



# Le Gliflozine: NON Solo Zucchero





GIULIO ROMANO,  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA DI UDINE,  
NEFROLOGO

# Meccanismo di Azione delle Gliflozine e Questioni Correlate

▶ A livello del Tubulo Proximale, normalmente viene riassorbito il 95 % del Carico Filtrato di Glucosio (CF= Glicemia x GFR) e si esprime in mg/min) : fino a che il CF non supera i 180 mg/min, Non compare GLICOSURIA.

N.B. : CARICO FILTRATO > 180 mg/min e NON GLICEMIA >180 mg% (in Gravidanza, ad esempio, compare una glicosuria « fisiologica» perché del CF aumenta il GFR, non la Glicemia).

# Per cui si parlerà di Glicosuria con:

- CF Normale: Ci può essere Glicosuria con CF normale in caso di TubuloPatie
- CF  : Quando il CF supera i 180 mg/min (evento di solito determinato dall'aumento della glicemia) **comincia a comparire** la Glicosuria patologica.
- CF  : Quando il CF supera i 360 mg/min **tutto quanto eccede compare nelle urine (la Glicosuria diviene una Funzione Lineare del Carico Filtrato)**
- In pratica l'incompletezza del riassorbimento si manifesta in tutta la sua entità quando il CF supera i 360 mg/min (nella fascia intermedia, infatti, di CF fra 180 mg/min e 360 mg/min, c'è ancora una parte di nefroni capace di riassorbire tutto il CF: quando CF supera i 360 mg/min, non ci sarà più nessun nefrone capace di gestire, oltre questo valore, l'aumento del CF, per cui da quel momento in poi, la Glicosuria diventa una Funzione Lineare del CF).

# Meccanismo di Azione delle Gliflozine (sglt2 Inibitori)

- ▶ Inibiscono l'azione delle Isoforme 2 dei trasportatori sodio-glucosio dal lume tubulare prossimale al sangue.
- ▶ L'effetto complessivo è un calo del riassorbimento del 50% del  $CF_{Glu}$

Ma se il tubulo prossimale, normalmente riassorbe il 95% del CF di Glu, che fine fa la differenza ( $95-50=45\%$ ) ?



Migliora il Riassorbimento Distale del Glu che passa dal 5%  
al  $5\% + 45\% = 50\%$

## Gliflozine ed Entità del GFR:

Il motivo per cui sotto circa 30 ml/min di GFR, gli sgl2-inibitori non sono indicati:

- ▶ Il motivo per cui sotto circa 30 ml/min di GFR, gli sgl2 inibitori non sono indicati:
  - 1) perché perdono di efficacia ipoglicemizzante, in quanto, minore è il numero di nefroni funzionanti, più bassa sarà la quantità di glucosio il cui riassorbimento verrà inibito (vale a dire che il loro effetto diventerà, per motivi quantitativi, clinicamente non rilevante).
  - 2) Perché minore è il numero di Nefroni funzionanti, minore è la capacità di contrastare la eventuale KetoAcidosi
  - 3) Perché potrebbero ridurre eccessivamente il GFR

## Gliflozine (GFZ) e Rischio di Chetoacidosi Diabetica:

- ▶ Le Gliflozine inducono un  Rischio di Cheto-Acidosi Diabetica
- ▶ Incidenza (fino a 2 pazienti ogni 1000/anno anche se la glicemia non è particolarmente elevata (< 250 mg%)).
- ▶ Questo accade perché questi farmaci non stimolano (come altri antidiabetici orali) la secrezione di Insulina e, laddove il paziente sia anche in terapia insulinica,  il fabbisogno
- ▶ Se l'Insulina non è presente in quantità sufficiente, non viene inibita l'AcetilTransferasi Epatica (ATE): ATE induce la sintesi di 2 Acetil-CoEnzima A a Corpo Chetonico  
(anziché, l'Acetil-CoEnzima A entrare nel Ciclo di Krebs)

# Gliflozine (GFZ) e Rischio di Chetoacidosi Diabetica:

► Corollario 1: Questo spiega perché le GFZ sono controindicate nel Diabete tipo 1

- né come Terapia Unica
- né in associazione all' Insulina

(di cui  fabbisogno se, contemporaneamente, sono somministrate GFZ

Corollario 2: se il paziente accusa malessere, nausea e vomito, anche se la glicemia non è particolarmente elevata (<250 mg%), dosare sempre i corpi chetonici ed il pHematico alla ricerca di un ' eventuale Chetoacidosi Diabetica (di cui avviare il relativo trattamento):

Ergo fornire il paziente di strisce reattive per ricerca dei ketoni urinari).

Ma perché, allora, le Gliflozine, in poco tempo, hanno conquistato un così grande numero di Followers ?

► Minore Rischio di Ipoglicemia: l'effetto Ipoglicemizzante è Self-limiting

(se ↓ glicemia, ↓ il CF di Glu e, quindi ↓ automaticamente, in proporzione, la quantità di Glu di cui viene inibito il Riassorbimento: ↓ escreto con le urine)

Effetto Cardio-Protettivo

Effetto Nefro-Protettivo

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

- ▶ Possono avere effetti vascolari (incluso il miglioramento della funzione endoteliale) che promuovono la vasodilatazione e quindi ridurre il postcarico
- ▶ gli inibitori SGLT2 possano migliorare il metabolismo miocardico e quindi migliorare l'efficienza cardiaca
- gli inibitori SGLT2 possano inibire l'isoforma 1 dello scambiatore sodio-idrogeno nel miocardio e quindi possano ridurre i livelli citoplasmatici di sodio e calcio, aumentando i livelli di calcio mitocondriale
- Riducono la Fibrosi Cardiaca,
- Riducono l'infiammazione mediata dal tessuto adiposo e la produzione di Citochine
- Riducono l'uricemia
- Riducono i prodotti di glicazione avanzata (AGE)

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

- ↓ Rischio di Aritmie Atriali .
- ↓ della Dilatazione Atriale
- ↓ Infiammazione, ↓ stress ossidativo e ↓ dell'attivazione Simpatica .
- ↓ significativa del Tessuto Adiposo Epicardico,
- ↓ del Tessuto Adiposo Sottocutaneo,
- ↓ della Fibrosi Miocardica Interstiziale,
- ↓ della Rigidità Aortica

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

Attraverso l'inibizione del Sistema Renina-Angiotensina che, a sua volta :

- promuove la morte dei miocardiociti accelerando i fenomeni apoptotici
- reinduce la sintesi di proteine di contrazione, ma sono isoforme fetali disfunzionali ;
- contribuisce all'ipertrofia dei miocardiociti e alla fibrosi del tessuto miocardico alterando la deposizione di matrice collagenica interstiziale.

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

- ▶ L'insieme di questi eventi peggiora tanto la funzione diastolica quanto quella sistolica e ne deriva, di conseguenza, uno scompenso cardiaco:
- ▶ Nel paziente iperteso, dunque, il ventricolo è sottoposto ad un rimodellamento disfunzionale Non solo per Cause Emodinamiche
- ▶ ma anche dal punto di vista Strutturale:
- ▶ tale rimodellamento strutturale è dovuto, anche all'azione diretta dell'Angiotensina II che si lega a recettori AT1 presenti nel cuore.

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

- ▶ **Ma se cala l' Angiotensina 2 cala anche l' Aldosterone**
- ▶ L'effetto patogenetico dell'aldosterone è dovuto sia alla presenza nel cuore dei recettori mineralcorticoidi sia al fatto che quest'ormone è prodotto localmente nel ventricolo danneggiato in proporzione alla severità dello scompenso cardiaco: l' Aldosterone induce Fibrosi ed Ipertrofia Miocardica
- ▶ L'effetto è moltiplicato anche grazie all'induzione da parte di ANG 2 dell'aldosterone-sintasi (CYP11B2) nel ventricolo insufficiente.
- ▶ Ma...
- ▶ Le gliflozine hanno mostrato un effetto Cardioprotettivo solo nei pazienti con scompenso cardiaco.

# Effetto Cardio-Protettivo: Le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

- ▶ Gli inibitori SGLT2 promuovono la Diuresi Osmotica e la Natriuresi nei pazienti con e senza diabete e quindi possono ↓ il Pre-Carico attraverso ↓ espansione di volume in corso di ipertensione volume dipendente
- ▶ Gli inibitori SGLT2 possono anche avere effetti vascolari (incluso il miglioramento della funzione endoteliale) che promuovono la vasodilatazione e quindi possono anche ↓ il Post-Carico

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore:

Gli Effetti Benefici sul Cuore delle Gliflozine sono quindi :

- ▶ indipendenti dal miglioramento dell' assetto glicemico
- ▶ appannaggio delle Gliflozine e non di altri farmaci antidiabetici

# Effetto Cardio-Protettivo: le Gliflozine e gli Affari di Cuore, Quindi:


## Indicazioni Cardiologiche Attuali :

- ▶ Nei pazienti con Malattia Cardiovascolare Aterosclerotica conclamata (CVD) che non raggiungono gli obiettivi glicemici con metformina e modifiche dello stile di vita (empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin, ma non ertugliflozin).
- ▶ ● Nei pazienti con Insufficienza Cardiaca che non raggiungono gli obiettivi glicemici con metformina e modifiche dello stile di vita (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin ed ertugliflozin).

# Effetto NefroProtettivo nelle GNF Proteinuriche (Diabetiche e Non)

- ▶ Dove viene inibito il riassorbimento del Glu, viene inibito anche quello del Sodio.
- ▶ Ciò aumenta la quantità di Sodio che giunge a quella porzione specializzata del Tubulo Distale che prende il nome di Macula Densa e, a ciò, consegue l'innesco del Feed-Back Tubulo-Glomerulare

# Feed Back Tubulo Glomerulare: TGF (Tubulo-Glomerular Feed Back)

Un  della [NaCl] che arriva alla Macula Densa viene «letto» come un rischio di Deplezione di Volume e stimola il rilascio di molecole che inducono rilascio di ATP.

L'ATP extracellulare viene convertito in Adenosina, che si lega ai propri recettori (sulle Cellule del Mesangio ExtraGlomerulari), innescando

un  del  $\text{Ca}^{++}$  Intra-Cellulare

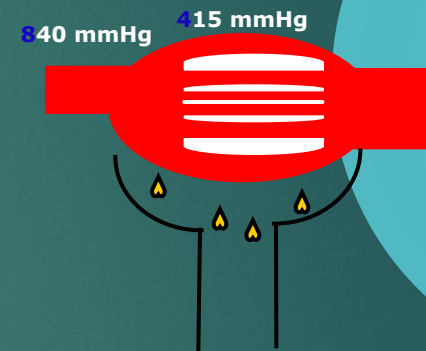
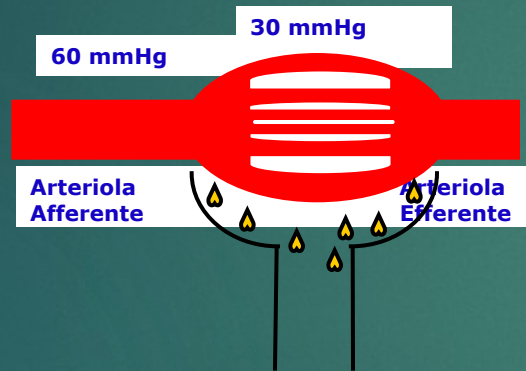
# TGF

Questo Incremento del Ca-Intracellulare induce:

- a) una Contrazione delle cellule muscolari lisce della Arteriola Afferente (con conseguente Calo del Filtrato e della Proteinuria)
- b) un Calo nel Rilascio di Renina (con calo dell'angiotensina 2° e conseguente:
  - 1) Dilatazione Arteriola Efferente (ciò induce ↓ del Filtrato Glomerulare e ↓ Proteinuria)
  - 2) Riduzione della permeabilità della Membrana di Filtrazione Glomerulare (= ↓ Proteinuria)

## Effetti del Feed-Back tubulo Glomerulare Innescato dall' aumento dell' Offerta Distale di Sodio

**VasoCostrizione Afferente** +  
**A<sub>II</sub> Inibita (Vasodilatazione efferente)**



# Risultato: del Filtrato per Singolo Nefrone: E' un Bene ?

- ▶ **Sì**: se cala l' iperfiltrazione dei nefroni (tratto tipico dei nefroni nelle glomerulonefriti proteinuriche):
  - a) Lì per lì il GFR complessivo cala, ma i nefroni vivranno più a lungo (perché i nefroni iperfiltranti «muoiono» prima)
  - b) Si riduce la proteinuria (la proteinuria accelera la sclerosi glomerulare) e si evitano gli effetti collaterali di una sindrome nefrosica

Ciò spiega l' impiego delle Gliflozine non solo nei pazienti con GNF Diabetica, ma anche, in generale, nelle GNF Proteinuriche

NOTA BENE: il Meccanismo NefroProtettivo innescato dalle Gliflozine (attivazione dal TGF) è più completo di quello innescato da Ace-Inibitori e Sartani

- ▶ Ace-Inibitori e Sartani riducono l'Angiotensina 2 (calo della vasocostrizione efferente e calo della permeabilità patologica della membrana di filtrazione glomerulare),
- ▶ Ma non inducono la Vasocostrizione Afferente

# Gliflozine : Sempre ?

- ▶ Gli inibitori SGLT2 Non devono essere utilizzati specificamente per il trattamento dell'iperglicemia in pazienti con:
  - ▶ ● Diabete di tipo 1
  - ▶ ● Diabete di tipo 2 ed eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ertugliflozin) o <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, bexagliflozin)
  - ▶ ● Precedente chetoacidosi diabetica (DKA)
  - ▶ ● Gravidanza (non si dispone di dati adeguati sull'essere umano e ci sono dati negativi sull'animale da esperimento)

# Gliflozine e Gravidanza:

Una coppia male assortita anche perché:

- ▶ GLF sono Natriuretiche ( contrastano la fisiologica espansione di volume della paziente gravida )
- ▶ GLF incrementano il rischio di Infezioni dell' Apparato Urinario (che in Gravidanza spesso evolvono in Pielonefriti)
- ▶ le Pielonefriti in Gravidanza possono evolvere in Pre-Eclampsia

Se GFR < 45 o < 30 ml/min, gli sglT2 Inibitori non sono indicati, e non solo per

- ↓ Efficacia IpoGlicemizzante  
e/o

- ↑ rischio di Keto-acidosi diabetica,  
ma anche perché:

▶ L' innesco del Feed-Back Tubulo-Glomerulare ridurrebbe troppo il GFR

NB: se somministrando ACE-I o Sartani, il calo del GFR è = o > 30%, vanno ridotti o sospesi

# Ma in tutti i casi di Nefropatia Diabetica è opportuno somministrare le Gliflozine ?

- ▶ La **Nefropatia Diabetica Non Proteinurica** è Causa di una Insufficienza Renale Cronica non secondaria all'evoluzione di una Glomerulonefrite di Kimmelstiel Wilson
- ▶ La Patogenesi è riconducibile ad un Aumento (a genesi Aterosclerotica) delle resistenze al flusso ematico nei vasi intraparenchimali renali di medio calibro (Arterie Arciformi e Circonflesse) cui consegue una IpoPerfusione dei Nefroni
- ▶ I Nefroni di questi pazienti non solo
  - a) **Non sono Proteinurici,**
  - b) ma, soprattutto, **Non sono IperFiltranti**
- ▶ Sono **Nefroni Basalmente IpoFiltranti**, che , qualora venisse attivato il Feed-Back Tubulo-Glomerulare, filtrerebbero ancora di meno

# Effetti Collaterali: La Keto-Acidosi DIABETICA (DKA)

- ▶ I pazienti devono essere informati sui sintomi della DKA (p.es., affaticamento, mialgie, nausea ed emesi) e su quando eseguire il monitoraggio dei chetoni nelle urine: DKA può insorgere anche con iperglicemie non severe (<250 mg%)
- ▶ Gli inibitori SGLT2 devono essere sospesi durante i periodi di aumentato rischio di DKA (p.es., infezione, ospedalizzazione o intervento chirurgico) e ripresi solo una volta che il paziente si è ripreso.
- ▶ I benefici e i rischi della terapia devono essere attentamente valutati nei soggetti con fattori predisponenti alla DKA :
  - diabete di tipo 2 incline alla chetosi
  - insufficienza pancreatica,
  - disturbo da abuso di droghe (diminuita sensibilità all'Insulina) o di alcool (Vomito e digiuno dell' Alcolista)

# Effetti Collaterali: Rischio di Deplezione di Volume

Prendere in considerazione la modulazione di una eventuale terapia antiipertensiva.

Gli inibitori SGLT2 devono essere sospesi in corso di ipovolemia o di ipoperfusione (diarrea, sepsi) e ripresi solo una volta che il paziente si è ripreso.

Usare con cautela in combinazione con altri farmaci che predispongono al Danno Renale Acuto (farmaci antinfiammatori non steroidei, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE]/bloccanti del recettore dell'angiotensina II [ARB], diuretici) e comorbidità che potrebbero predisporre a danno renale acuto (IpoVolemia, Insufficienza Cardiaca, Danno Epatico).

# Effetti Collaterali: Rischio di Frattura

- ▶ Gli inibitori SGLT2 sono stati associati al rischio di frattura in alcuni studi.
- ▶ Il rischio di frattura potrebbe essere una conseguenza delle cadute correlate alle riduzioni della pressione sanguigna mediate dall'inibitore SGLT2 piuttosto che un impatto diretto sulla fisiologia scheletrica.
- ▶ Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela nei soggetti a rischio di cadute e fratture.

# Effetti Collaterali: Infezione e Amputazione degli Arti Inferiori

- ▶ Gli inibitori SGLT2 sono associati a un rischio di infezione e amputazione degli arti inferiori (da 4.2 a 7.5/1000 Pazienti/Anno).
- ▶ Devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ulcerazione del piede (p.es., Neuropatia, Deformità del Piede, Malattia Vascolare e/o Storia di precedente Ulcerazione del Piede).
- ▶ I pazienti devono essere istruiti a eseguire l'esame quotidiano del piede e devono sottoporsi a esame di routine da parte del proprio medico.

# GFZ e Infezioni Uro-Genitali

- ▶ Infezioni delle basse Vie Urinarie (8,6 vs 6.1 % dei controlli)
  - ▶ Urosepsi rari reports
  - ▶ PieloNefriti rari reports
  - ▶ Infezioni da Candida Vulvovaginali (9,5% vs 2.6 % dei controlli)
- I pazienti devono essere informati sui segni e i sintomi delle IGU e informare il proprio medico all'insorgenza dei sintomi.
- Negli anziani le IGU possono essere oligo-sintomatiche (solo febbre)
- I pazienti con infezioni ricorrenti, gravi o difficili da trattare devono interrompere la terapia con Inibitori SGLT2 ed evitarne l'uso futuro.

# Ma tutte le IVU vanno «studiate» e trattate ?

Le Batteriurie Asintomatiche NON Complicate (BANC) non vanno studiate (mediante Urocoltura/Antibiogramma) e non vanno trattate nelle seguenti categorie di pazienti:

- Nelle persone anziane (sia donne che uomini) con disabilità funzionale che vivono in comunità
- Pazienti Pediatrici
- Nei pazienti più anziani con compromissione funzionale e / o cognitiva con batteriuria e delirio (cambiamento di stato mentale acuto, confusione) e senza sintomi genitourinari locali o altri segni sistemici di infezione (p. es., febbre o instabilità emodinamica) si raccomanda la valutazione per altre cause e un'attenta osservazione piuttosto che un trattamento antimicrobico
- Pazienti con Diabete

# Ma tutte le IVU vanno «studiate» e trattate ?

Le Batteriurie Asintomatiche NON Complicate (BANC) non vanno studiate (mediante Urocoltura/Antibiogramma) e non vanno trattate

**nelle seguenti categorie di pazienti:**

- Pazienti sottoposti a trapianto renale da oltre 1 mese ,
- Pazienti sottoposti a trapianto di altri organi solidi (non rene) anche se sottoposti a trapianto da meno di 1 mese
- Pazienti con neutropenia non severa (n° di granulociti neutrofili  $> 500 /\text{mm}^3$ ) di durata  $< 7$  giorni clinicamente stabili
- Pazienti con danno al midollo spinale e conseguente difficoltà al completo vuotamento vescicale
- Pazienti con catetere vescicale (o sovrapubioco) per breve tempo a dimora
- Pazienti portatori di catetere vescicale a dimora per lunghi periodi (ma, alla rimozione del catetere, una profilassi antibiotica può conferire un vantaggio in relazione alla Prevenzione di IVU sintomatiche)
- Pazienti che vanno incontro a chirurgia non urologica elettiva
- Pazienti portatori di protesi urologiche

## L' ECCEZIONE:

Le Batteriurie Asintomatiche Non Complicate (BANC) vanno studiate (mediante Urocultura/Antibiogramma) e poi trattate nelle seguenti categorie di pazienti:

- Donne Gravidе (trattamento per 4-7 giorni e non di breve durata)
- Pazienti portatori di Trapianto Renale da Meno di 1 Mese
- Pazienti affetti da Neutropenia Severa (n° di granulociti neutrofili  $< 500 /\text{mm}^3$ ) trattati con chemioterapia di durata  $> 0=$  a 7 giorni.

# Vanno studiate e trattate **Batteriuria Asintomatica (BA) Complicata (BAC)**

▶ **Le BA sono Complicate (BAC) se coesistono:**

**Ostruzione delle vie urinarie (Sindrome del Giunto Pieloureterale, Ipertrofia Prostatica, Diverticoli Vescicali, Nefrolitiasi).**

▶ **Vanno trattate come una Infezione Urinaria Sintomatica in quanto possono indurre un danno renale Tubulo-Interstiziale (Pielonefrite)**

# Gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere sospesi anche:

- durante episodi di malattia acuta,
  - digiuno prolungato
  - procedure chirurgiche.
- ▶ In questi casi avviare una terapia alternativa per la gestione glicemica fino alla scomparsa del rischio elevato di:
- Danno Renale acuto,
  - Ipoperfusione d'Organo
  - Keto-Acidosi

# Le Gliflozine e il Trapianto Renale: Premessa

- ▶ Il diabete è una delle patologie che più frequentemente induce Insufficienza renale
- ▶ Sono Molti i Diabetici che giungono al Trapianto Renale
- ▶ In molti pazienti si instaura una Recidiva di Nefropatia Diabetica
- ▶ Molti Pazienti, dopo il trapianto, sviluppano Diabete Mellito latrogenico a causa dei Farmaci utilizzati
  - Steroidi
  - Inibitori della Calcineurina (Ciclosporina e Tacrolimus)
  - M-Tor inibitori (Sirolimus ed Everolimus)

Ma non basta:

**I Trapiantati di Rene hanno**

- **Un elevato Rischio Cardio-Vascolare**
- **Un elevato Rischio Infettivo**

C'è «Spazio» per le Gliflozine ?

# Pro e Contro

## ▶ Pro:

- ↓ Rischio CardioVascolare
- ↓ della proteinuria: proteinuria che può danneggiare il rene trapiantato
- Minime Interazioni Farmaco-Farmaco con i comuni immunosoppressori

## Contro:

- ↑ Rischio di Infezioni Urinarie

# Gliflozine nel Trapiantato RENALE

- ▶ Infezioni urinarie = 15% ( ma 12,8 % aveva storia clinica di IVU)
- ▶ Cheto Acidosi Diabetica: 2,6%
- ▶ Piede Diabetico: 1%



# Caso Clinico 1:

- ▶ Paziente 61 anni, M,
- ▶ Malattia di base: Nefropatia Diabetica Proteinurica (con Retinopatia) in trattamento con Linagliptin in Emodialisi Cronica Trisettimanale  
data Trapianto il 04/09/2022 (a 59 anni)
- ▶ Terapia ImmunoSoppressiva: Steroide, Micofenolato e Tacrolimus
- ▶ Storia della Proteinuria:
  - a ottobre 2022: 110 mg/die ( in Teapia Anti-ipertensiva: 5 mg/die di Ramipril)
- ▶ Andamento Proteinuria
  - Dicembre 2022: proteinuria 135 mg/die (Hb Glic 6,2 %)
  - Gennaio 2023 : protenuria 122 mg/die (Hb Glic 6.3%)
  - Maggio 2023: **proteinuria 817 mg/die** (Hb Glic 6.9 %)

Che fare ?

**Inizio Empagliflozin (continua Insulina)**

**10 mg/die**

- ▶ Proteinuria : Luglio 2023 = 86 mg/die
- ▶ Proteinuria: Gennaio 2024= 141 mg/die

# Possibili Effetti Collaterali: andamneto GFR

- ▶ Creatininemia Precedente l'introduzione di Empagliflozin
  - (29/03/23): 1,92 mg% (eGFR= 39 ml/min)
- ▶ Creatininemie Successive:
  - Maggio 2023: 1,82 mg% (eGFR= 41 ml/min)
  - Luglio 2023: 1,82 mg% ( e-GFR= 41 ml/min)
  - Gennaio 2024: 1,56 mg% (e-GFR = 49 ml/min)

# Possibili Effetti Collaterali: la Clinica

- ▶ Nessun episodio di Keto-Acidosi Diabetica
- ▶ Nessuna Frattura
- ▶ Nessuna Infezione di Reni e delle Vie Urinarie
- ▶ Nessuna Infezione agli Arti Inferiori



# Caso Clinico 2: quando la Natura anticipa la Farmacologia :


Paziente Maschio di 19 anni

## ▶ ANAMNESI Patologica Remota:

- Mono-Rene Connatale (displasia cistica renale del rene sn dalla nascita).
- All'età di 2 mesi correzione chirurgica di Stenosi Ureterale Destra

# Anamnesi Patologica Prossima

Soddisfatti entrambi i criteri di MRC (ne basterebbe 1)

- 1)  Creatininemia (1,89 mg %) con eGFR (aggiustata per la superficie corporea del paziente) di 53,0 ml/min (secondo la formula CKD-EPI del 2009).
  - 2) Proteinuria Patologica di circa 1 gr/die
- ▶ A 19 anni è stato esaminato da un Nefrologo con diagnosi di Malattia Renale Cronica (MRC) per una Insufficienza Renale Cronica (IRC) Stadio 3 A associata a Proteinuria Patologica

# Laboratorio:

- ▶ Creatininemia (1,89 mg %)
- ▶ eGFR (Normalizzato per la Superficie Corporea del paziente) di 53,0 ml/min (CKD-EPI del 2009).

+

- ▶ Albuminuria delle 24 ore = 745 mg/die
- ▶ Proteinuria delle 24 ore 1090 mg/die

# TERAPIA in ATTO

▶ NESSUNA: perché ?

- il tentativo , in passato, di inserire il Ramipril, anche a basse dosi (2,5 mg/die), non era stato tollerato (diminuzione dell'eGFR del 30 %).
- Dieta a Contenuto proteico Controllato: non è indicata in età Pediatrica

# Questo paziente, però, presenta Aspetti Peculiari:

- ▶ Funzionalmente, fin dalla nascita, portatore di Rene Singolo
- ▶ Ha sviluppato una Glomerulosclerosi Focale Segmentale Secondaria (FSGS), un tipo di GNF a eziologia non autoimmune, ma secondaria a una condizione indotta da un' emodinamica patologica a sua volta dovuta dalla ridotta massa renale con conseguente aumento della Perfusione ed Iperfiltrazione dei nefroni residui che, per questo, si danneggiano diventano proteinurici e, ciò, ne accelera la sclerosi
- ▶ In questo caso probabilmente non si è verificata l' iperfiltrazione attesa dei nefroni «residui», tant'è che
  - a) il GFR era significativamente calato
  - b) la proteinuria è rimasta a livelli intorno a 1 g/24 ore, anche senza terapia mirata (era intollerante all'ACE inibitore).

# Questo paziente, però, presenta Aspetti Peculiari:

- ▶ Questo **decorso clinico** era **insolito**, poiché, nella FSGS secondaria, la proteinuria è, solitamente, in range nefrosico.
- ▶ Per essere un paziente monorene dalla nascita, l'ipertrofia compensatoria non era stata brillante (vedi GFR)
- ▶ Altri aspetti peculiari sono che, nonostante l'insufficienza renale cronica,
  - a) paziente Normo-Teso
  - b) la somministrazione di soli 2,5 mg/die di Ramipril, aveva indotto un calo estremamente severo dell'eGFR ( 30%).

# Ulteriori Informazioni Cliniche e Biomorfali (Sangue):

- ▶ Il paziente era normoteso (la pressione arteriosa in media era di 110/80 mmHg),
- ▶ euglicemico (emoglobina glicosilata HbA1C = 5,5%),
- ▶ la valutazione dell'autoimmunità era negativa,
- ▶ la VES era di 8 mm/ora (il limite superiore corretto per l'età era di 9,5 mm/ora)
- ▶ Autoimmunità e VES negative indicano una GNF non a genesi AutoImmune
- ▶ il peso specifico delle urine al mattino era di 1010,
- ▶ il pH delle urine era di 5,0
- ▶ Non era presente Acidosi Metabolica (il bicarbonato nel sangue era di 25 mEq/L)
- ▶ il Potassio sierico era di 4,0 mEq/L, il Sodio sierico era di 142 mEq/L,

Ma un paziente con MRC secondaria GNF non dovrebbe sviluppare

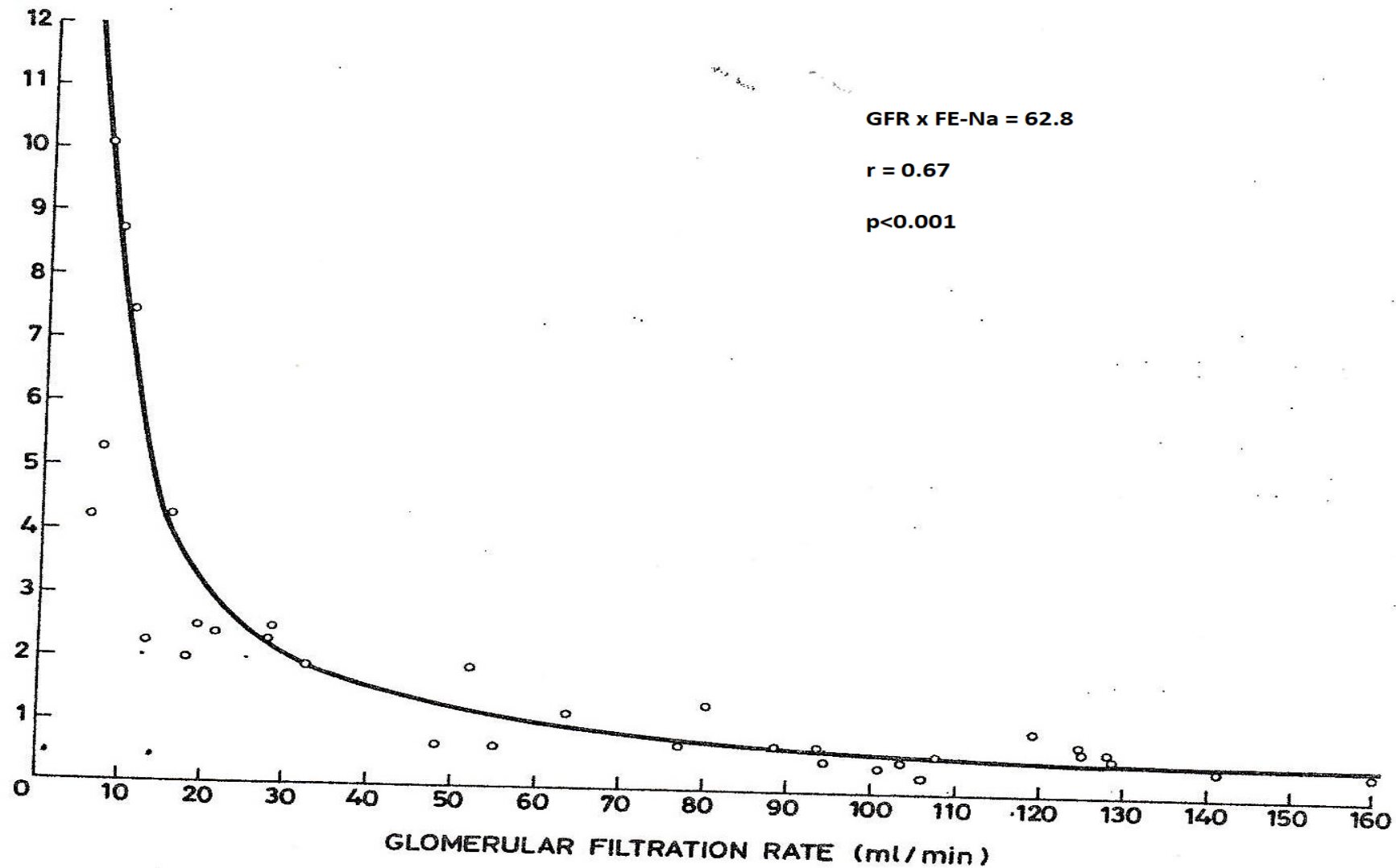
un' Ipertensione Volume Dipendente ?

- ▶ Perché il nostro paziente era Normoteso ?
- ▶ Forse non riusciva sviluppare la Ritenzione IdroSalina tipica del paziente con MRC ?

# Ulteriori Informazioni Bioumoriali (Urina):

- ▶ il glucosio urinario era entro i limiti normali,
- ▶ la beta2-microglobulina urinaria era aumentata a 460,65  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ,
- ▶ il Sodio nelle urine delle 24 ore era alto (281 mEq),
- ▶ La Frazione Escreta Misurata del Sodio (FE-Na Mis) era del 3,38%
- ▶ la FE-Na "attesa" per il livello di GFR (secondo la formula Expected FENa =  $62,8/\text{GFR}$  ) era dell'1,18%.
- ▶ Ergo FE-Na Misurata molto  $>$  di FE-Na Attesa ( $62.8/53 \text{ \%} = 1.18 \text{ \%}$ )

FILTERED  
SODIUM  
EXCRETED  
%



Dal punto di vista BioUmorale, nel ns Paziente:  
FE-Na «Misurata» Molto > FENa «Attesa»

FE Na Misurata =

$$FE - Na = \frac{\text{sodiuria}(mEq/L) \cdot \text{creatininemia}(mg\%)}{\text{sodiemia}(mEq/L) \cdot \text{creatininuria}(mg\%)}$$

$$FE-Na \text{ Attesa} = 62,8 / GFR \%$$

n.b.: I valori per il calcolo della FE-Na «Misurata» sono dosati su  
Campione Estemporaneo di sangue e urina

# Asse Renina Angiotensina-Aldosterone:

La PRA è risultata bassa, pari a 2,3 ng/ml/h (VN > 2,9 ng/ml/h).

## ► L'ecografia renale

- Diametro Longitudinale di 13 cm (rene dx)
- Pelvi renale dilatata (20 mm),
- Indici di Resistenza intraparenchimali renali nella norma (0,67)
- Assenza di stenosi dell'arteria renale destra (Velocità Sistolica di Picco 80 cm/sec).

# Il nostro paziente presenta Aspetti Peculiari:

- ▶ Funzionalmente, fin dalla nascita, portatore di rene Singolo
- ▶ Ha sviluppato una Glomerulosclerosi Focale Segmentale Secondaria (FSGS), un tipo di GNF a eziologia non autoimmune, ma secondaria a una condizione indotta da un' emodinamica patologica a sua volta dovuta dalla ridotta massa renale con conseguente Iperfiltrazione dei nefroni residui che per questo si danneggiano e diventano proteinurici  
e, ciò, ne accelera la sclerosi)
- ▶ In questo caso probabilmente non si è verificata un'iperfiltrazione severa, tant'è la proteinuria è rimasta a livelli intorno a 1 g/24 ore, anche senza terapia mirata (era intollerante all'ACE inibitore) ed il GFR è relativamente basso.
- ▶ Questo decorso clinico era insolito, poiché, nella FSGS secondaria, la proteinuria è, solitamente, in range nefrosico.

Altri aspetti peculiari è che, nonostante l'Insufficienza Renale Cronica

- a) il paziente era normoteso
- b) la somministrazione di soli 2,5 mg/die di Ramipril, aveva indotto un calo estremamente severo dell'eGFR (> 30%).

# Ma a cosa potevano essere ricondotte tutte questi aspetti tanto diversi

Riepiloghiamo:

- PA nella norma
- Proteinuria presente, ma ad un livello minore di quanto atteso per un paziente che si trascinava una GFS da 19 anni (di solito interviene post-nefrectomia monolaterale in età ben più avanzata).
- Ipertrofia Compensatoria inferiore alle attese
- Netta intolleranza a basse dosi di Ace-Inibitore


# L' ILLUMINAZIONE

- ▶ Tutto quanto rilevato si poteva spiegare se nello stesso soggetto fossero coesistite:
  - una Glomerulosclerosi Foocale Segmentale del Mono-Rene
  - Una Nefropatia Tubulo.-Interstiziale con perdita di Sali , laddove il difetto tubulare si fosse localizzato nel Tubulo Prossimale
- ▶ Ciò avrebbe creato le condizioni per una «NefroProtezione Gliflozina-LIKE»

# Il recupero della Cartella «Pediatria»

- ▶ L' Anamnesi «racconta» che, all' età di 2 mesi , il paziente è stato sottoposto ad un intervento di «plastica» per correzione chirurgica di «Stenosi del giunto Pielo-Ureterale» (del rene funzionante).

# Le prove

- ▶ FE misurata  $>$  di FE-attesa = Nefropatia con perdita di Sali e PA nella Norma
- ▶ Le prove che il  riassorbimento del sodio era localizzato nel tubulo prossimale:
  - Aumento della Beta 2 microglobulina urinaria (tipico difetto del Tubulo prox)
  - Conservata capacità di acidificare le urine in assenza di acidosi metabolica (tub Distale non danneggiato)

# Ergo:

▶ Nel paziente si erano create le stesse condizioni (↑ del Sodio che giunge alla Macula Densa) che si verificano quando si assumono le Gliflozine. Ciò Spiega anche perché:

- ▶ Pur in presenza di un Volume Plasmatico tendente al calo, la PRA era bassa (l'attivazione del FeedBack-Tubulo Glomerulare inibisce il Sistema Renina Angiotensina)
- ▶ Pur Basse Dosi di Ramipril non sono tollerate (viene inibito eccessivamente il Sistema Renina-Angiotensina Aldosterone )



# Caso Clinico 3: Gliflozine Sempre e Comunque ?

- ▶ Paziente Maschio di 65 anni
- ▶ Anamnesi Patologica Remota: nulla di rilevante fino a 59 anni
- ▶ Anamnesi Patologica Prossima: in Novembre 2018, a 60 anni diagnosi di diabete di Tipo 1 Autoimmune per riscontro di:
  - glicemia aumentata
  - positività degli anticorpi Anti GAD ( $> 2000$  UI/mL , vn= 0-10 UI/mL)
- ▶ Albuminuria Fisiologica: Rapporto Albuminuria/Creatininuria =  $3/0,448 = 6,7$  mg/die
- ▶ Creatininemia = 1.16 mg% [ e-GFR (mL/min) =  $79.4/2.02$  m<sup>2</sup>)]

## Diagnosi Nefrologica:

Lieve Insufficienza Renale Cronica NON Secondaria  
ad evoluzione di Nefropatia Diabetica Proteinurica

Creatininemia = 1,16 mg%

eGFR = 79.4 mL/min

MicroAlbuminuria = 6,7 mg/die

Viene avviata Terapia Insulinica

L' EVOLUZIONE : precedentemente all' ottobre 2022 ,  
Creatininemia 1,24  
eGFR = 71.8 mL/min, Albuminuria 11.5 mg/die

- In ottobre 2022 viene inserito il Ramipril .
- Il 28/10/2022: Creatininemia = 1,44 mg%, e-GFR = 59,5 mL/min
- 21/04/2023: Creatininemia 1.41 mg%, e-GFR = 61,03 mL/min
- Fine Giugno 2023 viene inserito il Dapagliflozin (10 mg/die)
- 6 Ottobre 2023: 1.53 mg%, e-GFR = 54,9 mL/min

# Dicembre 2023: Diagnosi di Carcinoma Renale

Nefrectomia Radicale del Rene Dx il 16/01/2024

► Ecodoppler Renale eseguito il 6 Febbraio 2024 mostra  
Indici di resistenza intraparenchimali renali aumentati  
(0.72 ) in assenza di stenosi dell' arteria renale

► La TC pre-Nefrectomia radicale del rene destro  
consente di calcolare:

a) quale sarà il calo del GFR subito dopo l' intervento:

44,64 mL/min

b) quale sarà, a 3 mesi dall' intervento, il GFR:

55.4 mL/min (Ipertrofia Compensatoria «attesa»).

# Previsioni Rispettate ? NO !

A Tre mesi dalla Nefrectomia MonoLaterale:

- ▶ Creatininemia = 1,85 mg%
- ▶ e-GFR = 43.64 mL/min (eGFR Atteso= 55,4 mL/min)

**Dalla letteratura: Ace-I e Sartani, tranne che nella prima settimana post-nefrectomia, non interferiscono con L' Ipertrofia Compensatoria**

**Questo dato può essere estrapolato alle Gliflozine (al riguardo il meccanismo di azione è simile)**

# Cosa ha bloccato l'ipertrofia compensatoria nel Nostro paziente?

► La coesistenza di una Nefropatia Diabetica Non proteinurica :  
una nefropatia in cui, il calo del GFR, è secondario ad un danno strutturale nei vasi renali di medio calibro, con aumento della resistenza al flusso ematico in arrivo ai nefroni, che induce un  Flusso Ematico a Nefroni

La prova: Cosa è accaduto con la sospensione del Ramipril e del Dapagliflozin nel nostro paziente ?

# Effetti a 3 mesi della sospensione di Ramipril e Dapagliflozin

- ▶ e-GFR da 43,64 a 50,1 mL/min (IRC da 3B a 3A)
- ▶ Albuminuria = 22,8 mg/die
- ▶ E' vero: un ' ipertrofia compensatoria completa avrebbe dovuto garantire un e-GFR di 55,4 mL/min , ma...



- siamo pur sempre al cospetto di un danno strutturale delle arterie renali di medio calibro che limita il flusso ematico ai glomeruli e bisogna tener presente che l'ipertrofia compensatoria è un fenomeno che si basa su meccanismi prevalentemente emodinamici
- In questo specifico caso abbiamo, però, superato la soglia della funzione renale residua (post-Nefrectomia) di 45 mL/min
- Sopra 45 mL/min diventa favorevole l'outcome del paziente nefrectomizzato e fugge i dubbi circa l'opportunità di eseguire o meno una Nefrectomia Radicale (più sicura dal punto di vista oncologico) rispetto ad una Nefrectomia Parziale del rene in cui è insorta la neoplasia .