

23

Addendum alle Linee guida
Nefropatia diabetica

LINEA GUIDA

REGIONE
TOSCANA



Anno di pubblicazione 2017

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana agli indirizzi:

<http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

<http://www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita. Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi. L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale

Gruppo di lavoro Linee Guida Regionali

Mario Cecchi (Coordinatore scientifico)

Francesco Bellomo

Giuseppe Figlini

Giancarlo Landini

Lucia Macucci

Danilo Massai

Grazia Panigada

Luigi Tonelli

Settore Consulenza giuridica, ricerca e supporto organismi governo clinico

Katia Belvedere

Realizzazione redazionale

Giuseppina Agata Stella

Autori dell'addendum

* **Cristiana Baggione**, direttore SOC Diabetologia Azienda Sanitaria USL Toscana Centro

Giuseppe Penno, professore Associato, U.O.C. di Malattie Metaboliche e Diabetologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Et  Adulta, Universit  di Pisa

Autori della linea guida Nefropatia diabetica

*Cristiana Baggione
Daniela Angelini
Stefano Bianchi
Francesco Galeone
Giovanni Grazi
Cristina Grimaldi
Alice Valeria Magiar
Maria Rosa Meniconi
Giampietro Ottavio
Manuela Parrini
Giuseppe Penno
Manola Pisani
Italo Tanganelli
Pierluigi Tosi*

Conflitti d'interesse

Gli estensori del presente addendum alla linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attivit  lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Si segnala che:

* Baggione Cristiana sta attualmente sperimentando, per conto dell'Azienda Sanitaria USL Toscana Centro, il farmaco di NOVO NORDISK/insulina/diabete mellito.

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debbano sempre essere raccomandati, ma si ritiene che la loro esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Presentazione	pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	“	6
Premessa	“	8
Raccomandazioni generali	“	8
Farmaci ipoglicemizzanti nella terapia del diabetico nefropatico	“	10
Bibliografia essenziale	“	12

Premessa

Negli ultimi 24 mesi la letteratura nazionale ed internazionale non ha apportato sostanziali modifiche all'approccio diagnostico, clinico e terapeutico alla nefropatia diabetica. Si è consolidato l'uso degli ipoglicemizzanti orali appartenenti all'asse delle incretine (analoghi del GLP-1 e inibitori della DPP-IV) e sono entrati nell'uso clinico farmaci glicosurici (inibitori dei recettori SGLT2): per entrambe queste classi di farmaci sono stati puntualizzati sia i profili di sicurezza a livello renale che le specifiche indicazioni e controindicazioni per il loro impiego in caso di danno renale già presente.

In questo documento si riportano le principali raccomandazioni generali presenti nelle Linee Guida di riferimento (Standard Italiani per il Trattamento del Diabete Mellito AMD-SID Ed.2014, Linee Guida ADA 2015), e le indicazioni della letteratura recente circa l'uso dei farmaci ipoglicemizzanti di nuova generazione nel paziente con nefropatia.

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A). Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B).

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che mostrano una tendenza alla progressione del danno nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B).

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici; più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata. (Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B).

Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A).

I pazienti con micro o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:

- Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia $>1,5$ mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B);
- Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio, e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B);
- Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto nei pazienti con proteinuria franca. Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia. (Livello della prova V, Forza della raccomandazione C);
- Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria. (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B);
- Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è <60 ml•min⁻¹ •1,73 m⁻² o se vi sono difficoltà nella gestione delle comorbidità (ipertensione, alterazioni bilancio idro-elettrolitico, metabolismo fosfo-calcico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml•min⁻¹ •1,73 m⁻² (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

Farmaci ipoglicemizzanti nella terapia del diabetico nefropatico

Vi è generale convergenza nel sostenere la centralità del buon controllo glicemico nel trattamento del paziente diabetico con malattia renale cronica soprattutto per la riduzione della progressione del danno renale. Tuttavia va ricordato che i diabetici con disfunzione renale presentano un maggiore rischio di episodi ipoglicemici. Nei pazienti con GFR < 60 ml/min/1,73 m² si riduce la clearance renale dell'insulina e la gluconeogenesi, e si realizza un prolungamento dell'emivita dei farmaci a escrezione renale, situazione che richiede molta attenzione nella scelta degli ipoglicemizzanti e dei relativi dosaggi per evitare il rischio di episodi ipoglicemici. Le ipoglicemie hanno rilevanti implicazioni prognostiche negative: il rischio di morte è aumentato in modo significativo già dopo un giorno dall'evento ipoglicemico.

Alla luce di tali considerazioni, è cresciuto molto interesse sul potenziale utilizzo nell'insufficienza renale della terapia basata sulle incretine: agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e inibitori dell'enzima dipeptidil pep-tidasi-4 (DPP-4i).

Si suggerisce molta cautela nell'utilizzo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nei pazienti con IRC da moderata a severa (GFR tra 50 e 30 ml/min) ed è necessario effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale; è da evitare l'utilizzo con GFR inferiore a 30 ml/min.

Restano al momento comunque l'unica classe di farmaci antidiabetici capaci di contribuire anche al calo ponderale; in tal senso possono essere di notevole beneficio per quei pazienti con insufficienza renale lieve ed eccesso di peso che, per fallimento alla terapia ipoglicemizzante orale, sarebbero candidabili alla terapia insulinica multiniettiva, la quale si associa quasi invariabilmente ad incremento ponderale.

Per quanto attiene gli inibitori della DPP-IV tutti possono essere utilizzati nella IRC lieve (stadi 1 e 2) senza necessità di aggiustamento della dose. Tuttavia, per FG <50 ml/min/1.73 m², è necessaria una riduzione della dose per tutti gli inibitori della DPP-4, ad eccezione di linagliptin.

La dose di sitagliptin deve essere dimezzata (50 mg/die) in pazienti con GFR tra 30 e 60 ml/min, oppure ridotta ad un quarto (25 mg/die) nei pazienti con GFR <30 ml/min. Il dosaggio sia del saxagliptin che del vildagliptin deve essere dimezzato in presenza di IRC moderata o severa. Il linagliptin si propone come farmaco che può essere prescritto in qualsiasi stadio di malattia renale e non necessita di variazioni di posologia.

Studi clinici recenti inoltre collocherebbero la terapia con DPP-4i anche già nelle fasi precoci della nefropatia diabetica, quando il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria senza ancora alterazione del filtrato. Esistono infatti dati a favore di un miglioramento della microalbuminuria (e conseguente verosimile prevenzione della progressione del danno renale) con l'utilizzo dei DPP-4i sia su modelli animali sia nell'uomo.

Essendo nota nei soggetti diabetici, la aumentata capacità di riassorbimento del glucosio a livello renale dovuta alla up-regulation di trasportatori specifici (SGLT2 e GLUT2) nel tubulo prossimale, con conseguente iperglicemia e ridotta glucosuria, è stata avviata la sperimentazione di farmaci capaci di migliorare il controllo glicemico attraverso la promozione della glicosuria stessa. Tali studi hanno portato all'introduzione per uso clinico di inibitori specifici del riassorbimento del glucosio (SGLT2 i). Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, che è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Pertanto tali farmaci agiscono riducendo la soglia plasmatica

renale per il glucosio e inducendo glicosuria con conseguente effetto di riduzione della glicemia. L'EMA ha al momento approvato per la commercializzazione canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin.

Secondo le indicazioni dell'EMA l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di eGFR <60 ml/min. Per il canagliflozin è prevista una dose massima di 100 mg al dì in soggetti con eGFR tra 45-60 ml/min e l'interruzione per eGFR <45 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR <60 ml/min, deve essere usato alla dose massima di 10 mg/die in pazienti già in trattamento con eGFR tra 45-60 ml/min e sospeso per eGFR <45 ml/min.

È stato ipotizzato un possibile ruolo nefro-protettivo dei SGLT2 inibitori impiegati nei pazienti con funzione renale normale o solo lievemente ridotta, indipendentemente dal controllo glicemico. Questo effetto potrebbe realizzarsi rimodulando il cosiddetto feedback tubulo-glomerulare, un meccanismo in virtù del quale il tasso di filtrazione glomerulare e di riassorbimento degli elettroliti sono coordinati dalla macula densa che agisce da sensore. Infatti, nel soggetto diabetico in risposta all'iperglicemia il tubulo prossimale, per aumentare la quota di glucosio riassorbito, subisce la progressiva ipertrofia delle cellule tubulari con una iper-espressione in membrana apicale di trasportatori SGLT-2. L'aumentato riassorbimento di glucosio avviene, in concomitanza, col riassorbimento di sodio e conseguentemente una minore quantità di sodio raggiunge il sensore della macula densa a livello del tubulo distale. Ciò comporta una riduzione nel rilascio di adenosina, ad azione vasocostrittiva sull'arteriola afferente, con conseguente vasodilatazione e aumento del filtrato per singolo nefrone. Per questo motivo, gli inibitori SGLT-2 potrebbero aumentare la delivery distale del sodio e, di fatto, normalizzare il feedback tubulo-glomerulare con correzione dell'iperfiltrazione glomerulare, fase iniziale della nefropatia diabetica. Inoltre nei trials con SGLT2 inibitori si è osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolo-diastolica. L'esatto meccanismo di riduzione della pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

Bibliografia essenziale

Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121-7.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015 Jan 13.

Giorda CB, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 46: 406-19, 2014.

National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.

Haluzík M. Renal effects of DPP-4 inhibitors: a focus on microalbuminuria. *Int J Endocrinol* 2013;2013:895102.

Documento su SGLT2 inibitori a cura del Gruppo di Lavoro Appropriatelyzza terapeutica AMD Coordinatore Roberta Assaloni *Il Giornale di AMD* 2015;18; 2S:22-48.

European Medicines Agency [homepage on the Internet]. EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.

Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka et al. Longterm treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 9(6):e100777, 2014.

Gilbert R. Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 86(4):693-700, 2014.

Garofalo C et al. : Terapia antidiabetica nel paziente con Diabete tipo 2 e Malattia Renale Cronica: "An Update" *G Ital Nefrol* 2015; 32 (5) – ISSN 1724-5590.