

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON DIABETE E INSUFFICIENZA RENALE STADIO \geq 3B

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Sono state recentemente pubblicate le Linee Guida della *European Renal Best Practice (ERBP)* per il trattamento dei pazienti con diabete mellito (DM) e insufficienza renale cronica (IRC) stadio 3b o più avanzata (eGFR < 45 mL/min) (1).

Il documento ha lo scopo di fornire raccomandazioni di pratica clinica *evidence based* in merito alla terapia sostitutiva renale, al controllo glicemico e alle strategie per il controllo dei fattori di rischio cardio-vascolari in questa particolare popolazione.

| Stadio | Descrizione | Velocità filtrazione glomerulare (GFR) (mL/min/1.73 m ²) |
|--------|----------------------------|--|
| I | Funzione renale conservata | > 90 |
| II | IRC lieve | 60-89 |
| III | IRC moderata | 30-59 |
| IV | IRC severa | 15-29 |
| V | IRC terminale | < 15 |

Terapia sostitutiva renale

Alla domanda se un paziente diabetico con IRC stadio 5 debba iniziare la sostituzione della funzione renale con trattamento emodialitico (HD) piuttosto che con dialisi peritoneale (PD), le raccomandazioni suggeriscono di orientarsi sul quadro clinico generale del paziente, in quanto non vi sono evidenze di superiorità di una metodica rispetto all'altra. Prima di fare la scelta, bisogna fornire al paziente tutte le informazioni inerenti alle metodiche. Per i pazienti che intraprendono l'HD, si suggerisce, quando possibile, la metodica ad alti flussi. Nel paziente diabetico non vi sono evidenze di diversità nella scelta tra HD o emodiafiltrazione (HDF), metodica dialitica ad alta depurazione, utile per pazienti con instabilità cardio-vascolare, epatopatia cronica, o altri squilibri elettrolitici.

Nei pazienti diabetici si raccomanda di iniziare la dialisi utilizzando i medesimi criteri della popolazione generale e non prima (es. prima che diventi sintomatico).

Nella pratica clinica, nel diabetico di lunga data bisogna distinguere tra gli aspetti evolutivi patologici inerenti il DM e l'uremia (polineuropatia, nausea da gastro-paresi o uremia, sonnolenza, ecc).

Con i pazienti che optano per l'HD, bisogna discutere di quale possa essere il miglior accesso vascolare e il periodo corretto in cui confezionarlo. Inoltre, occorre valutare la velocità di deterioramento della funzione renale, in quanto tempo possa essere disponibile all'uso un accesso vascolare e l'aspettativa di vita.

Nel paziente diabetico si raccomanda di illustrare adeguatamente e discutere con il paziente vantaggi, svantaggi e rischi connessi a ogni tipo di accesso vascolare (fistola artero-venosa, protesi, catetere venoso centrale) e di evitare, se possibile, il catetere tunnelizzato, per il maggior rischio di infezioni.

Si raccomanda di informare correttamente i pazienti diabetici con IRC stadio 4-5, candidabili a trapianto, sulle diverse possibilità di **trapianto d'organo** e sulle possibili conseguenze e aspettative.

In caso di **DM 1** con IRC stadio 5, per migliorare la sopravvivenza, si suggerisce di:

- eseguire trapianto da donatore vivente o se possibile trapianto rene-pancreas (normalmente, un trapianto simultaneo rene-pancreas migliora qualità di vita, neuropatia, controllo glicemico e retinopatia);
- evitare il trapianto di isole pancreatiche dopo il trapianto di rene;
- preferire il trapianto di pancreas dopo il trapianto di rene.

In caso di **DM 2** con IRC stadio 5, per migliorare la sopravvivenza, si suggerisce di:

- evitare il trapianto di pancreas o il doppio trapianto rene-pancreas;
- non considerare il diabete come controindicazione per il trapianto renale in pazienti con altri criteri di inclusione o esclusione.



Elena Tortato¹ & Fabio Gentile²

¹UOC Diabetologia & ²UOC Nefrologia, ASUR Marche, AV4 Fermo

Controllo glicemico

Le LG raccomandano di **non perseguire uno stretto controllo metabolico se ciò comporta un aumento del rischio di ipoglicemie severe.**

Gli **obiettivi di HbA1C** dovrebbero essere quanto più possibile **personalizzati**. Per ciascun paziente tener conto di numerose variabili: rischio di ipoglicemia, aspettativa di vita, presenza di complicanze micro e macrovascolari, terapia ipoglicemizante, durata del diabete. I *target* di HbA1c spaziano da valori < 53 mmol/mol, nei pazienti non complicati, con durata di malattia diabetica < 10 anni e che utilizzano terapie a basso rischio di ipoglicemia, a valori < 69 mmol/mol nei pazienti con complicanze ad alto rischio di ipoglicemia.

Si raccomanda il **monitoraggio intensivo** della glicemia **solo nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia**, di utilizzare l'**HbA1c** come marcatore di controllo glicemico anche in questa particolare popolazione di pazienti, tenendo presente che la concomitante patologia renale potrebbe ridurre l'**attendibilità** del test (vita media dei globuli rossi ridotta, tossine uremiche, aumentata formazione di globuli rossi per utilizzo di ferro o eritropoietina). Sono ancora limitati i dati relativi ai marcatori alternativi di controllo glicemico (albumina glicata, fruttosamina, 1,5 anidroglicucitolo). In futuro, il monitoraggio continuo della glicemia potrebbe essere un valido metodo per misurare correttamente il compenso glicemico in pazienti con IRC avanzata.

Non esistono dati in letteratura che valutino la superiorità di un farmaco ipoglicemizante rispetto a un altro in pazienti con diabete ed eGFR < 45 mL/min/1.73 m². Tuttavia, la metformina è l'unico farmaco che ha dimostrato, nella popolazione diabetica generale, di ridurre la mortalità cardio-vascolare per tutte le cause con basso rischio di ipoglicemia.

L'utilizzo della metformina nei pazienti con IRC è stato finora controverso, per il supposto rischio di aumentata incidenza di acidosi lattica. In realtà i dati della letteratura sono rassicuranti. Nella *Cochrane Review* del 2010 (2) non sono state riportate evidenze di aumentato rischio di acidosi lattica nei diabetici con eGFR < 45 mL/min/1.73 m² in terapia con metformina. Lo stesso dato è stato poi confermato da una revisione pubblicata nel 2014 su *JAMA* (3), che non ha riscontrato un aumentato rischio di acidosi lattica in pazienti con eGFR > 30 mL/min/1.73 m². Pertanto **la metformina è considerata il farmaco di prima scelta in tutti i pazienti con DM e clearance della creatinina > 30 mL/min/1.73 m²** quando non sono più sufficienti le modifiche dello stile di vita. Si sottolinea, comunque, l'importanza di adattare la dose di metformina alla funzionalità renale. **Le dosi raccomandate sono di 850-1500 mg/die in pazienti con IRC allo stadio 3 e 500 mg/die in stadio 4.**

Inoltre, si raccomanda di **addestrare i pazienti a sospendere la terapia con metformina nei casi a rischio di insufficienza renale acuta, come in caso di diarrea, febbre, disidratazione o per esami diagnostici che richiedono l'utilizzo di mezzi di contrasto.**

Quando la metformina da sola non è più sufficiente, è raccomandato aggiungere un secondo ipoglicemizante, prediligendo i farmaci a basso rischio di ipoglicemie.

Si sconsiglia l'utilizzo di sulfaniluree con metaboliti attivi e si suggerisce, quando possibile, di **preferire alla terapia insulinica gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, gli inibitori del DPP-IV e gli agonisti del GLP-1**, perché, contrariamente all'insulina, hanno basso rischio di ipoglicemia e scarsa influenza sul peso corporeo.

Tuttavia, non bisogna dimenticare che molti dei farmaci ipoglicemizanti richiedono un **aggiustamento della dose** con la progressione della malattia renale.

Per quanto riguarda i glitazoni, il "*Guideline Development Group*" ha preferito non fare dichiarazioni, in quanto questi farmaci sono ancora sotto esame, e quindi non tutti i dati potrebbero essere disponibili.

Trattamento dei fattori di rischio cardio-vascolari nei pazienti con diabete e IRC stadio $\geq 3b$ (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) o in dialisi

Con malattia coronarica: si raccomanda di eseguire la coronarografia, in caso fosse indicata, senza timore di peggiorare la funzionalità renale. Dovrebbero essere adoperati trattamenti medici elettivi nei pazienti che abbiano una malattia coronarica stabile, fintanto che non si manifestino estese aree ischemiche o significative lesioni della coronaria sinistra o discendente anteriore sinistra. Quando si decide per un intervento di rivascularizzazione nei pazienti con malattia multi-vasale o complessa (*SYNTAX score* > 22), è il caso di preferire il *by-pass* aorto-coronarico (CABG) piuttosto che l'angio-plastica percutanea (PCI) o il trattamento conservativo.

In presenza di un **evento coronarico acuto**, il trattamento dovrebbe essere lo stesso della popolazione generale. Per i pazienti che presentano sovra-slivellamento del tratto ST con infarto del miocardio (STEMI), sarebbe da preferire la PCI dopo fibrinolisi, ammesso che possa essere eseguita senza urgenze nei limiti di tempo. Per pazienti non-STEMI, il CABG migliora gli esiti (mortalità, eventi cardiaci avversi maggiori) se paragonato alla PCI, quando vi sono importanti lesioni e/o malattia multi-vasale avanzata. I trattamenti farmacologici includono la terapia anti-trombotica, adeguando le dosi alla funzione renale (e al tipo di disfunzione renale).

Con indicazioni cardiologiche (scompenso cardiaco, ischemia cardiaca, ipertensione arteriosa):

- come prevenzione cardio-vascolare, si raccomanda l'utilizzo di ACE-I alla massima dose tollerata; inoltre, non ci sono sufficienti evidenze che giustifichino l'inizio di terapia con antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB), se non per intolleranza agli ACE-I;
- si raccomanda di non combinare differenti classi di inibitori del RAAS (ACE-I, ARB o inibitori diretti della renina);
- nella pratica clinica non ci sono sufficienti evidenze che confermino che gli inibitori del RAAS debbano essere sospesi in pazienti con IRC (fino allo stadio 5), tuttavia, si può discutere con il paziente il tentativo di interruzione di tale terapia al fine di ritardare l'inizio di una terapia sostitutiva renale;
- si suggerisce la terapia β -bloccante come principale prevenzione della morte cardiaca improvvisa, con la prescrizione di β -bloccanti lipofilici (es propranololo), metabolizzati a livello epatico, piuttosto che idrofilici (es atenololo, bisoprololo, sotalolo, ecc) che vengono per lo più escreti attraverso il rene e che possono determinare fenomeni di accumulo in pazienti con riduzione dell'eGFR;
- si raccomanda il mantenimento di livelli pressori più bassi rispetto alla popolazione generale; se proteinuria assente, può essere liberamente adoperato ogni farmaco anti-ipertensivo.

Controllo della colesterolemia: si raccomanda in prevenzione primaria l'uso di statine per gli stadi 3 e 4, l'uso ponderato nello stadio 5 e la controindicazione nello stadio 5D; per quest'ultima avvertenza non c'è stato completo accordo nello sviluppo delle linee guida. Nel caso le statine non siano tollerate, si raccomanda l'utilizzo di fibrati fino allo stadio 3b.

Attività fisica, dispendio energetico e assunzione di calorie: si raccomanda esercizio fisico da 30 a 60 min per almeno 3 volte a settimana, per ridurre la massa grassa e migliorare la qualità della vita. Non ci sono evidenze che sconsiglino regimi *ad personam* per l'attività fisica. In caso di consiglio di perdita di peso, si raccomanda attenta supervisione del processo da parte di un dietista, per garantire la sola perdita di massa grassa, evitando il rischio di malnutrizione.

Terapia anti-aggregante piastrinica:

- si raccomanda di non utilizzare gli inibitori di glicoproteina IIb/IIIa come trattamento *standard*;
- si sconsiglia l'utilizzo di hienopyridine o ticagrelor finché non si manifestino rischi addizionali di sanguinamento;
- si raccomanda terapia con aspirina (100 mg/die) come prevenzione secondaria, se non ci sono controindicazioni, effetti collaterali o intolleranze, e come prevenzione primaria solo nei pazienti senza fattori di rischio di importante sanguinamento;
- nella pratica clinica, il clopidogrel dovrà essere considerato un'alternativa all'aspirina in pazienti con chiara intolleranza o fattori di rischio.

COMMENTI

1. La malattia diabetica di per sé non condiziona la scelta del tipo di terapia renale sostitutiva.
2. Nel paziente diabetico non vi sono evidenze di superiorità fra trattamento in HD e in PD.
3. I pazienti devono comunque ricevere tutte le informazioni inerenti alle differenti metodiche.

Compenso glicemico

- a. Le LG enfatizzano l'importanza di **evitare quanto più possibile gli episodi di ipoglicemia severi** nei pazienti con diabete e IRC avanzata. In questi pazienti il rischio di ipoglicemia supera di gran lunga i potenziali benefici di ridurre le complicanze micro-vascolari.
- b. In linea con gli *standard* ADA 2015 e con gli *standard* italiani AMD-SID 2014, anche **queste linee guida rassicurano sull'utilizzo della metformina in pazienti con filtrato > 30 mL/min/1.73 m²**. Si ribadisce l'importanza di adattare la dose alla funzionalità renale e soprattutto di addestrare i pazienti a sospendere il farmaco in condizioni a rischio di insufficienza renale acuta o in caso di esami diagnostici con mezzi di contrasto.
- c. Quando la metformina da sola non è più sufficiente o è controindicata, non si deve utilizzare necessariamente l'insulina ma si dovrebbe prediligere l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti a minor rischio di ipoglicemie e con minor impatto sul peso corporeo, come gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, gli inibitori del DPP-IV e gli agonisti del GLP-1 (per alcuni di essi la dose va adattata alla funzionalità renale).

Prevenzione cardio-vascolare

- a. È importante **sorvegliare l'utilizzo degli inibitori del RAAS in rapporto alla funzionalità renale** e soprattutto addestrare i pazienti e i medici di base a sospendere il farmaco in condizioni a rischio di insufficienza renale acuta o riacutizzazione di insufficienza renale cronica, perché questi farmaci comportano un incremento relativo della creatinemia, con ulteriore peggioramento della funzione renale e alto rischio di iperkaliemia.
- b. L'attenzione aumenta in caso di contemporaneo utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio o di sodio.
- c. Rimane ancora controversa l'utilità della terapia con statina nei pazienti con IRC in stadio 5.

Tutte queste situazioni patologiche sono ancora più rilevanti in caso di **paziente anziano** (età > 65 anni), poiché i **rischi di squilibrio sono incrementati** e i valori di GFR assumono un significato completamente diverso, specialmente dopo i 70-75 anni di età.

Bibliografia

1. Guideline Development Group. 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: 1-142](#).
2. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [2010: CD002967](#).
3. Inzucchi SE, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* [2014, 312: 2668-75](#).
4. Tortato E. Diabete nel paziente con insufficienza renale. [Endowiki](#).