide, tacrolimus e acido micofenolico
- **2011** ipertensione arteriosa
- **09/2016** peggioramento degli indici di funzionalità renale (creatinina 1.9 mg/dl), per cui eseguita biopsia renale: rigetto cellulare acuto (Banff 1°)
- **09/2016 – 05/2019** boli e.v. di metilprednisolone
- **05/2019** emodialisi mediante CVC giugulare interno destro tunnelizzato
- **07/2019** inserimento in lista per 3° trapianto di rene

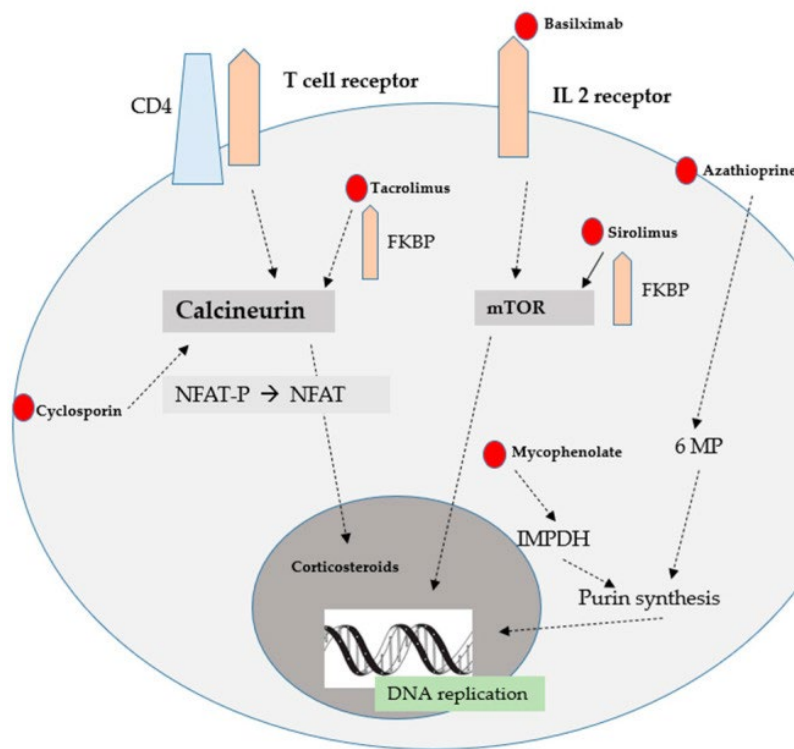
R.F. – 43 ANNI

- **22/07/2021** 3° trapianto renale da donatore DBD c/o Policlinico di Milano Ospedale Maggiore | Fondazione IRCCS Ca' Granda

Impostata la seguente terapia immunosoppressiva →

- Di *induzione* con ATG, steroide ev, Eculizumab 900 mg (1 somministrazione pre-trapianto)
- Di *mantenimento* con prednisone 20 mg, micofenolato mofetile 1000+1000 mg e tacrolimus a rilascio prolungato 4.5 mg

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRAPIANTO DI RENE



Le attuali indicazioni per la terapia immunosoppressiva nel trapianto di rene prevedono l'utilizzo di 5 categorie di farmaci che agiscono su meccanismi diversi:

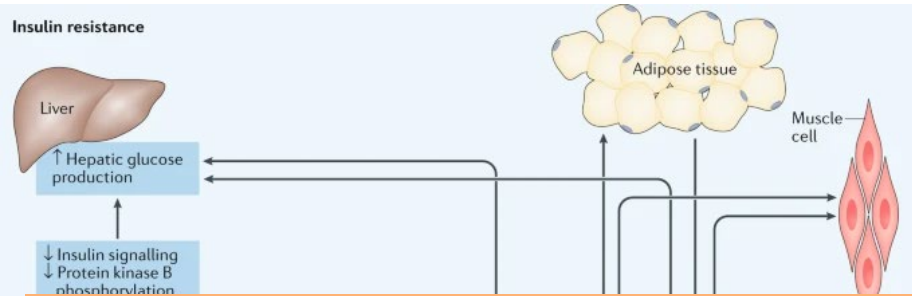
1. Inibitori della calcineurina (CNIs): ciclosporina e tacrolimus
2. Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi): sirolimus e everolimus
3. Antiproliferativi: azatioprina e derivati dell'acido micofenolico
4. Glucocorticoidi
5. Immunosoppressori biologici

SCHEMI IMMUNOSOPPRESSIVI

- Terapia di induzione → basiliximab, alemtuzumab, globulina antitimocitaria (ATG), eculizumab, rituximab, belatacept
- Terapia di mantenimento →
 - CNIs (ciclosporina, tacrolimus)
 - mTORi (sirolimus, everolimus)
 - Antiproliferativo (micofenolato mofetile/micofenolato sodico, azatioprina)
 - Steroide
 - Belatacept

RISCHIO DI DIABETE POST-TRAPIANTO (PTDM)

La terapia immunosoppressiva è gravata, tra le altre complicanze, dall'aumento del rischio di diabete.



Dal 2013 la definizione di «diabete mellito post-trapianto» ha sostituito la precedente definizione di NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation), includendo tutti i pazienti con diagnosi di diabete post-trapianto.

Il PTDM ha un'incidenza del 10-20% nel trapianto di rene ed è correlato a fattori di rischio generali del paziente e fattori trapianto-specifici.

Insulin release

↓ Insulin release

DECORSO POST-TRAPIANTO



Eseguite tre sedute di plasmaferesi seguite da infusione di Ig endovena 25 gr (paziente iperimmune)



Sviluppo di *delayed graft function* (DGF) con necessità di prosecuzione di sedute emodialitiche sino al 30/07.



Biopsia del graft: riscontro di necrosi tubulare acuta in assenza di segni di rigetto.



Anemizzazione multifattoriale con necessità di trasfusione di 1 UEC (2/08, Hb 7.8 g/dl)



Isolamento da contatto per positività tamponi rettali di sorveglianza per *E. faecium* VRE

CONSULENZA DIABETOLOGICA – 1

- In data 24/07/2021 riscontro di rialzo glicemico per cui viene richiesta consulenza diabetologica:

«Paziente non nota per DM, sottoposta a trapianto di rene in data 21/7 e in terapia steroidea con prednisone 20 mg. Visti i profili glicemici si imposta schema insulinico seguente: Glargine 8 UI ore 10, Lispro 5 UI a colazione, 6 UI a pranzo e 6 UI a cena, da effettuare a prescindere dal DTX se glicemia > 70 e se la paziente si alimenta. Proseguire controllo DTX, da rivalutare»

Glicemia h 6:00	185-191-176
Glicemia h 9:00	200-215-197
Glicemia h 12:00	203-230-196
Glicemia h 17:00	250-280-215
Glicemia h 21:00	220-210-190

CONSULENZA DIABETOLOGICA – 2

- In data 29/07/2021 richiesta nuova consulenza diabetologica dopo introduzione terapia insulinica:

«Buoni profili glicemici dopo impostazione schema insulinico, per cui si conferma terapia in atto. Proseguire controllo DTX. A completamento si richiedono dosaggio di HbA1c e anticorpi anti-GAD, da rivalutare con esiti»

Glicemia h 6:00	110-105-121
Glicemia h 9:00	150-143-132
Glicemia h 12:00	116-127-145
Glicemia h 17:00	161-154-132
Glicemia h 21:00	110-108-121

CONSULENZA DIABETOLOGICA – 3

- In data 05/08/2021 nuova consulenza diabetologica dopo esito esami:

«Buoni profili glicemici, anticorpi anti-GAD positivi.

Si conclude per DM autoimmune in attuale buon compenso con lo schema insulinico impostato che si mantiene.

Proseguire controllo DTX. In dimissione programmare controllo diabetologico in ambulatorio dedicato con esito esami (glicemia, HbA1c, creatinina, profilo lipidico, esame urine e microalbuminuria) e diario glicemico.

Rivalutare profili glicemici e schema insulinico ad ogni decalage steroideo»

EE 30/07/2021: HbA1c 30.0 mmol/mol, **Anticorpi anti-GAD 32.70*** UI/mL (vn < 17)



Post-transplant diabetes with anti-glutamic acid decarboxylase antibody during tacrolimus therapy

Katsunobu Yoshioka ^{a,*}, Toshihiko Sato ^a, Noriyuki Okada ^a, Tomofusa Ishii ^a,
Masahito Imanishi ^a, Shiro Tanaka ^a, Taku Kim ^b, Toshikado Sugimoto ^b,
Satoru Fujii ^a

^a Department of Internal Medicine, Osaka City General Hospital, 2-13-22, Miyakojima-Hondori, Miyakojima, Osaka 534, Japan

^b Department of Urology, Osaka City General Hospital, 2-13-22, Miyakojima-Hondori, Miyakojima, Osaka 534, Japan

Received 14 April 1998; received in revised form 20 August 1998; accepted 31 August 1998

Abstract

A 54-year-old man undergoing hemodialysis because of end-stage renal failure was transplanted with a cadaver kidney in November 1997. He had no history of diabetes. Tacrolimus was used as the primary immunosuppressant. Three weeks after transplantation, he developed insulin-requiring diabetes mellitus. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody was not detected on the third post-operative day, but appeared 4 weeks after transplantation. The recipient had DNA haplotypes that indicated susceptibility to Type 1 diabetes in Japanese subjects. Immunosuppressive therapy was changed from tacrolimus to cyclosporin. Thereafter, titer of anti-glutamic acid decarboxylase antibody disappeared and the patient's insulin requirement was notably reduced. The mechanism underlying the development of diabetes in this case appears to be, in part, direct β -cell toxicity due to tacrolimus therapy, resulting in secondary β -cell autoimmunity. This case suggests that tacrolimus therapy after transplantation should be used with caution in patients with genetic susceptibility to Type 1 diabetes. © 1998 Published by Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Clinical Investigation

New Onset Diabetic Ketoacidosis in a Renal Transplant Recipient

Havird McLean Skalak ^{1 a}, Kaitlyn Haas ^{2 b c}, Melissa Laub PharmD, BCTXP, BCPS ^{3 d},
Laura L. Mulloy DO, FACP, FASN, FAST ⁴

Abstract

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a well-known solid organ transplant complication, which can be related to immunosuppressants, particularly tacrolimus. We report an unusual presentation of PTDM with diabetic ketoacidosis (DKA). This is unique as PTDM typically resembles Type 2 DM, whereas DKA is associated with Type 1 DM and has rarely been reported as a complication of tacrolimus. A 38-year-old African American male on LCP-tacrolimus presented four months post kidney transplant with vomiting, weakness, poor appetite, and polyuria. Labs demonstrated hyperglycemia, ketonuria, and high anion gap metabolic acidosis. He was nonobese and had no personal or family history of Type 2 DM. DKA was suspected to be secondary to tacrolimus-induced pancreatic beta cell damage worsened by supratherapeutic tacrolimus levels. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) was diagnosed when further testing showed insulinopenia, low C-peptide, and anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies. He required 120-units of subcutaneous insulin daily. Our literature review revealed only 16 other tacrolimus-induced DKA cases. No cases reported anti-GAD positivity and most showed beta cell toxicity reversibility with tacrolimus tapering or substitution. Our patient was early post-transplant with leukocytopenia, so tacrolimus was not exchanged. This unusual PTDM case may have resulted from both autoimmune and tacrolimus-induced beta cell destruction. Physicians should be aware of new onset LADA post-transplantation and tacrolimus toxicity leading to DKA, even in patients without traditional risk factors. Anti-GAD antibody screening in patients on tacrolimus who develop PTDM may identify patients less likely to recover beta cell function with immunosuppression augmentation which requires careful monitoring.



DIMISSIONI

- Profili glicemici buoni e stabili durante il resto del ricovero.
- In data 08/08/2021 la paziente viene dimessa con la seguente terapia:
 - Insulina Lispro 5+6+6 UI
 - Insulina Glargine 8 UI
 - Prednisone 20 mg
 - Tacrolimus 4.5 mg
 - Micofenolato mofetile 1000+1000 mg

1° VISITA DIABETOLOGICA – 01/09/2021

- Terapia in corso: **prednisone 15 mg, Tacrolimus a rilascio prolungato 3 mg, micofenolato mofetile 1 gr x 2**, valganciclovir 450 mg, acido acetilsalicilico, omeprazolo 20 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2 cp/die, Cinacalcet 30 mg/die, trimetoprim/sulfametoxazolo, acido folico, eritropoietina, sodio bicarbonato
schema insulinico in corso:
 - **Glargine 5 UI**
 - **Lispro 3+4+4 UI**
- Esami ematici 09/2021: **glicemia 66 mg/dL, HbA1c 5.2%**, creatinina 2.25 mg/dL, emocromo Hb 8.9 mg/dL, AST 10 U/L, ALT 12 U/L, GGT 19 U/L, ALP 54 U/L, colesterolo tot 155 mg/dL, HDL 53 mg/dL, trigliceridi 161 mg/dL, esame urine: segni di IVU, **proteinuria 24h 0,264 g/24h (<0,14)**

1° VISITA DIABETOLOGICA – 01/09/2021

Profili glicemici:

- glicemie a digiuno 75-85
- 2 ore dopo colazione 95-110
- prima di pranzo 100-110
- 2 ore dopo pranzo 90-95
- prima di cena 140-160
- 2 ore dopo cena 100

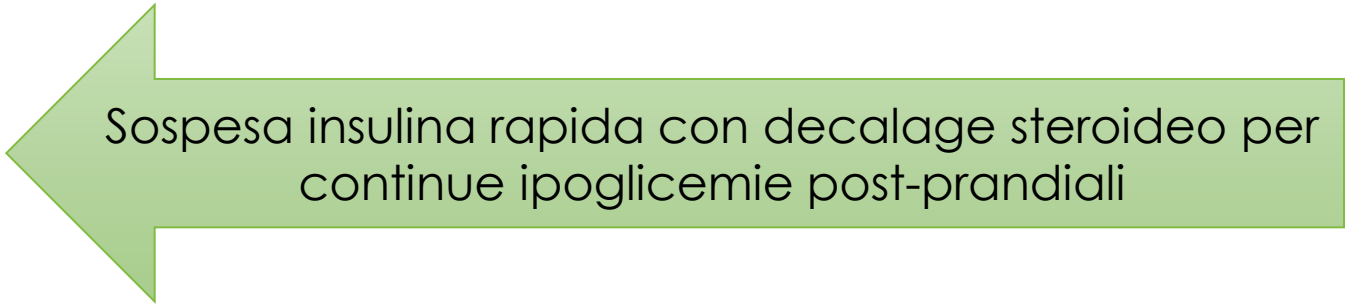
«Si conclude per DM LADA in attuale ottimo compenso con la terapia in corso. Prosegue con insulina ai dosaggi attuali. Si propone passaggio a monitoraggio glicemico tramite FGM.»

Si programma visita di controllo fra 3 mesi con esito esami richiesti e profili glicemici.

Ad ogni diminuzione del dosaggio di steroide ricontattare il centro per eventuale riduzione dei dosaggi di insulina.»

CONTROLLO DIABETOLOGICO – 11/2021

- Terapia in corso: **prednisone 5 mg, tacrolimus 6 mg, micofenolato mofetile 500 x2 mg**, acido acetilsalicilico, omeprazolo 20 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2 cp/die, Cinacalcet 30 mg/die, acido folico, eritropoietina, sodio bicarbonato
schema insulinico in corso:
 - **Glargine 4 UI**



Sospesa insulina rapida con decalage steroideo per continue ipoglicemie post-prandiali

Esami ematici: **glicemia 72 mg/dL, HbA1c 5.1%**, creatinina 1.9mg/dL, **proteinuria 24h 0.264 g/24h (<0,14)**

CONTROLLO DIABETOLOGICO – 11/2021

Profili glicemici (scarico FGM):

- **TIR 94%**
- TBR 6%
- TAR 0%
- media 98 mg/dL
- CV 17%

«Ottimi profili glicemici, si segnalano alcune ipoglicemie notturne non verificate con glicemia capillare e non sintomatiche»

«Si conclude per DM LADA in attuale ottimo compenso con la terapia in corso.

Si diminuisce insulina Glargine a 3 UI»

CONTROLLO DIABETOLOGICO – 04/2023

- Terapia in corso: **prednisone 5 mg, tacrolimus 7 mg, micofenolato mofetile 500 gr x 2**, Cinacalcet 90 x 6 gg e 60 x 1 giorno, acido acetilsalicilico, omeprazolo 20 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2, acido folico 5 mg, sodio bicarbonato, amlodipina 5 mg.
schema insulinico in corso:
 - Glargine 3 U
- Esami ematici:
 - 04/2023: **glicemia 89 mg/dL, HbA1c 5.2%, C-peptide 0,65 nmol/L**, creatinina 1.55 mg/dL, colesterolo tot 178 mg/dL, HDL 63 mg/dL, trigliceridi 96 mg/dL, esame urine: nei limiti, microalbuminuria: 0.13 (<0.14)
 - 10/2022: **glicemia 91 mg/dL, HbA1c 5.4%**, creatinina 1.69 mg/dL, GFR 36, esame urine: segni di IVU, colesterolo tot 185 mg/dL, HDL 58 mg/dL, trigliceridi 108 mg/dL
 - 05/2022: **glicemia 82 mg/dL, HbA1c 5,2%**, creatinina 1.62 mg/dL, colesterolo tot 193 mg/dL, HDL 63 mg/dL, trigliceridi 117 mg/dL, es urine: segni di IVU, emocromo nella norma;

Follow-up complicanze: negativo

CONTROLLO DIABETOLOGICO – 04/2023

«Si conclude per DM LADA in attuale ottimo compenso con la terapia in corso. Valori di HbA1c in progressiva riduzione pur in terapia con dosaggi di insulina minimi, valori di C-peptide indicativi di parziale riserva pancreatica, per cui si sospende terapia insulinica.

Si raccomanda massima aderenza al monitoraggio glicemico.

In caso di: infezioni concomitanti, terapie steroidee a dosaggi di prednisone > 5 mg o steroidi analoghi, febbre, malessere → reintrodurre insulina glargine 3 U e ricontattare il centro per adeguamento dei dosaggi.»

Profili glicemici (scarico FGM):

- **TIR 99%**
- TBR 1%
- TAR 0%
- media 105 mg/dL
- CV 14%

«Ottimi profili glicemici»

CONTROLLO DIABETOLOGICO – 04/09/2024

- Terapia in corso: **prednisone 5 mg, tacrolimus 7 mg, micofenolato mofetile 500 gr x 2**, Cinacalcet 90 x 6 gg e 60 x 1 giorno, acido acetilsalicilico, omeprazolo 20 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2, acido folico 5 mg, sodio bicarbonato, amlodipina 5 mg.
- Esami ematici 08/2024: **glicemia 87 mg/dL, HbA1c 5,3%, C-peptide 0,6 nmol/L**, creatinina 1.16 mg/dL, GFR 38, colesterolo tot 191 mg/dL, HDL 56 mg/dL, trigliceridi 157 mg/dL, esame urine: lieve IVU
- Profili glicemici: media glicemica 93 mg/dL, TIR 97%, TBR 3%, TAR 0%; ottimi profili glicemici, alcune lievi ipoglicemie in mattinata

«Si conclude per DM LADA in attuale ottimo compenso, da giugno 2023 in sospensione da terapia insulinica e in sola dieta.

Si raccomanda massima aderenza al monitoraggio glicemico.»

DIABETE SÌ ... MA QUALE?

CLASSIFICATION

Diabetes can be classified into the following general categories:

1. Type 1 diabetes (due to autoimmune β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency, including latent autoimmune diabetes of adulthood)
2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of adequate β -cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance)
3. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, in the treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation)
4. Gestational diabetes mellitus (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation)

DIABETE SÌ ... MA QUALE?

	LADA	DM2	PTDM
Età d'insorgenza	Dopo i 30 anni	Età avanzata	Dopo trapianto
Familiarità	Storia di autoimmunità	Familiarità DM2	Familiarità DM2
Sovrappeso/obesità	Non frequente	Molto frequente	Frequente
Presenza di autoanticorpi	Frequente	Non frequente	Non frequente
Livelli di c-peptide	Ridotti, ma non soppressi	Normali	Normali
Inizio terapia insulinica	Da dopo 6 mesi fino a 12 anni dopo la diagnosi	Dopo anni dalla diagnosi	Nell'immediato post-trapianto
Fattori di rischio associati	Altre malattie autoimmuni	Obesità/sovrappeso Sedentarietà Familiarità per DM2 Età avanzata Pregressa IFG o IGT Pregresso GDM o PCOS Ipertensione arteriosa Dislipidemia	Età Elevato BMI Familiarità per DM Etnia nera/ispanica Sesso maschile Alterazioni glucidiche pre-trapianto Terapia immunosoppressiva Ipomagnesemia Infezione da CMV

F.R.

Età d'insorgenza: 43 anni

LADA

Familiarità positiva per diabete mellito tipo 2

PTDM

Sovrappeso/obesità: assente - BMI 21.3 kg/m²

LADA

Presenza di autoanticorpi: anti-GAD positivi

LADA

Livelli di c-peptide: ridotti ma conservati

LADA

Inizio terapia insulinica: post-trapianto

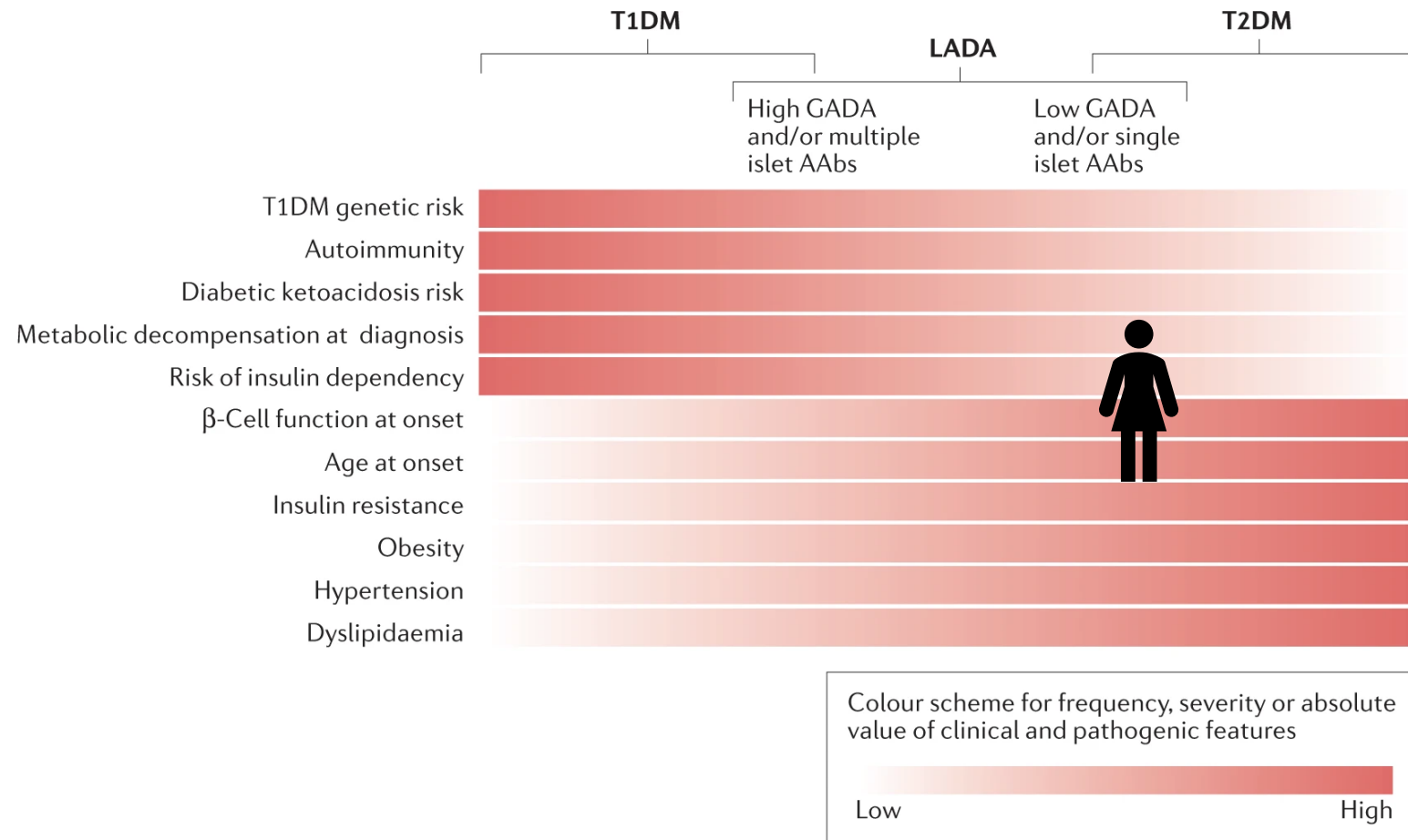
PTDM

Fattori di rischio associati: familiarità per DM2, terapia immunosoppressiva

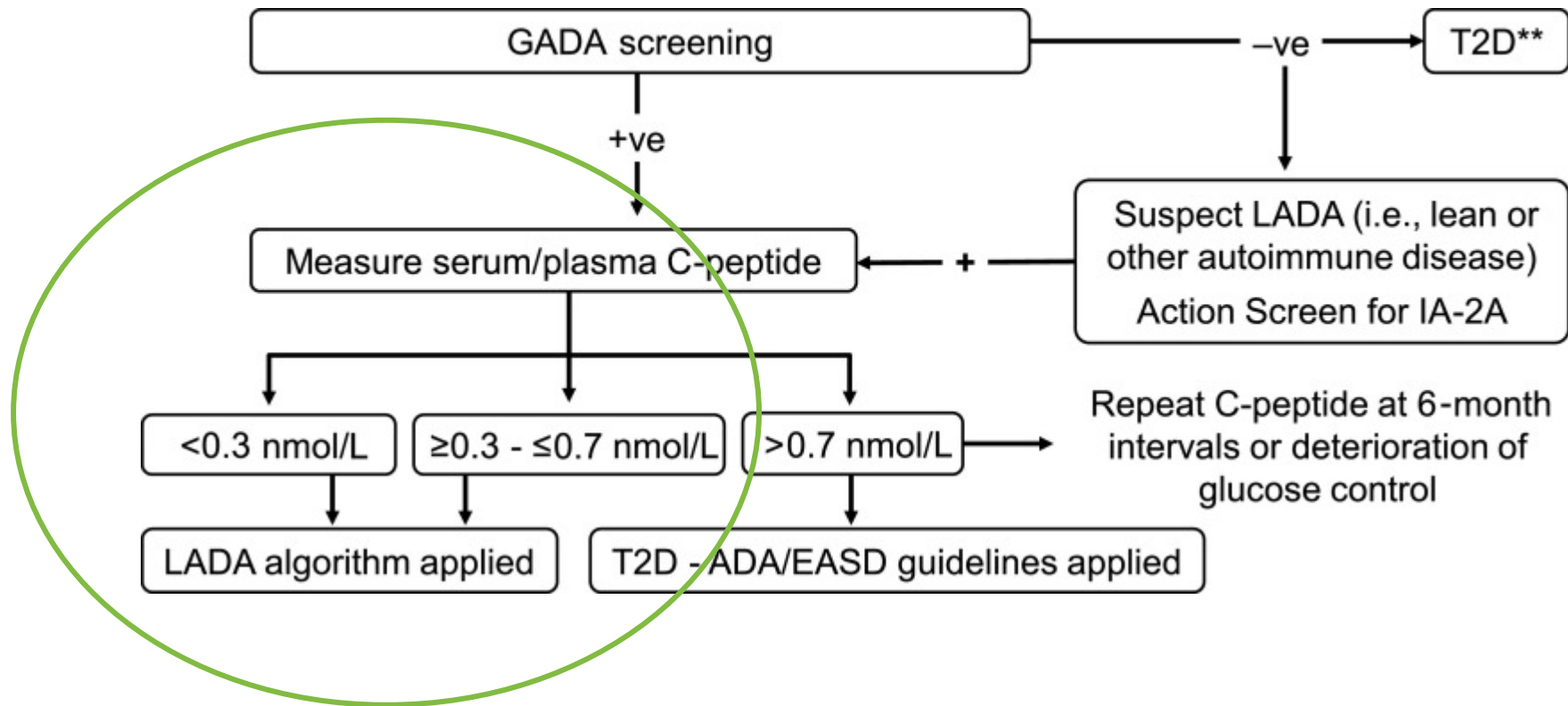
PTDM



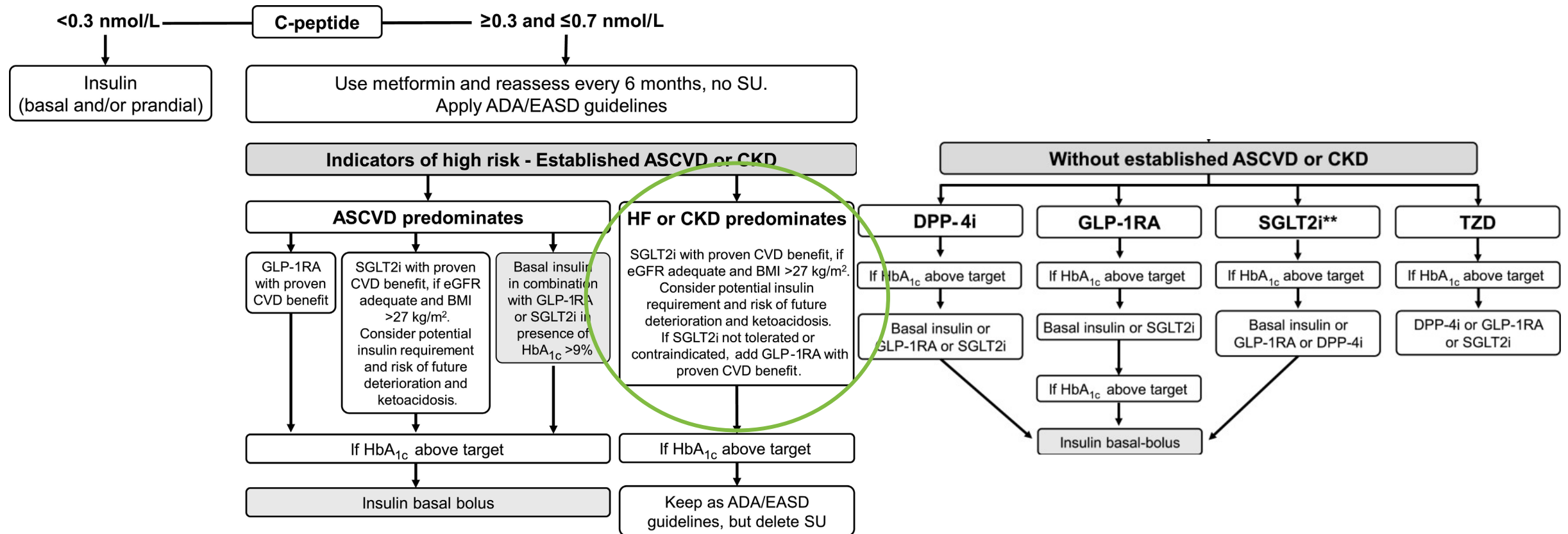
DIABETE SÌ ... MA QUALE?



LINEE GUIDA TRATTAMENTO LADA

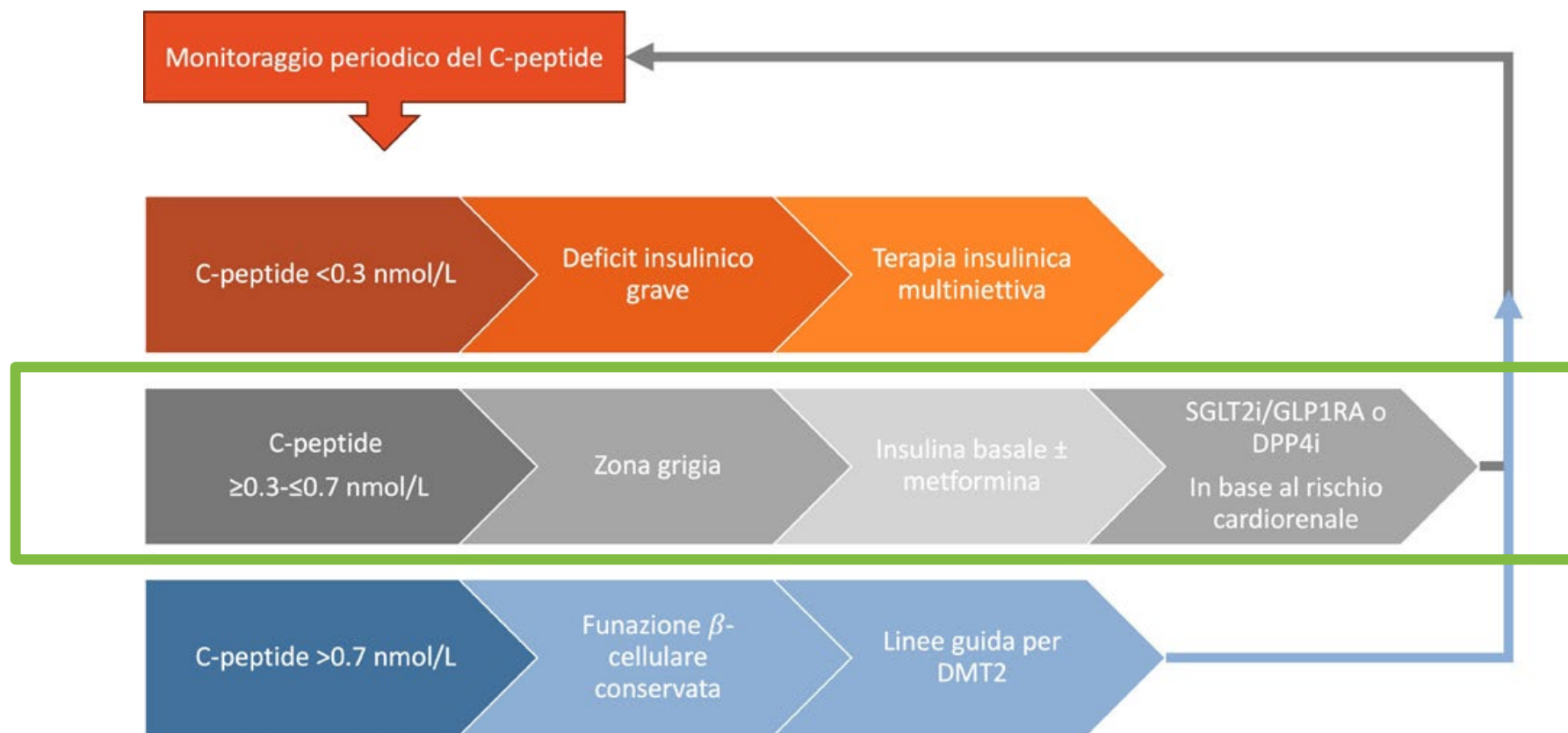


LINEE GUIDA TRATTAMENTO LADA

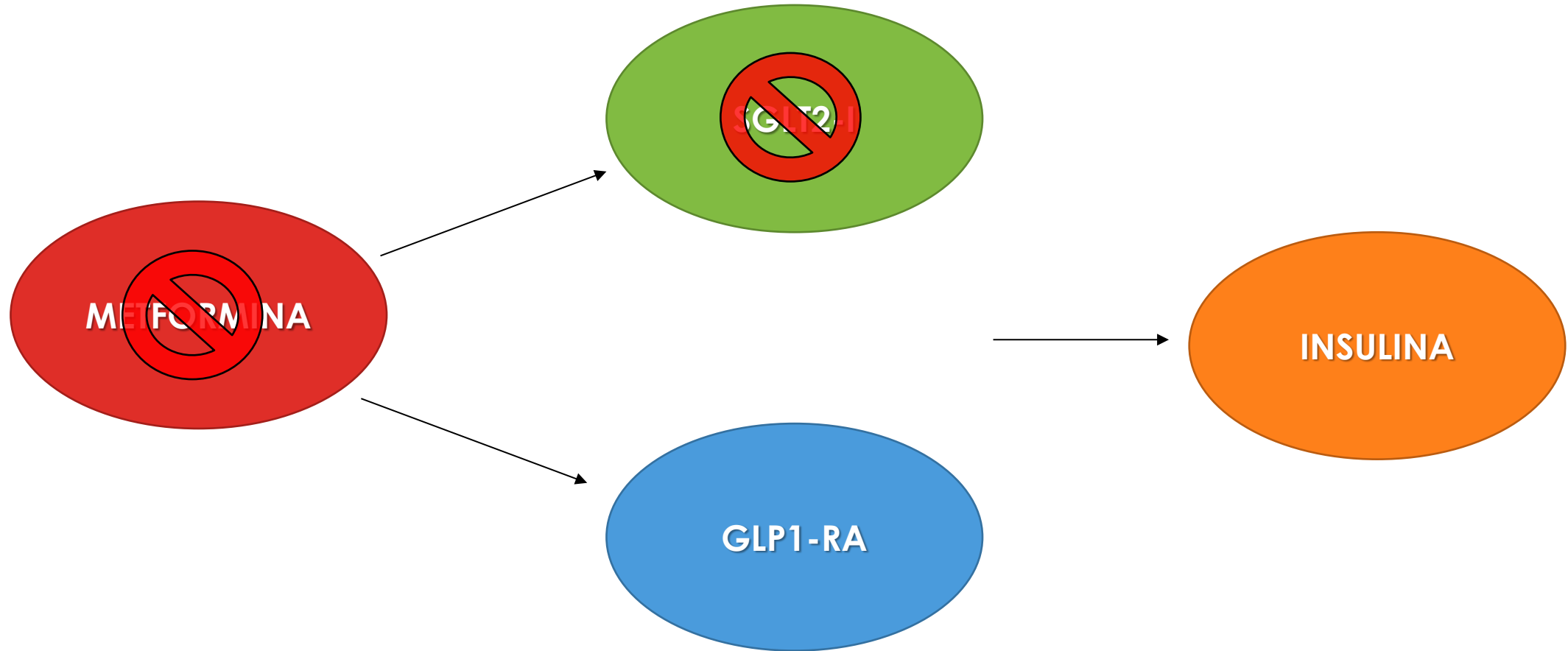


Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020 Oct;69(10):2037-2047.

LADA E FABBISOGNO INSULINICO



OPZIONI PER IL FUTURO?





TAKE HOME MESSAGES

- Non dimenticarsi della diagnosi di LADA
- Eseguire screening Ab anti-GAD in pazienti con PTDM e trattamento con Tacrolimus
- Importanza della personalizzazione della terapia alla luce del fenotipo clinico

Grazie per l'attenzione!



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

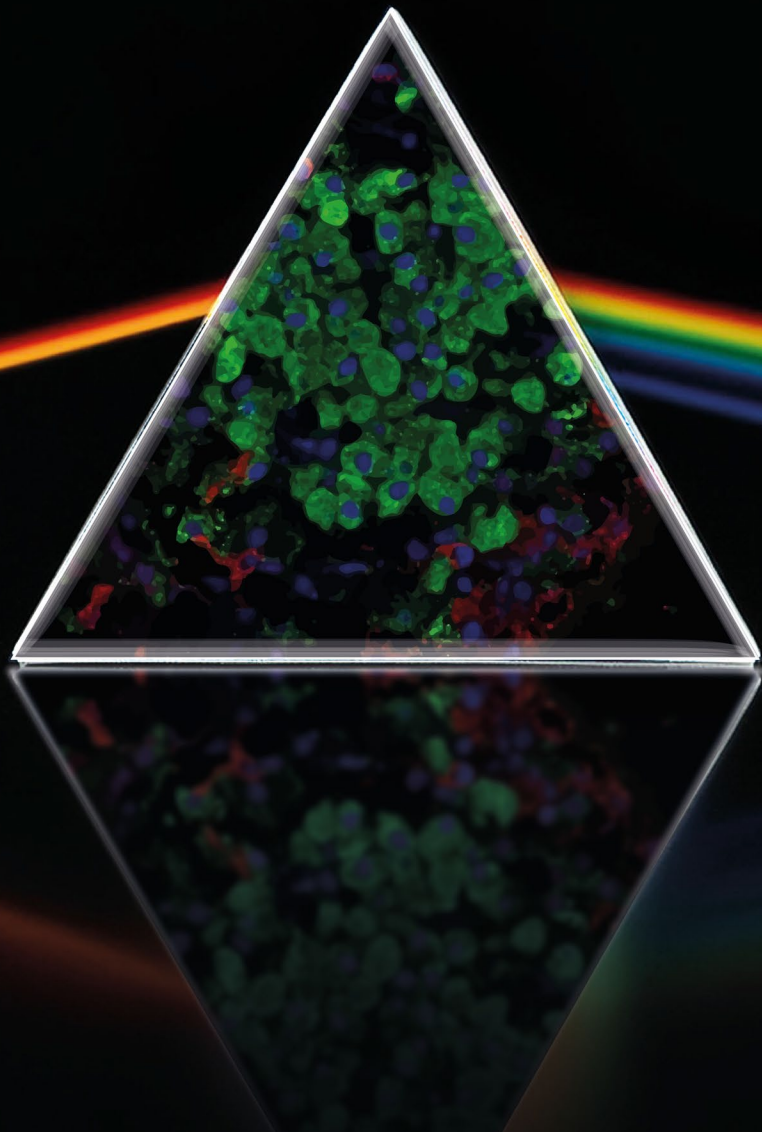
Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



THE DARK SIDE OF DIABETES

MILANO

FABBRICA DEL VAPORE

20 SETTEMBRE 2024