

La gestione della terapia ipoglicemizzante nel paziente con nefropatia da diabete mellito tipo 2

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2019, Vol. 31(3) 155–159

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936219858905

journals.sagepub.com/home/gtn



Francesco Manetti

Abstract

Management of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy

Chronic kidney disease (CKD) is constantly increasing in terms of prevalence and incidence. Subjects with impaired renal function, even if only in the presence of micro/macroalbuminuria, have an increased cardiovascular risk profile. Therefore, we must pay particular attention to the treatment of all associated risk factors. Therapy with oral hypoglycemic agents often requires modulation of drug dosage based on kidney function. Today, there are molecules available that are able not only to induce cardiovascular protection, but also to slow the progression of renal damage.

Keywords

Diabetic nephropathy, Albuminuria, CKD, ESRD, Antidiabetic drugs

La malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) nei pazienti diabetici è in progressivo aumento sia per prevalenza sia per incidenza e rappresenta uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica sia per l'impatto sociale, per le sofferenze dei pazienti, che per l'impatto economico, in quanto i pazienti diabetici nefropatici sono complessi e "fragili" e quindi necessitano di un'assistenza superiore rispetto al diabetico senza nefropatia.

Secondo uno dei più importanti studi epidemiologici nazionali, lo studio RIACE, i dati italiani mostrano come una quota rilevante dei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 presenti una qualche forma di alterazione della funzionalità renale: infatti si riscontra un'umentata escrezione di albumina nel 26.9%, e una significativa riduzione del filtrato glomerulare nel 18.8% dei casi. I numeri divengono ancora più importanti se consideriamo l'alterazione combinata di albuminuria e riduzione del filtrato (figura 1).¹

Anche i dati di una rilevazione dei database dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), effettuata su un campione di oltre 120,000 soggetti diabetici dislocati su tutto il territorio nazionale, conferma una riduzione del filtrato glomerulare in oltre il 10% dei soggetti, la presenza di albuminuria nel 18.7% dei soggetti, ed entrambe le alterazioni nell'8.2%.² Deve essere notato che una notevole quota di pazienti diabetici nefropatici che tendono a

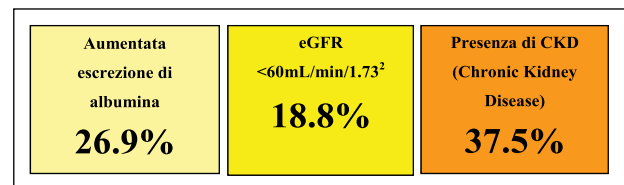


Figura 1. Elevata presenza della disfunzione renale nei 15,773 pazienti con diabete mellito tipo 2 nella coorte italiana dello studio RIACE.

progredire verso un'insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) sono caratterizzati dall'assenza di albuminuria. Sta cambiando quindi la storia naturale della nefropatia diabetica: l'albuminuria non è un prerequisito essenziale per la progressione. In Italia, sempre secondo i dati degli annali AMD, il 48-49% dei

SOS Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale S.M. Annunziata, Azienda USL Toscana Centro, Toscana, Italy

Corrispondenza:

Dr Francesco Manetti, SOS Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale S.M. Annunziata, Azienda USL Toscana Centro, Toscana, Italy.

E-mail: francesco.manetti@uslcentro.toscana.it

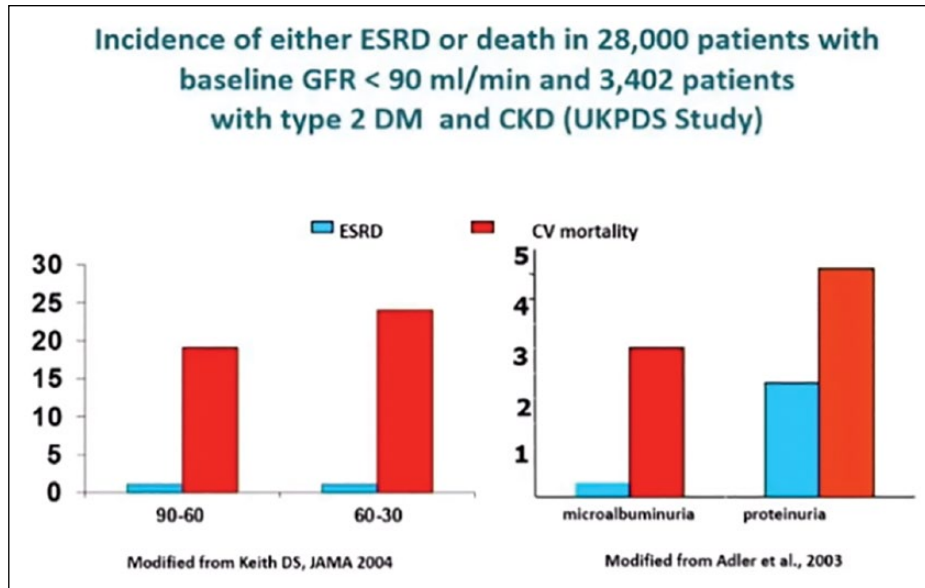


Figura 2. Incidenza di ESRD o morte in 28,000 pazienti con glomerular filtration rate (GFR) inferiore a 90 mL/min, e in 3,402 pazienti con diabete mellito tipo 2 e chronic kidney disease (CKD) (dati dall'UKPDS study)³.

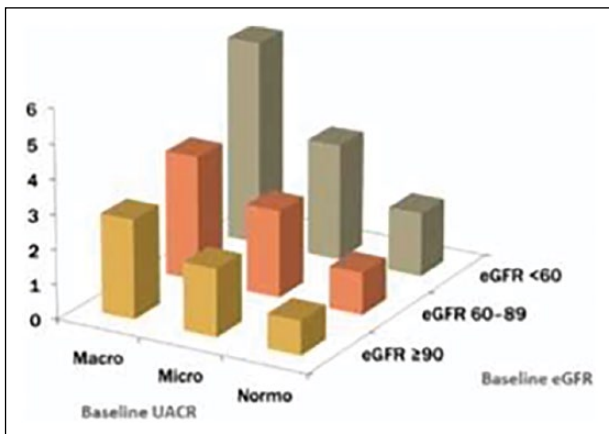


Figura 3. L'analisi osservazionale esamina l'associazione tra albuminuria ed eGFR ed il rischio per eventi cardiovascolari o renali in 10,640 pazienti con un follow-up medio di 4.3 anni: l'albuminuria ed un ridotto eGFR sono associati ad un incrementato rischio di morte cardiovascolare. (Mod. da Ninomlya T et al, J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813.)

sogetti che progrediscono verso una riduzione del filtrato, non presentano escrezione urinaria aumentata di albumina.

Occorre inoltre considerare che i pazienti con riduzione del filtrato o albuminuria (sia microalbuminuria che macroalbuminuria) presentano un rischio cardiovascolare aumentato (figura 2). Infatti, in questa categoria di pazienti è maggiore il rischio cardiovascolare rispetto al rischio di evolvere verso ESRD, e questo rischio è più spiccato per i pazienti che presentano macroalbuminuria. Il rischio di morte cardiovascolare aumenta in modo esponenziale all'aumentare dell'albuminuria e alla riduzione del filtrato:

i soggetti con entrambe le alterazioni hanno infatti un rischio cardiovascolare aumentato di circa 5-6 volte (figura 3).

Nel soggetto affetto da diabete mellito tipo 2 devono sempre essere sospettate, e quindi cercate o quantomeno escluse, altre cause di nefropatia cronica. La presenza di alcuni segni o alterazioni dovrebbe sempre essere ricercata. Tra questi, certamente quelli indicati in tabella 1.

In presenza di retinopatia diabetica, la diagnosi di nefropatia diabetica è praticamente certa, mentre in assenza di danno retinico, negli studi in cui veniva effettuata una biopsia renale, la presenza di danno renale è risultata così distribuita:

- nel 50% dei casi una nefropatia diabetica;
- nel 15% dei casi presenza di nefroangiosclerosi;
- nel 35% altre glomerulopatie.

I target terapeutici per ritardare l'evoluzione della nefropatia sono oramai noti a tutti. In tabella 2 sono riportati i più rappresentativi.

Il buon controllo glicometabolico è essenziale in quanto la nefropatia è la complicanza del diabete che meglio risponde ad un buon controllo glicemico. Per ottenere un buon controllo metabolico il trattamento farmacologico ipoglicemizzante in corso di nefropatia è essenziale ma non è scevro da alcune limitazioni. Le indicazioni degli Standard Italiani per la cura del diabete mellito sono a questo riguardo ben precise⁴ (tabella 3).

Negli stadi 1 e 2 dell'IRC (glomerular filtration rate, GFR >60 mL/min) non vi sono sostanziali limitazioni all'utilizzo delle diverse classi di agenti ipoglicemizzanti.

Tabella 1. Segni clinici da ricercare sempre in presenza di diabete mellito tipo 2.

-
- presenza/assenza di danno retinico
 - rapidità della riduzione del filtrato glomerulare
 - rapidità dell'incremento della proteinuria o presenza di sindrome nefrosica
 - refrattarietà dell'ipertensione arteriosa
 - presenza di sedimenti urinari attivi (microematuria, cilindruria)
 - presenza di segni o sintomi di altre patologie sistemiche
-

Tabella 2. Principali target terapeutici per ritardare l'evoluzione della nefropatia diabetica.

-
- buon controllo pressorio con obiettivo 130/80 mmHG
 - buon controllo glicometabolico con HbA1c <53 mmol/mol evitando le ipoglicemie
 - buon controllo lipidico per ridurre il rischio cardiovascolare
 - utilizzo di ACEI o ARBs (non associati) per ridurre la proteinuria, se presente
 - abolizione del fumo di tabacco
-

Negli stadi 3-5 di CKD diversi fattori possono influenzare lo stato glicemico e/o la l'azione dell'insulina, come l'alterata gluconeogenesi renale e la ridotta clearance dell'insulina e degli altri farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia.

La **metformina** può essere usata senza limitazioni di dosaggio fino ad un GFR di 60 mL/min; per GFR 60-45 mL/min, può essere utilizzata ad un dosaggio massimo di 1,500 mg/die con controllo della funzionalità renale ogni 3-6 mesi; per GFR 30-45 mL/min, può essere utilizzata ad un dosaggio massimo di 1,000 mg/die con controllo della funzionalità renale ogni 3 mesi. Con GFR <30 mL/min l'utilizzo di metformina va sospeso per il rischio di acidosi lattica.

Il metabolismo del **pioglitazone** è esclusivamente epatico, pertanto può essere usato con sicurezza nella CKD fino a GFR >15 mL/min. In questi casi occorre particolare attenzione alla ritenzione idrosalina con controindicazione all'utilizzo di pioglitazone nello scompenso cardiaco, nell'edema maculare oltre alla presenza di osteoporosi e patologia eteroplastica vescicale. Sempre per il rischio di accentuata ritenzione idrosalina, va posta attenzione all'associazione pioglitazone-insulina.

L'**acarbosio** tende ad accumularsi nei pazienti con ridotta funzione renale e quindi è controindicato nei pazienti con CKD allo stadio 4-5, ovvero con GFR <30 mL/min

Particolare attenzione deve essere posta all'utilizzo di **sulfaniluree e glinidi** nella CKD per il rischio aumentato di ipoglicemia.

La **glibenclamide**, avendo un metabolismo esclusivamente renale e una lunga emivita, va evitata nella CKD.

La **glimepiride** può essere utilizzata a dosaggi ridotti avendo un metabolismo per il 60% renale.

La **glipizide e la gliclazide**, come la **repaglinide**, hanno un metabolismo esclusivamente epatico e possono essere somministrate anche nel caso di CKD con GFR compreso tra 30-60 mL/min.

Per quanto riguarda i **DPPIV**: sitagliptin, vildagliptin e alogliptin possono essere utilizzati nei pazienti con CKD

anche avanzata ma a dosaggio ridotto, mentre saxagliptin può essere utilizzato fino a GFR 15 mL/min.

Viceversa, il linagliptin può essere utilizzato nei pazienti con CKD anche avanzata ed in dialisi senza necessitare di riduzione del dosaggio.

Gli **SGLT2-inibitori** possono essere usati con sicurezza fino ad un GFR di 60 mL/min con alcune particolarità in base alla molecola utilizzata.

Dapaglifozin: non deve essere iniziato in pazienti con velocità di GFR stimata <60 mL/min e deve essere interrotto a livelli di GFR persistentemente minori di 45 mL/min.

Empaglifozin: può essere usato a pieno dosaggio (25 mg/die) per un GFR fino a 60 mL/min. Per un GFR compreso tra 60-45 mL/min il dosaggio massimo si riduce a 10 mg/die; per un GFR <45 mL/min l'uso di empaglifozin non è permesso.

Canaglifozin: fino ad un GFR >60 mL/min si utilizza il dosaggio di 300 mg/die; con un GFR compreso tra 60-45 mL/min il dosaggio massimo consigliato è 100 mg/die; per un GFR <45 mL/min non deve essere prescritto.

Le tre molecole appartenenti alla classe degli SGLT2 hanno dimostrato importanti risultati sugli endpoint renali ma ad oggi il loro utilizzo/inizio terapia è riservato a pazienti con un GFR >60 mL/min.

Per quanto riguarda gli **analoghi del GLP1**, essi si differenziano in due gruppi in base alla loro durata d'azione: fra i farmaci a lunga durata d'azione troviamo Exenatide Lar, Dulaglutide e Liraglutide; mentre a breve durata d'azione troviamo Exenatide e Lixisenatide.

Tutte le molecole sono metabolizzate a livello renale, e il loro uso non è raccomandato nella CKD con GFR <30 mL/min ad eccezione di Liraglutide e Dulaglutide, il cui utilizzo è consentito fino a GFR <10 mL/min senza riduzioni di dosaggio (tabella 3).

I grandi trial cardiovascolari hanno dimostrato come i farmaci appartenenti a quest'ultima categoria siano in grado di ridurre il rischio cardiovascolare ma anche di determinare una protezione renale. Per liraglutide lo studio Leader ha dimostrato una riduzione del 22% degli

Tabella 3. Terapia non insulinica nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e CKD.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio*	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Gliflozine										
Dapagliflozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.

* Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m²; ^b Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m²

^c Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min*1.73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min*1.73 m², sospendere il farmaco

end-point renali rappresentati dalla comparsa di macroalbuminuria, raddoppio della creatinina, evoluzione verso ESRD, morte renale anche se l'effetto più marcato è risultato nella riduzione della comparsa di macroalbuminuria.⁵ Secondo i risultati dello studio Elixia, nel quale veniva utilizzata lixisenatide, si è assistito ad una riduzione dell'evoluzione della macroalbuminuria.⁶

Viceversa, lo studio Award 7 condotto con dulaglutide in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 con insufficienza renale moderato-severa ha dimostrato una riduzione di evoluzione della nefropatia con riduzione di macroalbuminuria e una riduzione del deterioramento del filtrato glomerulare rispetto ai soggetti trattati con glargine. Tali effetti renoprotettivi sono rappresentati, oltre che dal

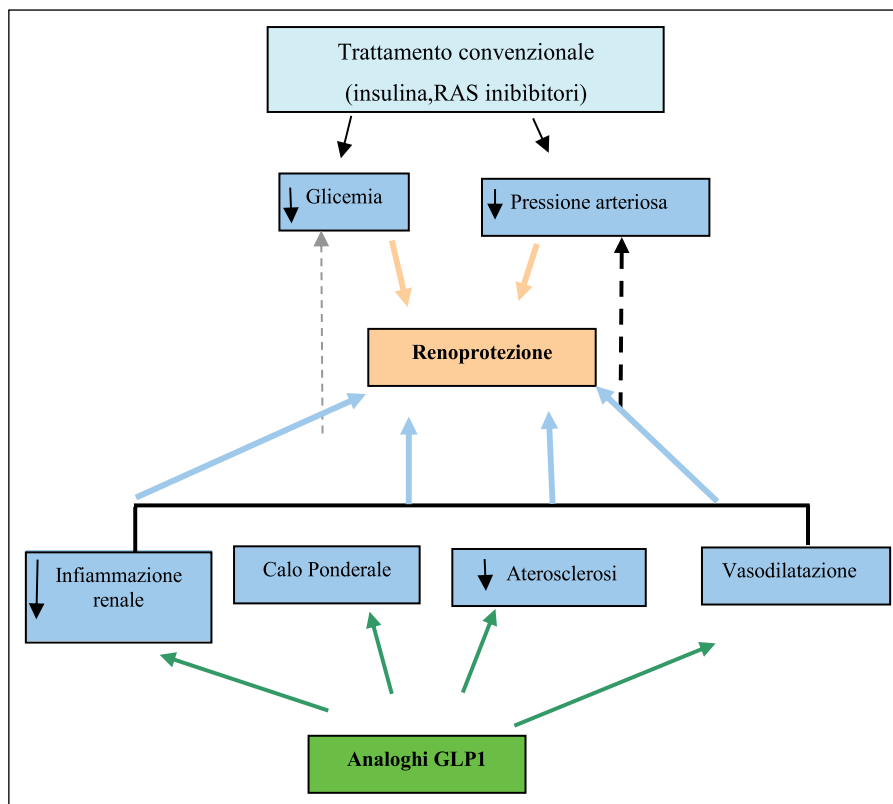


Figura 4. Potenziali effetti renoprotettivi degli analoghi del GLP1.

miglioramento del controllo glicemico, anche dalla riduzione del peso corporeo, dalla riduzione della pressione arteriosa, dalla vasodilatazione e dalla riduzione dei processi infiammatori locali (figura 4).⁷

Nel nostro armamentario terapeutico abbiamo perciò a disposizione alcuni farmaci che, nei soggetti con alterazione della funzione renale, si sono dimostrati sicuri, e per alcuni vi sono evidenze di rallentamento della progressione della nefropatia stessa.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

L'Autore dichiara di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. RIACE Study group. *J Hypertens* 2011; 29(9):1802–1809.
2. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. The AMD-Annals Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:657–662.
3. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDPS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1):225–232.
4. Standard Italiani per la cura del diabete mellito, AMD-SID 27 aprile 2018, <https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/>
5. Johannes FE, Orsted DD, Brown-Fradensen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377(9):839–848.
6. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploration analysis of ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11):859–869.
7. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8):605–617.