

TERAPIA CON IPOGLICEMIZZANTI NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Circa il 20-30% dei diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2, sono a rischio di nefropatia conclamata e quindi di sviluppare insufficienza renale progressiva. Diversi studi hanno chiaramente dimostrato che uno stretto controllo metabolico riduce il rischio di progressione del danno renale nei pazienti diabetici. Inoltre, nei pazienti diabetici in dialisi, il controllo glicemico sembra associarsi a un ridotto rischio di mortalità.

L'insufficienza renale cronica (IRC) influenza la terapia ipoglicemizzante: nel diabete tipo 1 modificando il fabbisogno insulinico, nel diabete tipo 2 rendendo necessaria la sospensione di alcuni ipoglicemizzanti orali e l'eventuale passaggio alla terapia insulinica.

In base alla velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è possibile stabilire lo stadio di malattia cronica (tab 1).

Tabella 1. Stadi della Malattia Renale Cronica		
Stadio	Definizione	VFG (mL/min/1.73 m ²)
1	danno renale* con VFG normale o aumentata	≥ 90
2	danno renale con VFG lievemente ridotta	60-89
3	moderata riduzione della VFG	30-59
4	grave riduzione della VFG	15-29
5	insufficienza renale terminale	< 15 o dialisi
*il danno renale è definito dalla presenza di anomalie del sedimento urinario, ematochimiche o degli esami strumentali modificata da National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2002		

Nei pazienti diabetici con IRC iniziale (stadio 1 e 2), non vi sono sostanziali limitazioni all'utilizzo delle diverse classi di agenti ipoglicemizzanti. Negli stadi di malattia 3-5, viceversa, vanno tenuti in considerazione diversi fattori, che possono influenzare lo stato glicemico e/o l'azione dell'insulina. Tra questi, da un lato la presenza di insulino-resistenza, che aumenta il rischio di iperglicemia, dall'altro l'alterata gluconeogenesi renale e la ridotta clearance dell'insulina e degli altri farmaci per il diabete, che aumentano il rischio di ipoglicemia.

INSULINA

Nell'insufficienza renale si verifica spesso un marcato calo del fabbisogno insulinico, perché a differenza dell'insulina endogena, degradata dal fegato, l'insulina esogena è principalmente eliminata a livello renale. Quindi, riducendosi il filtrato glomerulare, la clearance dell'insulina si riduce, aumenta l'emivita dell'insulina e **si riduce il fabbisogno insulinico**.

Inoltre, spesso, l'uremia comporta una condizione di anoressia e perdita di peso, con conseguente malnutrizione.

Poiché nei pazienti con nefropatia il declino della funzione renale è progressivo, è indispensabile un accurato monitoraggio dei livelli glicemici al fine di modificare il regime terapeutico.

Come regola si suggerisce una riduzione del dosaggio insulinico rispetto a quello usuale:

- del 25% in presenza di VFG tra 60 e 30 mL/min;
- del 50% in presenza di VFG < 30 mL/min;
- il fabbisogno d'insulina si può ridurre ulteriormente dopo l'inizio della terapia emodialitica, poiché questa riduce l'insulino-resistenza associata alla condizione uremica.

IPOGLICEMIZZANTI

I farmaci ipoglicemizzanti orali **vanno usati con cautela e spesso vanno sospesi** nei pazienti con diabete tipo 2 e ridotto VFG e sostituiti con terapia insulinica.

Sono di seguito riportate le varie classi di farmaci attualmente disponibili e le principali limitazioni all'uso nell'IRC.

Biguanidi

La metformina, molecola di prima scelta per la terapia dei pazienti con diabete mellito tipo 2, viene escreta immodificata a livello renale mediante ultrafiltrazione renale e secrezione tubulare. Circa il 90% della dose viene escreta in 12-24 ore.

L'eliminazione della metformina è ridotta nei pazienti con diminuita VFG e pertanto è controindicata in questi pazienti, anche per l'aumentato rischio di acidosi lattica. La metformina non dovrebbe essere utilizzata nei soggetti di sesso femminile con creatinina ≥ 1.4 mg/dL e nei maschi con creatinina ≥ 1.5 mg/dL o VFG < 60 mL/min.

Recenti studi hanno posto in discussione questo limite, suggerendo un possibile utilizzo, con estrema cautela e con attenta valutazione di altri fattori di rischio, nell'IRC moderata (VFG compresa tra 30-59 mL/min). Le linee guida NICE del 2008, hanno ulteriormente innalzato il limite, tanto da raccomandare la **sospensione di metformina solo per valori di VFG < 30 mL/min.**

Numerosi casi report hanno segnalato acidosi lattica da metformina in pazienti con insufficienza renale acuta secondaria a interventi chirurgici o infusione di mezzi di contrasto. Pertanto **in previsione di interventi chirurgici o esami contrastografici è consigliabile sospendere la metformina 2-3 giorni prima.**

Sulfaniluree e Glinidi

Questi farmaci sono detti secretagoghi, in quanto il loro principale meccanismo d'azione è rappresentato dall'aumento della secrezione d'insulina. Agiscono legandosi al recettore del potassio delle β -cellule insulari pancreatiche; ciò causa depolarizzazione di membrana con conseguente rilascio d'insulina. Le glinidi si differenziano dalle sulfaniluree per un differente sito di legame, ma il meccanismo d'azione è equivalente.

Tra le sulfaniluree, la **glibenclamide** ha lunga emivita, circa 10 ore, e metabolismo epatico con formazione di numerosi metaboliti attivi, che vengono escreti in ugual misura a livello renale e biliare. Poiché i metaboliti attivi della glibenclamide possono accumularsi nei pazienti con IRC, con conseguente **aumentato rischio di ipoglicemia**, è generalmente suggerita cautela nell'utilizzo di tale farmaco in presenza di VFG ridotta.

Anche la **glimepiride** ha lunga emivita, circa 9 ore, ed è metabolizzata a livello epatico, con formazione di due metaboliti, uno dei quali con attività farmacologica. I metaboliti vengono eliminati per via renale per il 60%. Pertanto, nell'IRC l'escrezione dei metaboliti si riduce e **aumenta il rischio di ipoglicemia.**

Viceversa, la **gliclazide** e la **glipizide** risultano particolarmente indicate nei pazienti con IRC in stadio 3-4, in quanto vengono metabolizzate a livello epatico in metaboliti inattivi. Tuttavia nell'IRC in fase più avanzata, l'esiguità dei dati disponibili in letteratura non ne raccomanda l'utilizzo.

Tra le glinidi, la **repaglinide**, essendo quasi completamente metabolizzata a livello epatico ed escreta per via biliare, **può essere utilizzata nei pazienti con IRC in fase avanzata**. La **nateglinide**, non in commercio in Italia, essendo in parte escreta con le urine, così come i suoi metaboliti, comporta un aumentato rischio di ipoglicemia nelle fasi di maggior compromissione della funzione renale.

INIBITORI DELL'ALFA-GLUCOSIDASI

I farmaci appartenenti a questa classe (**acarbosio** e miglitol, quest'ultimo non in commercio in Italia) agiscono riducendo l'assorbimento dei glucidi, attraverso l'inibizione dell'enzima α -glucosidasi presente sull'orletto a spazzola delle cellule intestinali. Questi farmaci tendono ad accumularsi nei pazienti con insufficienza renale, risultando **controindicati** nei pazienti con IRC di stadio 3-5.

GLITAZONICI

La principale azione di questi composti consiste nella riduzione dell'insulino-resistenza periferica. Essi agiscono sui recettori nucleari PPAR- γ a livello del tessuto adiposo, muscolare ed epatico.

Il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio per il riscontro di un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti in trattamento.

Il metabolismo del **pioglitazone** è quasi esclusivamente epatico. In caso di insufficienza renale non vi è accumulo di pioglitazone né dei suoi metaboliti, pertanto **non è necessario ridurre il dosaggio** del pioglitazone nell'IRC. Tuttavia in letteratura sono presenti alcune note di **cautela** circa l'utilizzo dei glitazonici nei pazienti con VFG < 30 mL/min, a causa degli effetti collaterali potenzialmente rischiosi per i pazienti con nefropatia, in particolare edema e insufficienza cardiaca congestizia. Nei pazienti in dialisi l'uso del pioglitazone non è raccomandato, per la mancanza di informazioni disponibili in letteratura.

INCRETINE

Le incretine sono peptidi di origine intestinale, che vengono escreti in risposta a un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, sono in grado di indurre il rilascio d'insulina. Le incretine endogene, GLP-1 e GIP, hanno breve emivita, di circa 2-7 minuti, a causa della degradazione da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). In considerazione della brevissima durata d'azione, non potrebbero essere usati, anche se ottenuti sinteticamente. L'industria farmaceutica ha perciò seguito due strade: la sintesi di peptidi resistenti al DPP-4, ma con la stessa attività biologica (incretino-mimetici) e la sintesi di inibitori del DPP-4 (gliptine).

Incretino-mimetici

L'**exenatide** è escreta prevalentemente per via renale. Nei pazienti con IRC stadio 1-2 non è necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti con IRC moderata l'incremento di dose da 5 a 10 μ g deve essere fatto con **cautela**. L'exenatide è controindicata nei pazienti con VFG < 30 mL/min.

La **liraglutide** è degradata da peptidasi endogene. In studi clinici, l'utilizzo di liraglutide in pazienti con IRC grave e terminale non ha determinato accumulo del farmaco o eventi avversi. Al momento, però, la liraglutide può essere utilizzata nei pazienti con IRC lieve (stadio 1-2), ma non ancora nei pazienti con stadio di malattia più avanzato, pur non essendo necessario un aggiustamento della dose, perché i dati clinici a disposizione sono ancora limitati.

Gliptine

Sitagliptin viene escreta quasi immodificata nelle urine. Tuttavia, studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo di sitagliptin nell'IRC, a dosaggi ridotti, non ha causato ipoglicemie o eventi avversi. Pertanto il farmaco può essere utilizzato:

- nell'IRC lieve: a dose piena;
- nell'IRC moderata (VFG fino a 30 mL/min): al 50% in meno (50 mg/die);
- nell'IRC grave e in dialisi: al 75% in meno (25 mg/die).

Anche **vildagliptin** può essere utilizzata nell'IRC moderata, grave e terminale, al 50% della dose (50 mg/die). L'uso di **saxagliptin** a 2.5 mg è consentito nell'IRC moderata e, con cautela, nell'IRC grave, ma non è raccomandato nei pazienti con malattia renale terminale che richiedono emodialisi.

La **linagliptin**, una nuova gliptina non ancora in commercio in Italia, viene eliminata totalmente per via biliare. Gli studi clinici di registrazione hanno dimostrato l'assenza di eventi avversi nei pazienti con vari gradi di IRC, pertanto sarà possibile utilizzare questo farmaco nei pazienti con IRC senza necessità di modificare la dose.

CONCLUSIONI

La gestione del paziente diabetico nefropatico è piuttosto complessa e la terapia farmacologica va rapportata al grado di funzionalità renale residua.

Tuttavia, abbiamo a disposizione sempre più **ipoglicemizzanti** che **ci permettono di trattare anche il paziente diabetico con IRC** in modo il più possibile personalizzato, **senza dover ricorrere obbligatoriamente alla terapia insulinica**. La scelta sarà legata a un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici, del profilo di sicurezza del farmaco e dei costi.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* [2002, 39 \(suppl 1\): S1-266](#).
2. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Current Drug Metabol* [2011, 12: 57-69](#).
3. Pinelli NR, Moore CL, Tomasello S. Incretin-based therapy in chronic kidney disease. *Adv Chron Kidn Dis* [2010, 17: 439-49](#).
4. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of ADA and EASD. *Diabetes Care* [2012, 35: 1364-79](#).

Tabella 2. Farmaci Ipoglicemizzanti

Categoria	Principio attivo	Nome commerciale
Biguanidi	Metformina	Glucophage, Metfonorm, Metforal, Metbay, Zuglimet
Sulfaniluree	Glibenclamide	Daonil, Euglucon, Gliben, Gliboral
	Glimepiride	Amaryl, Diamel, Solosa
	Gliclazide	Diabrezide, Diamicron, Dramion
	Glipizide	Minidiab
Glinidi	Repaglinide	Novonorm
Inibitori α-glucosidasi	Acarbosio	Glicobase, Glucobay
Glitazonici	Pioglitazone	Actos
Agonisti GLP-1	Exenatide	Byetta
	Liraglutide	Victoza
Gliptine	Sitagliptin	Januvia, Tesavel, Xelevia
	Vildagliptin	Galvus
	Saxagliptin	Onglyza
Combinazioni	Metformina + Glibenclamide	BiEuglucon M, Dialinax, Diaglimet, Glibomet, Gliconorm, Glicorest, Suguan M
	Metformina + Pioglitazone	Competact
	Glimepiride + Pioglitazone	Tandemact
	Metformina + Sitagliptin	Efficib, Janumet, Velmetia
	Metformina + Vildagliptin	Eucreas