

# Il Controllo Glicemico e Pressorio nel Diabete Mellito tipo 2 con Insufficienza Renale Cronica Stadio 3-4: quali indicazioni?

Francesca Viazzi<sup>1</sup>, Pamela Piscitelli<sup>2</sup>,  
Barbara Bonino<sup>1</sup>, Anna Rauseo<sup>2</sup>,  
Antonio Palena<sup>2</sup>, Francesca Cappadona<sup>1</sup>,  
Raffella Viti<sup>2</sup>, Roberto Pontremoli<sup>1</sup>,  
Salvatore De Cosmo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Università di Genova e IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; <sup>2</sup> UC di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

## Parole chiave

Malattia Renale Cronica  
Diabete Tipo 2  
Incretine  
SGLT2  
Antipertensivi

## Indirizzo per la corrispondenza

SALVATORE DE COSMO  
s.decosmo@operapadrepio.it  
sdecosm@tin.it

## Riassunto

L'incidenza e la prevalenza del diabete, particolarmente del diabete tipo 2 (DMT2), è aumentata significativamente negli anni diventando uno dei maggiori problemi sanitari e sociali al mondo. La malattia renale cronica (MRC) è una delle complicanze più gravi del DMT2 e si sviluppa in circa il 30-40% dei pazienti, rappresentando la causa principale di insufficienza renale avanzata. È noto anche che la MRC si associa a un aumentato rischio di morbilità e mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari. Oggi abbiamo a disposizione nuove classi di farmaci in grado di meglio controllare i più importanti fattori di rischio di danno renale nei pazienti con diabete: l'iperglicemia e l'ipertensione arteriosa. Recentemente risultati di trial clinici randomizzati e controllati hanno mostrato un impatto significativo di queste nuove classi di farmaci sugli outcome renali a fronte di una riduzione di eventi avversi quali ad esempio l'ipoglicemia per i farmaci antiperglicemici.

## Introduzione

L'incidenza e la prevalenza del diabete, particolarmente il diabete tipo 2 (DMT2), è cresciuta significativamente negli anni diventando uno dei maggiori problemi sanitari e sociali al mondo. Una delle complicanze più temibili del diabete è rappresentata dalla malattia renale cronica (MRC) che si sviluppa in circa il 30-40% dei pazienti ed è diventata la causa principale di insufficienza renale avanzata (ESRD). È noto che la MRC nei pazienti con diabete si associa a un aumentato rischio di morbilità e mortalità soprattutto per cause cardiovascolari (CV), per cui molti pazienti con disfunzione renale muoiono prima che progrediscano fino alla ESRD.

La MRC è classicamente definita dalla presenza di anomalie di struttura o di misure di funzione del rene, quali albuminuria e/o riduzione del filtrato glomerulare (FG) che persistono per almeno tre mesi<sup>2</sup>. L'albuminuria e il ridotto FG rappresentano, quindi, le manifestazioni tipiche della nefropatia in pazienti con diabete e sono potenti e indipendenti fattori predittivi di morbilità e mortalità CV oltre che di un cattivo outcome renale, sia nella popolazione generale che nei pazienti con diabete.

In questa revisione si farà riferimento alla classificazione della MRC proposta dalla *National Kidney Foundation Kidney Disease: Improving Glo-*

**Tabella I.** Classificazione e prevalenza di MRC negli Stati Uniti in base alla classificazione 2012.

				Categorie di albuminuria persistente			
				A1	A2	A3	
				Normalmente/ lievemente aumentata	Moderatamente aumentata	Severamente aumentata	
				< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol	
Categorie del GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normale o elevata	≥ 90	55,6	1,9	0,4	57,9
	G2	Lievemente diminuita	60-89	32,9	2,2	0,3	35,4
	G3a	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59	3,6	0,8	0,2	4,6
	G3b	Moderatamente/severamente diminuita	30-44	1,0	0,4	0,2	1,6
	G4	Severamente diminuita	15-29	0,2	0,1	0,1	0,4
	G5	Insufficienza renale	< 15	0,0	0,0	0,1	0,1
				93,2	5,4	1,3	100,0

Dati della *National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006* su 18.026 adulti.

Il totale dei valori nelle celle non corrisponde ai valori nei margini per via dell'arrotondamento.

Verde: rischio basso (se non vi sono altri marcatori di malattia renale, nessuna malattia renale cronica); Giallo: rischio aumentato moderatamente; Arancione: rischio alto; Rosso: rischio molto alto.

*bal Outcomes* (KDIGO) (NKF KDIGO) <sup>2</sup> che tiene conto del livello di *Glomerular Filtration Rate* (GFR) e del livello dell'albuminuria (Tab. I) e prenderemo in considerazione la gestione dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa, i due principali promotori del danno renale, nei pazienti affetti da DMT2 con MRC stadio 3 o 4. È opportuno ricordare che numerose evidenze suggeriscono come uno stretto controllo glicemico riduca soprattutto l'insorgenza del danno renale mentre il controllo pressorio appare svolgere un ruolo nefroprotettivo sia riducendo l'incidenza che la progressione di MRC <sup>3</sup>.

## Controllo glicemico

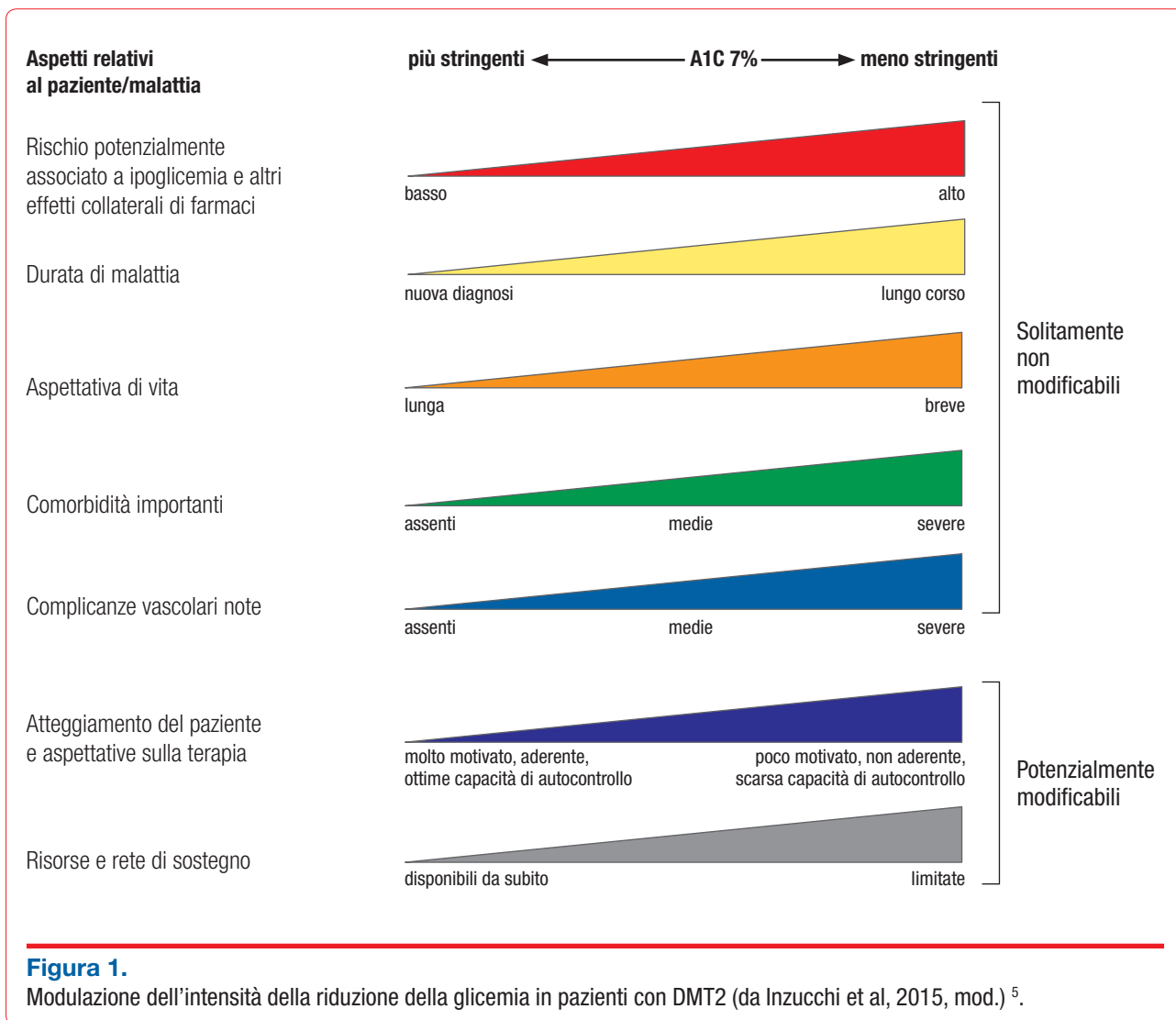
Un primo punto che riguarda il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con MRC stadio 3-4 è stabilire il target glicemico e quindi il livello di HbA<sub>1c</sub> da raggiungere. Questi pazienti sono considerati fragili, soprattutto se hanno un'età superiore a 65 anni o una lunga durata di malattia e comorbidità (come spesso accade) e per questo motivo in accordo al *Position Statement* dell'ADA/EASD (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*), il target glicemico deve essere superiore al 7% comunemente riportato (Fig. 1). Queste indicazioni derivano soprattutto dai risultati del lavoro di Tonelli et al. <sup>4</sup> con il quale, in

un'ampia popolazione di pazienti affetti da diabete e MRC stadio 3-4, è stato recentemente documentato come il rapporto tra livelli di HbA<sub>1c</sub> e mortalità per tutte le cause sia *J shaped* con un incremento degli eventi sia per valori di HbA<sub>1c</sub> > 9%, sia per valori < 6,5%. Quindi i suggerimenti che ne derivano sono che in questi pazienti è pericoloso intensificare la terapia ipoglicemizzante e che è auspicabile un target di HbA<sub>1c</sub> tra 7,0-8,0%.

Il secondo punto importante nella gestione di pazienti con MRC è la scelta del farmaco ipoglicemizzante, soprattutto con l'obiettivo di ridurre il rischio di ipoglicemia che sappiamo essere aumentato nei pazienti con insufficienza renale. D'altra parte, è pur vero che negli ultimi anni sono state sviluppate nuove molecole, alcune delle quali appaiono particolarmente indicate in questi pazienti.

## Metformina

La metformina è il farmaco anti-iperglicemico che ormai tutte le linee guida, nazionali e internazionali, posizionano in prima linea quando si ritiene opportuno iniziare un trattamento farmacologico del DMT2. È un farmaco molto studiato anche se il suo meccanismo d'azione solo oggi è stato in qualche modo descritto. Questo farmaco agisce essenzialmente migliorando



la sensibilità all'insulina e, come ha dimostrato lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), si associa a una riduzione significativa del rischio di infarto del miocardio e della mortalità in pazienti con DMT2 in sovrappeso o obesi.

La problematica più rilevante riguarda l'utilizzo della metformina in pazienti con insufficienza renale, questo a causa del rischio di acidosi lattica. Da foglietto illustrativo la metformina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale moderata (FG < 60 ml/min) mentre se leggiamo gli *Standard Italiani per la Cura del Diabete*, questi suggeriscono che ... *ove tollerata e non controindicata (... con la metformina) raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per FG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e sospendere per FG < 30 ml/*

*min/1,73 m<sup>2</sup> o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta.* Quindi vi è una differenza importante tra quanto riportato dal foglio illustrativo e quanto viene suggerito dalle nostre linee guida. D'altra parte, in considerazione dei vantaggi associati all'utilizzo della metformina, bisogna sconsigliare l'uso solo basandosi su evidenze certe.

Recentemente è stata prodotta una nota dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) che, su sollecitazione dell'Agenzia Olandese del Farmaco, ha proposto una revisione circa l'utilizzo dei farmaci che contengono metformina. Questa azione nasce dai risultati di una revisione sistematica della letteratura sull'utilizzo della metformina in pazienti con DMT2 e MRC recentemente pubblicati da JAMA (*Journal of the American Medical Association*)<sup>3</sup>. Questo studio ha documentato come nei pazienti con insufficienza lieve-moderata (FG compreso tra 60 e 30 ml/min),

l'incidenza di acidosi lattica variava da circa 3 a 10 per 100 000 persone-anno, incidenza peraltro simile a quella della popolazione diabetica generale. Da questo, gli autori suggeriscono, in considerazione dei potenziali benefici sul rischio cardiovascolare, di allargare l'utilizzo della metformina anche in pazienti con insufficienza renale moderata secondo il seguente schema:

- in pazienti con FG tra 60 e 45 (MRC stadio 3a) la metformina può essere utilizzata a un dosaggio massimo di 2000 mg/die. Da evitare però se si pensa che la funzione renale possa peggiorare in tempi brevi;
- in pazienti con FG tra 45 e 30 (MRC stadio 3b) non iniziare la terapia con metformina ma se in corso può essere continuata a un dosaggio massimo di 1000 mg/die. Sospendere se la funzione renale è instabile o si pensa che possa peggiorare in tempi brevi. In entrambi i casi si consiglia un monitoraggio più attento della funzione renale (Tab. II).

Purtroppo nella vita reale emerge che il 5% della popolazione con DMT2 con un FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> utilizza in maniera inappropriata la metformina (dati Annali AMD).

## Sulfoniluree

L'utilizzo delle sulfoniluree in pazienti con MRC è molto dibattuto a causa dell'elevato rischio di ipoglicemie associate a tale clas-

se di farmaci. In presenza di MRC stadio 3 la glibenclamide è sicuramente da abbandonare mentre, in queste condizioni, può trovare uno spazio l'utilizzo delle sulfoniluree a più breve emivita quali la gliclazide o la glipizide, che in ogni caso vanno evitate nello stadio 4 (Tab. II). I pazienti trattati con questi farmaci vanno in ogni caso strettamente monitorati. In Italia è molto utilizzata la repaglinide, questa molecola viene metabolizzata dal fegato e aggiustando la posologia può trovare uno spazio in pazienti con MRC stadio 3. In un trial clinico condotto in pazienti con MRC stadio 4, dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide vi era un raddoppio dell'esposizione al farmaco (area sotto la curva) e dell'emivita plasmatica rispetto a pazienti con normale funzione renale. In ogni caso la repaglinide non va utilizzata nei pazienti con MRC stadio 4 (Tab. II).

## Tiazolidinedioni

Della famiglia dei tiazolidinedioni in Italia è disponibile solo il pioglitazone. Per questo farmaco non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con MRC stadio 3-4 poiché viene metabolizzato dal fegato. Le concentrazioni plasmatiche del pioglitazone e dei suoi metaboliti sono più basse nei pazienti con MRC rispetto ai pazienti con normale funzione renale, forse per un ridotto legame con le proteine plasmatiche. L'edema agli

**Tabella II.** Terapia non insulinica nel DMT2 con insufficienza renale cronica (da AMD-SID, 2016) <sup>6</sup>.

Stadio IRC	Lieve	Moderata	Grave	Dialisi
eGFR	> 60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	< 15 ml/min
Metformina	≥ 2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	No	No
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	No	No
<b>Gliptine</b>				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die	No
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die	6,25 mg/die	6,25 mg/die
<b>GLP-1 agonisti</b>				
Exenatide	20 µg/die	Cautela	No	No
Exenatide LAR	2 mg/die	No	No	No
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	No	No
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela	No	No
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolare	No	No
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	No	No
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	No
<b>Gliflozine</b>				
Dapagliflozin	Dosi usuali	No	No	No
Empagliflozin	Dosi usuali	No	No	No
Canagliflozin	Dosi usuali	No	No	No

arti inferiori si verifica in circa il 5% dei pazienti trattati e sebbene vi sia timore per l'aumentato rischio di eventi CV studi recenti mostrano che il pioglitazone non è associata a eventi avversi CV anche se rimane il rischio di scompenso cardiaco (Tab. II).

## Acarbose

L'acarbose agisce a livello intestinale inibendo l' $\alpha$ -glucosidasi, enzima presente sul *brush border* dell'epitelio della parte prossimale del piccolo intestino. Questo effetto rallenta l'assorbimento dei carboidrati. Sono noti gli effetti collaterali gastrointestinali rappresentati da meteorismo e dolori addominali. L'acarbose viene assorbito in piccolissime quantità ed è escreto inalterato con le urine. È sconsigliato nei pazienti con MRC stadio 4.

## Inibitori della dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Gli inibitori della DPP-4 aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente prevenendo il degrado del GLP-1 endogeno DPP-4-mediato. Disponibili in Italia abbiamo sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, e linagliptin. Nonostante il loro meccanismo d'azione comune, questi agenti hanno eterogeneità strutturale che si traduce in differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (Tab. II). Tali differenze possono diventare di interesse quando considerate per pazienti con insufficienza renale. Ad esempio, mentre sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin hanno essenzialmente una eliminazione renale, linagliptin è eliminato principalmente attraverso il sistema enteroepatico.

Tutti gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati nella MRC lieve (stadi 1 e 2) senza necessità di aggiustamento della dose. Tuttavia, per  $FG < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> è necessaria una riduzione della dose per tutti gli inibitori della DPP-4, a eccezione di linagliptin (Tab. II). Per il loro meccanismo d'azione, l'accumulo nel plasma è considerato un rischio potenziale non a causa di ipoglicemia ma, probabilmente, a causa di eventi avversi sconosciuti.

Dati recenti suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione delle complicanze diabetiche al di là dei loro effetti metabolici. La DPP-4 appare avere un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare sia il diabete che la glomerulosclerosi e la sua espressione è aumentata nei ratti resi diabetici nutriti con dieta con alto contenuto di grassi. L'effetto protettivo renale della DPP-4 è stato documentato in ratti con DMT1 nei quali si è visto che il trattamento con vildagliptin determina una riduzione dell'albuminuria e un miglioramento del quadro istologico glomerulare; questo si conferma anche nel DMT2 (B). Sebbene le azioni pleiotropiche degli inibitori della DPP-4 siano attribuite principalmente ai loro effetti sul GLP-1, bisogna ricordare che sono conosciuti altri substrati della DPP-4, come ad esempio il *brain/atrial natriuretic peptide* (BNP), il peptide YY, il neuropeptide Y e lo *stromal-derived factor-1 alpha*, che hanno effetti CV e renali. In sintesi, è possibile quindi ipotizzare un meccanismo di protezione renale da parte

delle incretine che sia indipendente dal solo controllo glicemico. Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con DMT2 e MRC sono stati condotti diversi trial clinici randomizzati che hanno documentato la loro efficacia ma soprattutto il basso rischio di ipoglicemia a essi associato, in particolare quando confrontati a una sulfonilurea. Nowicki et al. hanno studiato 170 pazienti con DMT2 e vario grado di disfunzione renale dimostrando l'efficacia del farmaco a un dosaggio di 2,5 mg/die nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave. Non si documentava un aumento significativo di episodi ipoglicemici. I dati riguardanti gli effetti renali dell'uso degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave sono derivati principalmente da analisi post-hoc di popolazioni con DMT2 reclutate in studi di registrazione, mentre sono disponibili solo pochi studi disegnati ad hoc. A questo proposito Kothny et al. hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di vildagliptin, rispetto al placebo, aggiunto a un trattamento antidiabetico stabile in un trial randomizzato della durata di 52 settimane. Il FG mostrava un lieve calo a un anno di follow-up in entrambi i gruppi di trattamento. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la variazione del FG media dal basale è stata rispettivamente di -1,62 e -1,80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nei pazienti trattati con vildagliptin e placebo. Informazioni interessanti in questo ambito sono stati prodotti anche dallo studio *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (SAVOR). Questo trial è stato disegnato per verificare la sicurezza, in termini di rischio CV, e l'efficacia del saxagliptin. A questo scopo sono stati randomizzati 16.492 pazienti con DMT2 ad alto rischio CV a ricevere saxagliptin o placebo. L'endpoint primario era un endpoint composito formato da morte CV, infarto del miocardio (IM) o stroke ischemico non fatali. Lo studio concludeva che il saxagliptin non aumentava il rischio di eventi ischemici. Lo studio ha valutato anche l'impatto del saxagliptin sull'escrezione urinaria di albumina dimostrando come i pazienti in trattamento attivo avevano un ridotto sviluppo e progressione della microalbuminuria. Infatti a due anni migliorava il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) (72 pazienti [11,1%] nel gruppo saxagliptin vs 295 pazienti [9,2%] nel gruppo placebo) e si riduceva la probabilità di avere un peggioramento della ACR rispetto al placebo (414 pazienti [12,4%] nel gruppo saxagliptin vs 457 pazienti [14,2%] nel gruppo placebo) <sup>7</sup>.

Viste le limitazioni degli studi condotti in questo ambito, è opportuno suggerire un ulteriore approfondimento delle conoscenze sull'argomento dato che al momento non sono conclusive.

## Agonisti del recettore del GLP-1

Sono disponibili a oggi cinque farmaci di questa classe (exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide e dulaglutide). Sono molecole di struttura diversa, da iniettare sottocute e con notevoli differenze di farmacocinetica. Vengono generalmente

distinte in base alla durata d'azione, breve (exenatide e lixisenatide) o lunga (liraglutide, exenatide LAR e dulaglutide). Questi farmaci sono particolarmente efficaci non solo nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub>, di 0,55-1,90%, ma anche nel ridurre la pressione arteriosa e il peso grazie alla loro azione sullo svuotamento gastrico e sull'appetito. Condividono con i DPP-4 inibitori il basso rischio di ipoglicemia. I più frequenti eventi collaterali sono nausea, vomito e diarrea che però tendono a diminuire nel tempo.

Per questa classe di farmaci le informazioni sul loro utilizzo in pazienti con MRC si stanno arricchendo negli ultimi anni. L'exenatide, sia la formulazione che si somministra due volte al dì sia quella settimanale (exenatide LAR), deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con FG tra 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e non è raccomandata per valori di FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Anche per la lixisenatide vi è limitata esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata e nessuna esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave o con malattia renale terminale. Uno studio mostra che lo stadio 2 della MRC non influenza la PK della lixisenatide; tuttavia in pazienti con stadio 3-4, l'AUC era aumentata del 24-46%. Quindi è utile un monitoraggio nei pazienti con FG 30-50 ml/min, mentre non è raccomandato l'utilizzo in presenza di MRC allo stadio 4 e 5. La Liraglutide ha un'omologia con il GLP-1 pari al 97%. Riguardo al suo utilizzo in pazienti con MRC, sono stati da poco pubblicati i risultati dello studio LIRA-RENAL che ha valutato 279 pazienti con DMT2 con HbA<sub>1c</sub> 7-10%, BMI 20-45 kg/m<sup>2</sup> e FG compreso tra 60 e 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I pazienti che utilizzavano liraglutide 1,8 mg (n = 140) rispetto ai pazienti che utilizzavano placebo (n = 139) avevano un miglior controllo glicemico (stima della differenza dell'HbA<sub>1c</sub>, tra i trattamenti dal valore del baseline: -0,66% [95% IC: da -0,90 a -0,43; p = 0,0001]) senza un aumento del numero delle ipoglicemie e nessun impatto sulla funzionalità renale. I pazienti che utilizzavano liraglutide avevano però un maggior numero di effetti collaterali gastrointestinali.

Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati del LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), trial randomizzato, controllato in doppio cieco che ha valutato gli effetti CV della liraglutide in pazienti con DMT2 ad alto rischio CV. Questo studio ha mostrato come la liraglutide sia in grado di ridurre in maniera significativa, in questi pazienti, l'endpoint primario composito: MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) morte CV, ictus e infarto non fatali (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97). L'analisi per sottogruppi ha documentato come questo vantaggio era presente soprattutto nei pazienti con FG compreso tra 60 e 30 ml/min<sup>8</sup>.

Per la liraglutide, come riportato da scheda tecnica, non è richiesta correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata (clearance della creatinina 60-90 ml/min e 30-59 ml/min, rispettivamente). Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Recentemente è stato pubblicato anche uno studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di albiglutide, analogo del recettore del GLP-1 con somministrazione settimanale, con un inibitore della DPP-4, il sitagliptin, in pazienti con DMT2 e compromissione renale di vario grado: lieve, moderata e grave. L'albiglutide determinava una maggiore riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> a parità di effetti collaterali che erano peraltro solo di lieve entità.

Per la dulaglutide, analogo del GLP-1 a somministrazione settimanale, è stata studiata la farmacocinetica nell'insufficienza renale rispetto a soggetti normali. Non è stata documentata alcuna correlazione tra i parametri PK e la funzione renale e non vi era differenza nel profilo di sicurezza tra i pazienti con MRC e i sani.

Non vi è necessità di aggiustamento della dose di dulaglutide nei pazienti con MRC stadio 2-3 mentre l'esperienza in pazienti con compromissione renale grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con malattia renale allo stadio terminale è molto limitata, perciò il suo uso non è raccomandato in questi pazienti.

In conclusione si suggerisce cautela nell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1 nei pazienti con DMT2 e MRC ed è necessario effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale in particolare quando si utilizza l'exenatide.

## Gliflozine

Le gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin sono attualmente le molecole approvate da EMA e FDA) agiscono inibendo il co-trasportatore GLT2, deputato al riassorbimento del 90% del glucosio renale e inducendo in tal modo glicosuria con conseguente diuresi osmotica. Questi farmaci si sono dimostrati in grado di ridurre i valori di HbA<sub>1c</sub> in maniera sovrapponibile a quello di altre classi terapeutiche, con una serie di effetti ancillari, fra cui una riduzione del peso corporeo, non legata solo alla perdita di liquidi ma effettivamente correlata a una riduzione di massa grassa, e la riduzione della pressione arteriosa. Sappiamo che l'utilizzo delle gliflozine è correlato a un aumento delle infezioni del tratto genito-urinario e il loro meccanismo di azione, non supportando un'attività prettamente fisiologica, può determinare un effetto diuretico importante che, specialmente nei pazienti anziani, può condurre a severe deplezioni del volume circolante.

Per indicazione le gliflozine non possono essere prescritte nei pazienti con un FG < 60 ml/min, tuttavia diversi studi hanno mostrato la loro efficacia ipoglicemizzante (anche se ridotta) e un effetto renoprotettivo anche in pazienti con MRC. Per quanto riguarda il possibile ruolo di nefroprotezione, studi di fisiopatologia condotti con empagliflozin in pazienti con DMT1 suggeriscono come questo farmaco sia in grado di correggere l'iperfiltrazione glomerulare, espressione indiretta di un aumento della pressione intraglomerulare, dannosa per il glomerulo e fattore predittivo di danno renale conclamato. Se questo effetto è di classe non è dato sapere, di fatto una serie di studi e di osservazioni post-hoc di studi registrativi, ha documentato

come tutte e tre le molecole oggi in commercio siano in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina in pazienti con micro e macroalbuminuria. I risultati più promettenti in questo contesto sono i dati recentemente pubblicati sugli effetti renali dell'empagliflozin osservati come endpoint secondario nel trial EMPAREG OUTCOME<sup>9</sup>. Questo trial ha dimostrato in pazienti con DMT2 e storia CV pregressa un'importante e significativa riduzione dell'endpoint CV primario (i.e. MACE), HR = 0,86, IC 95% 0,74-0,99, p = 0,04, e in particolare della morte CV, HR = 0,62, IC 95% 0,49-0,77. Sono stati pubblicati da poco i risultati riguardanti l'endpoint secondario prespecificato renale. Quello che si è visto è stato che l'utilizzo del farmaco riduceva in maniera significativa la comparsa o il peggioramento della nefropatia inteso come: progressione a macroalbuminuria, raddoppio dei livelli di creatinemia accompagnato a un GFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inizi di terapia renale sostitutiva o morte per malattia renale (HR = 0,61, IC 95% 0,53-0,70; p < 0,001). Si aveva inoltre una riduzione della comparsa di un outcome renale composto definito post-hoc (raddoppio dei livelli della creatinemia, ESRD, morte per malattia renale).

## Insulina

Infine la terapia insulinica, che di fatto è uno dei pilastri del trattamento del diabetico con MRC, in particolare quando sia l'entità della insufficienza renale che le condizioni generali e le comorbidità controindicano l'impiego degli altri ipoglicemizzanti. La disponibilità di analoghi ad azione prolungata e analoghi rapidi dell'insulina ha certamente rivoluzionato la terapia insulinica, rendendola sempre più vicina alla fisiologia. In effetti, gli analoghi basali forniscono una migliore copertura della glicemia a digiuno, con minore rischio di ipoglicemia, specie notturna, rispetto all'insulina NPH. È opportuno ricordare che, in considerazione del metabolismo renale dell'insulina, la riduzione della funzione renale può richiedere una riduzione anche significativa, generalmente in proporzione al grado di insufficienza renale, della posologia giornaliera di insulina.

## Terapia antipertensiva

L'ipertensione arteriosa gioca un importante ruolo nella progressione del danno renale in corso di diabete. Essa è frequentemente associata al danno renale già in fase iniziale e la sua presenza favorisce un più rapido deterioramento della funzione renale. Un ottimale controllo dei valori pressori di per sé è in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina e di rallentare il peggioramento del filtrato glomerulare. Le Linee Guida Internazionali raccomandano di raggiungere valori pressori particolarmente bassi, inferiori a 130/80 nei pazienti diabetici nefropatici soprattutto in presenza di proteinuria, sebbene non vi sia accordo unanime su questo punto<sup>10</sup>.

L'obiettivo pressorio < 140/85 mmHg (o < 130/80 in presenza di proteinuria) è peraltro molto difficile da ottenere nei diabetici nefropatici senza ricorrere all'associazione di più farmaci.

L'inibizione farmacologica del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) sembra in grado di conferire un effetto nefroprotettivo in parte pressione-indipendente. L'azione di protezione renale, verosimilmente complessa e multifattoriale, è per lo più incentrata sull'interferenza con le azioni dell'angiotensina II, che svolge un ruolo centrale nella patogenesi del danno renale cronico sia a livello emodinamico, sia a livello tissutale. Vi sono ormai diverse classi di farmaci che in modo diverso interferiscono in vivo sull'attività del SRAA<sup>11</sup>.

## ACE-inibitori (ACE-I)

È stata la prima classe di farmaci inibitori del SRAA introdotta nella pratica clinica. A partire dal 1993, quando il *Collaborative Study Group* ha per la prima volta dimostrato un effetto favorevole del captopril sulla progressione del danno renale nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1), gli ACE-I sono stati impiegati in diversi grandi trial in pazienti con diabete e MRC.

Nel corso degli anni, la conoscenza della fisiopatologia dei loro innumerevoli meccanismi d'azione è aumentata considerevolmente e la loro efficacia è oggi indiscussa.

L'efficacia degli ACE-I nel ridurre la proteinuria e ritardare la progressione verso l'ESRD, è in parte indipendente dal loro effetto antipertensivo e si stima che possano offrire una nefroprotezione fino al 30% maggiore rispetto alla terapia antipertensiva convenzionale. Anche grazie alle loro note proprietà di cardioprotezione gli ACE-I sono diventati negli anni una delle classi di farmaci di riferimento per i pazienti con nefropatia diabetica.

## Inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB)

Bloccando direttamente i recettori di tipo I dell'angiotensina II, questi farmaci sono in grado di attenuare quasi tutti gli effetti sfavorevoli del SRAA in vivo. Gli ARB hanno dimostrato di poter offrire protezione CV e renale in pazienti con vari gradi di MRC in corso di diabete. Due importanti trial condotti su pazienti con DMT2 e nefropatia conclamata hanno chiaramente dimostrato la loro superiorità nei confronti della terapia antipertensiva convenzionale nel ridurre la proteinuria e rallentare la progressione verso l'ESRD<sup>12,13</sup>. Sebbene dal punto di vista fisiopatologico l'azione degli ARB differisca da quella degli ACE-I, essi sono caratterizzati da un ottimo profilo di tollerabilità e nella pratica clinica sono spesso utilizzati al pari degli ACE-I per la nefroprotezione o come alternativa a essi per la protezione CV.

## Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA)

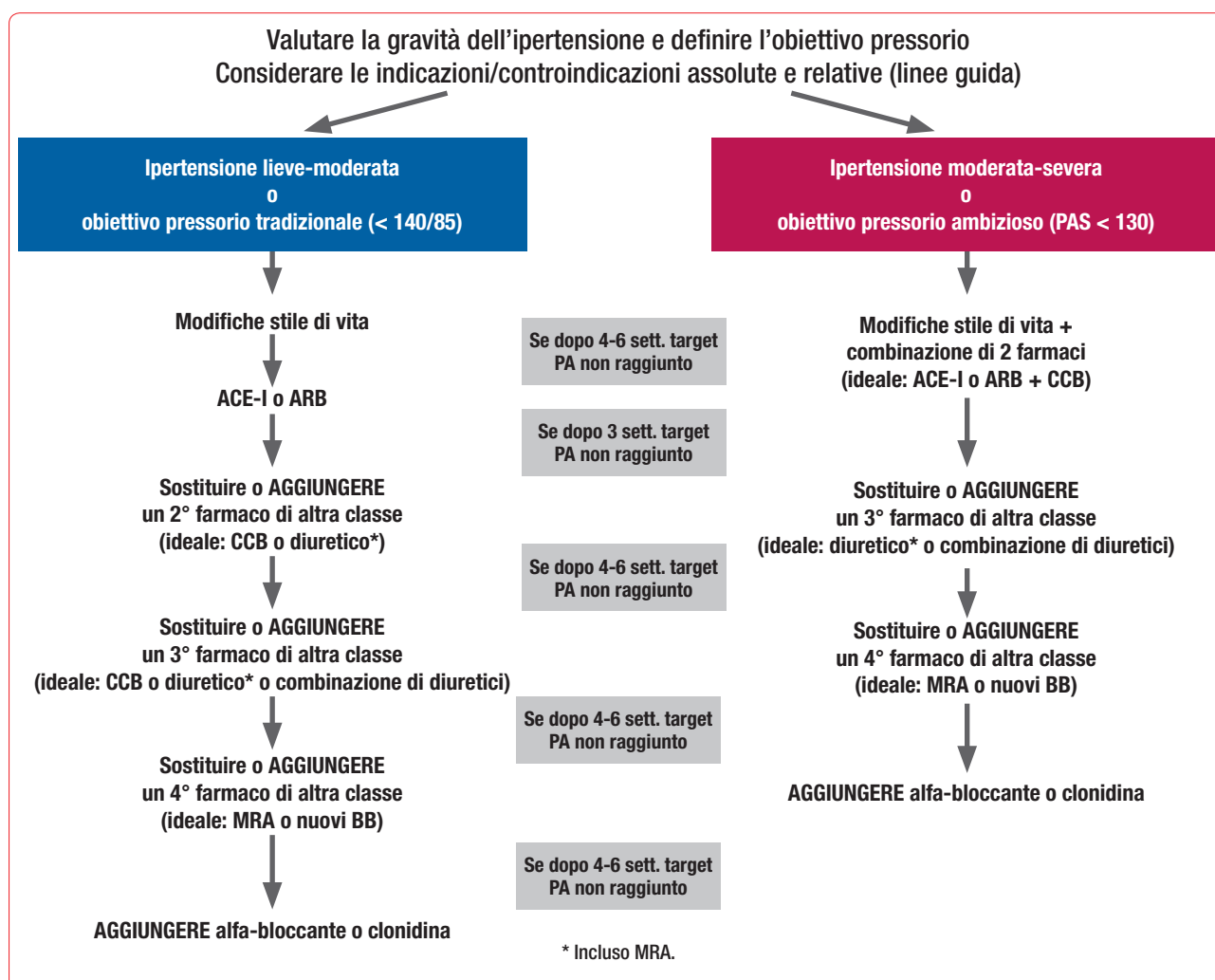
L'aldosterone è tradizionalmente considerato avere un ruolo chiave nel mantenimento a lungo termine del bilancio idro-salino

dell'organismo. Più di recente è stato valorizzato un suo contributo ai meccanismi patogenetici di sviluppo e progressione del danno vascolare e tissutale, e in modo particolare allo sviluppo di fibrosi. Studi clinici e sperimentali con il capostipite della classe Aldactone o con il più selettivo Eplerenone dimostrano che il blocco farmacologico del recettore per i mineralcorticoidi, in aggiunta alla terapia tradizionale (incluso un ACE-I o un ARB), comporta un'ulteriore riduzione della proteinuria a breve termine e verosimilmente una migliore prognosi renale a lungo termine. Mancano tuttavia studi a lungo termine con endpoint renali che confermino l'efficacia ma soprattutto la sicurezza degli antialdosteronici in presenza di malattia renale cronica. L'impiego di questi farmaci in condizioni di GFR ridotto comporta infatti un notevole aumento dell'incidenza di iperpotassiemia, ciò che limita molto la maneggevolezza di questi farmaci in pazienti con MRC allo stadio 3 o superiore.

Del tutto recentemente una nuova molecola, non ancora immessa nel mercato, il finerenone, dotata di elevata affinità recettoriale ha dimostrato un ottimo profilo di tollerabilità e potrebbe offrire vantaggi rispetto ai farmaci antialdosteronici attualmente in uso.

### Terapia di associazione con farmaci inibitori del SRAA

L'utilizzo di combinazioni di farmaci che agiscono sul SRAA ha un forte razionale fisiopatologico e alcuni studi preliminari sembravano autorizzare un certo ottimismo circa la possibilità di ottenere benefici renali con questa strategia terapeutica. Tuttavia, più recentemente, alcuni mega trial hanno inequivocabilmente dimostrato che questa associazione farmacologica comporta un aumento del rischio di iperpotassiemia e peggioramento acuto



**Figura 2.**

Terapia antipertensiva nel paziente con DM e MRC (da Leoncini et al., 2010, mod.)<sup>12</sup>.



della funzione renale senza garantire benefici dal punto di vista CV (Ontarget, Altitude, Nephron VA). Pertanto, la combinazione di ACE-I e ARB (e anche di Aliskiren, un inibitore diretto della renina), sebbene dotata di un notevole effetto antiproteinurico è attualmente formalmente sconsigliata e dovrebbe essere utilizzata solo in casi particolari e sotto stretto monitoraggio clinico.

## Diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti

Poiché il raggiungimento di un ottimale controllo pressorio necessita quasi invariabilmente dell'associazione di più farmaci, tutte queste classi possono e devono essere impiegate, tenendo in considerazione le loro tradizionali indicazioni e controindicazioni specifiche nel paziente diabetico con MRC. L'algoritmo presentato in Figura 2 illustra un possibile percorso terapeutico alla terapia antipertensiva, pratico e adattabile alle caratteristiche cliniche del paziente.

## Prospettive terapeutiche

Numerose nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. Gli inibitori dell'endotelina, ad esempio, sembrano determinare un effetto antiproteinurico addizionale sebbene il loro profilo di tollerabilità resti da verificare nella pratica clinica. Ancor più promettente sembra essere la nuova classe degli ARNI, inibitori del recettore per l'angiotensina e della nepriliasina, una proteasi intracellulare deputata all'inattivazione dei peptidi natriuretici. Il capostipite di questa classe di farmaci, LCZ 696, ha dimostrato una maggior riduzione di morbilità e mortalità CV rispetto agli ACE-I nello scompenso cardiaco e potrebbe presto essere impiegato a scopo antipertensivo e di nefroprotezione.

## Conclusioni

La MRC rimane a oggi una complicanza frequente e grave del diabete. Intensi sforzi devono essere fatti da chi ha in carico pazienti con diabete per ridurre l'insorgenza e la progressione, una volta la complicanza renale manifestatasi, del danno renale. Particolare attenzione deve essere inoltre posta per la prevenzione della MCV, particolarmente prevalente in questi pazienti.

Il miglioramento delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base della progressione della nefropatia diabetica ha portato allo sviluppo e all'utilizzo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti e antipertensivi che potrebbero in futuro garantire vantaggi di nefroprotezione con meccanismi d'azione differenti. L'obiettivo finale è quello di una terapia personalizzata che possa risultare in un controllo glicemico e pressorio adatto a quel dato paziente, questo anche al fine di evitare che eventuali eventi avversi dei

farmaci prevalgano sui reali vantaggi. Quindi, in definitiva, proprio oggi che, come abbiamo visto, l'armamentario farmacologico per la prevenzione e la terapia in questo settore della medicina si è di molto ampliato, maggiore attenzione il medico deve porre nell'ottimizzare la cura del proprio paziente.

## Bibliografia

- 1 De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. *Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes*. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:657-62.
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5-14.
- 3 De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, et al. *Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes*. *J Hypertens* 2016 Jul 21 [Epub ahead of print].
- 4 Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. *Association between glycaemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study*. *Arch Intern Med* 2011;171:1920-7.
- 5 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- 6 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.
- 7 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 8 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 9 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- 10 *Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min)*. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl 2):ii1-142.
- 11 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- 12 Leoncini G, Viazzi F, Pontremoli R. *Chronic kidney disease and albuminuria in arterial hypertension*. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:335-41.
- 13 Viazzi F, Bonino B, Cappadona F, et al. *Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: current strategies and a look ahead*. *Intern Emerg Med* 2016;11:627-35.