

Insufficienza renale e terapia con linagliptin: un caso clinico

Anna Corsi, Roberto Trevisan

USC Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione

La presenza di insufficienza renale severa nel soggetto con diabete di tipo 2 pone spesso il diabetologo di fronte a molti dubbi nella prescrizione della terapia farmacologica, il cui obiettivo è quello di ottenere un soddisfacente compenso glicemico con il minimo rischio di ipoglicemie. I diabetici con disfunzione renale non solo presentano un maggiore rischio di episodi ipoglicemici, ma hanno anche spesso controindicazioni all'uso dei farmaci orali, soprattutto se eliminati per via renale [1,2]. Quest'ultima classe di farmaci richiede una riduzione dei dosaggi per evitare il rischio di episodi ipoglicemici prolungati. In particolare, nei pazienti con severa insufficienza renale, metformina deve essere assolutamente sospesa per il rischio di acidosi lattica.

Il caso clinico in esame tratta di una giovane donna con diabete di tipo 2, che ha rapidamente sviluppato un'insufficienza renale grave, purtroppo senza remissione.

Situazione clinica iniziale

La paziente è una donna di 48 anni, a cui tre anni prima era stato diagnosticato diabete mellito, in stato di grave scompenso. In anamnesi patologica remota risulta solo ipertensione arteriosa trattata con ramipril 5 mg. Il *body mass index* (BMI) è nella norma; riferisce familiarità di secondo grado per diabete mellito tipo 2; due gravidanze, non fumatrice.

All'esordio del diabete la paziente presentava i seguenti valori: glicemia 419 mg/dl, emoglobina glicata (HbA1c) 138 mmol/mol, creatinina 0,55 mg/dl, assetto lipidico e transaminasi nella norma, pressione arteriosa 110/80 mmHg. Era stata trattata inizialmente dal curante con metformina.

Veniva effettuata terapia parenterale con liquidi (fisiologica) e insulina in regime di day hospital per poi passare a insulina sottocute. Nel sospetto di diabete LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), si dosavano gli auto-anticorpi specifici GAD (anti-decarbossilasi dell'acido glutammico) e ICA (anti-insulina pancreatica) risultati nella norma. Dopo un mese si raggiungeva un ottimo compenso con bassissime dosi di insulina (glargine 4 U, glulisina 8 U totali/die ai pasti).

Per tale motivo e vista l'assenza di autoimmunità beta-cellulare, la terapia veniva modificata passando a metformina e glicosurico (metformina 3 g/die + dapagliflozin 10 mg/die). Nel corso dell'anno successivo i valori di HbA1c mostravano un modesto ma costante peggioramento (57-51-74 mmol/mol,

Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Corsi

e-mail: acorsi@asst-pg23.it

Accettato: 30/07/2018 – Pubblicato online: 21/09/2018

© 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/

rispettivamente nel I, II e III quadrimestre), pertanto al riscontro dell'ultimo valore si aggiungeva gliclazide 30 mg, 1 cpr/die.

Nell'aprile 2018 i controlli periodici ematochimici evidenziavano la comparsa di insufficienza renale con creatinina 3,1 mg/dl senza significativa albuminuria. Si decideva quindi di sospendere sia la terapia diabetica orale che l'ACE-inibitore.

Approccio terapeutico

La paziente veniva prontamente ricoverata in nefrologia dove si confermava l'insufficienza renale severa (creatinina 5,3 mg/dl) con proteinuria fisiologica (15 mg/dl), leucocituria con alcuni batteri (nitriti+), glicosuria 200 mg/dl e assenza di microematuria. L'esame del sedimento urinario risultava scarsamente attivo (rare emazie) e si evidenziava una modesta proteinuria (0,4 g/die), peraltro in corso di infezione asintomatica delle vie urinarie (*Klebsiella pneumoniae* multisensibile). I seguenti esami: anticorpi anti-citoplasma (ANCA), anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GMB), fattori C3/C4, CPK, HBV/HCV, ELF (*enhanced liver fibrosis*) sierica + immunofissazione, proteinuria di *Bence Jones* risultavano tutti nei limiti della norma; si riscontravano una lieve diminuzione del fattore C3 del complemento (71 mg/dl), anticorpi anti-nucleo (ANA) positivi con pattern omogeneo 1:160 (ENA e anti-dsDNA negativi) e lieve incremento di catene leggere libere K e lambda con rapporto conservato. All'ecografia i reni apparivano in sede, di dimensioni ai limiti superiori di norma, normali per morfologia e con ecostruttura aumentata.

Data la persistenza dell'insufficienza renale severa, si eseguiva una biopsia renale che deponeva per nefrite tubulo-interstiziale cronica con marcata sofferenza atrofica tubulare, fibrosi interstiziale e deposizione di materiale cristallino intratubulare (probabili cristalli di calcio ossalato). La valutazione oculistica indicava soltanto la presenza di retinopatia ipertensiva; l'ecocardiogramma evidenziava il ventricolo sinistro con spessori parietali lievemente aumentati,

con una frazione di eiezione del 60% e disfunzione diastolica di primo grado.

Veniva subito impostata una terapia con insulina tipo *basal-bolus* per controllare il livello di glicemia. A un mese e mezzo dalla dimissione la creatinemia era stabile intorno a 3,9 mg/dl (GFR stimato 18 ml/min) e i valori glicemici si mantenevano adeguati con poche unità di insulina rapida (totale 10 U/die) e lenta (glargine 8 U serali). Si sostituiva pertanto l'insulina rapida con linagliptin 5 mg al mattino, associato a insulina lenta, glargine 8 U serali, con l'indicazione alla tempestiva comunicazione in caso di inadeguata efficacia della terapia.

Alla visita di controllo dopo un mese, la glicemia risultava ben controllata con dati a digiuno compresi tra 80 e 130 mg/dl e dopo i pasti entro 160-180 mg/dl. La terapia insulinica basale associata veniva mantenuta invariata. La paziente non aveva presentato episodi ipoglicemici e si mostrava soddisfatta del passaggio a una sola somministrazione di insulina.

Discussione

Il caso clinico qui presentato presenta molte caratteristiche che meritano attenzione: si tratta di una paziente con diabete di tipo 2 diagnosticato in età relativamente giovane, il soggetto è normopeso, senza apparenti altri fattori di rischio.

La rapida comparsa di insufficienza renale, in assenza di significativa albuminuria, esclude la presenza di nefropatia diabetica e deve far sospettare altre patologie renali. Studi biopatici hanno dimostrato infatti che nel 50% dei diabetici, in assenza di retinopatia, la malattia renale cronica è dovuta ad altre cause [3] (la forma istologica più frequente responsabile di malattia renale cronica nel diabete è la nefroangiosclerosi). Anche se è ormai ben stabilito che un buon controllo glicemico, raggiunto precocemente, è in grado di ridurre sia la comparsa che la progressione del danno renale nel paziente diabetico, meno chiaro è il ruolo dello stretto compenso glicemico nei pazienti diabetici con insufficienza renale avanzata (come nel nostro caso) e in dialisi [4,5]. Inoltre questi pa-

zienti hanno frequenti crisi ipoglicemiche e spesso presentano concomitanti patologie cardiovascolari, per cui è considerato accettabile il conseguimento di un moderato compenso glicemico con livelli di HbA1c compresi tra 7% e 8%. La scelta del trattamento farmacologico in questi pazienti non è semplice e richiede una perfetta conoscenza della farmacocinetica dei farmaci utilizzati e dei loro possibili effetti collaterali [6]. Le attuali evidenze sembrano favorire, tra i farmaci orali, gli inibitori della dipeptidil-peptidasi, anche nei pazienti con severo deterioramento della funzione renale, sia per la loro elevata tollerabilità che per il basso rischio di ipoglicemia [7]. Tra tutti, sembra da preferire linagliptin per il suo metabolismo solo epatico, che evita la necessità di modificarne la dose in soggetti in dialisi [8,9]. La terapia insulinica gioca un ruolo importante

nell'iperglicemia, ma è necessario uno stretto monitoraggio glicemico al fine di ridurre il rischio di episodi ipoglicemici. Nel nostro caso, una terapia con glargine è riuscita ad assicurare un buon controllo della glicemia a digiuno con basso rischio ipoglicemico. È auspicabile che studi clinici adeguatamente disegnati possano nel prossimo futuro orientare meglio le decisioni terapeutiche.

Conclusioni

Questo caso convalida l'efficacia e la sicurezza di linagliptin associato a insulina ai fini di un buon controllo glicemico in pazienti con insufficienza renale severa, con notevole riduzione degli episodi ipoglicemici.

Disclosure

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

I dott. A. Corsi e R. Trevisan dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Pugliese G, Solini A, Bonora E et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:815-22.
2. Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225-2.
3. So WY, Kong AP, Ma RC et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29:2046-52.
4. Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1121-7.
5. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013;83:517-23.
6. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:529-50.
7. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:107-15.
8. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs.* 2011;71:1441-67.
9. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2013;36:3460-8.