

La Semaglutide nella Malattia Renale Cronica: tanto entusiasmo. Ma come funziona?

In depth review

Fiorella Iorio^{1*}, Chiara Summaria^{1*}, Rosita Greco¹, Francesca Leone¹, Paolo Gigliotti¹, Roberta Arena¹, Roberta Talarico¹, Massimo Senatore¹, Francesco Mollica¹, Francesco Tosti¹, Francesco Zingone¹, Rosalba Di Vilio¹, Agata Mollica¹, Teresa Papalia¹, Angelodaniele Napoletano², Sebastiano Vaccarisi³, Michele Provenzano^{1,4}, Gianluigi Zaza^{1,4}



Chiara Summaria

1 Division of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Annunziata Hospital, Cosenza, Italy

2 Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Unit, IRCCS - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum University of Bologna, 40126 Bologna, Italy

3 Chirurgia Epatobiliopancreatica e Trapianti, Department of Surgery, Annunziata Hospital of Cosenza, Cosenza, Italy

4 Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, 87036 Rende, CS, Italy

*Uguale contributo al lavoro

Corrispondenza a:

Dr. Michele Provenzano

Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera "SS. Annunziata"

Università della Calabria, Rende, Italia

Via Pietro Bucci, Arcavacata, Cosenza, Italia

e-mail: michele.provenzano@unical.it; michiprov@hotmail.it

Tel: +39-3407544146

ABSTRACT

La Malattia Renale Cronica (CKD) è una condizione clinica caratterizzata dalla progressiva perdita della funzione del rene. Il 10% della popolazione mondiale è affetto da questa condizione, che rappresenta la quinta causa di morte a livello globale. Inoltre, la CKD è associata ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non-, e alla progressione verso l'insufficienza renale terminale. Negli ultimi venti anni, si è osservata una crescita esponenziale della sua prevalenza ed incidenza. Per questo motivo, sono stati sviluppati e implementati nella pratica clinica diversi farmaci, con vario meccanismo, allo scopo di ridurre e minimizzare questo drammatico rischio "cardio-renale". Tra questi, gli inibitori di SGLT2, gli antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi e gli antagonisti recettoriali delle endoteline. Tuttavia, una cospicua parte dei pazienti con CKD non risponde sufficientemente a questi trattamenti. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 rappresentano una classe di farmaci antidiabetici e nefroprotettivi molto promettenti nel migliorare la prognosi dei pazienti con CKD, specie se associata a una delle classi sopramenzionate. In questo articolo, discutiamo i meccanismi, diretti e indiretti, attraverso i quali uno degli agonisti del GLP-1, la semaglutide, garantisce la nefro- e cardioprotezione nei pazienti affetti da CKD e diabete tipo 2.

PAROLE CHIAVE: malattia renale cronica, epidemiologia CKD, semaglutide

Introduzione

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) è una condizione clinica caratterizzata dalla perdita irreversibile e progressiva della funzione renale. La CKD colpisce circa il 10% della popolazione mondiale e rappresenta la quinta causa di morte a livello globale [1]. Nell'ultimo ventennio l'incidenza e la prevalenza di tale patologia sono cresciute in modo esponenziale, quasi raddoppiando entrambe. Le ragioni di questo aumento sono diverse: primo fra tutti, il progressivo allungamento della durata media della vita, che sta portando a un continuo incremento della fascia di popolazione con età > 65 anni; in secondo luogo, la notevole diffusione di patologie tipiche del mondo occidentale che sono al contempo fattori di rischio per la CKD. Infatti, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'obesità (la cui prevalenza è progressivamente cresciuta dagli anni '90 in molti paesi, diffondendosi anche nella popolazione giovanile per importanti variazioni delle abitudini dieto-comportamentali) e le patologie cardiovascolari (CV), rappresentano dei fattori eziopatogenetici del danno renale, che si estrinseca attraverso vari meccanismi [2].

I dati epidemiologici mostrano come la CKD rappresenti un problema in costante crescita, con un notevole impatto, in termini di "peso assistenziale" e costi sanitari, sul Servizio Sanitario Nazionale. La CKD, infatti, ha sui grandi numeri una tendenza intrinseca a progredire verso lo stadio terminale della malattia (Kidney Failure, KF), con necessità di avvio del trattamento sostitutivo della funzione renale, quali il trapianto di rene, la dialisi peritoneale o l'emodialisi. Secondo i dati riportati in letteratura il costo annuale stimato di un paziente in trattamento emodialitico è di circa 35.000 euro [3]. Oltre alla progressione del danno renale, è ben consolidato il dato che la CKD sia associata ad un aumentato rischio di eventi CV e di mortalità [4].

Una diagnosi precoce ed una tempestiva presa in carico del paziente con CKD da parte del nefrologo, rappresentano gli strumenti più importanti per ritardare la progressione della malattia verso la KF e le sue complicanze. Infatti, alcune strategie comportamentali (come l'adozione di uno stile di vita attivo, combinato ad un adeguato regime nutrizionale) e terapeutiche possono essere utili per rallentare l'evoluzione della malattia. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) fanno parte, ormai da molti anni, dell'armamentario terapeutico a disposizione del nefrologo. I RAASi si sono dimostrati efficaci nel garantire un effetto cardio e nefro-protettivo, tramite la loro azione antiproteinurica, antipertensiva e per gli effetti pleiotropici, anche negli stadi avanzati nella malattia [5]. Tuttavia, in una quota dei pazienti affetti da CKD si registra una scarsa, o addirittura assente, risposta a tali farmaci [6, 7]. I meccanismi che determinano questa eterogeneità di risposta al trattamento non sono dimostrati. Di fatto, una quota dei pazienti affetti da CKD, nonostante una terapia "ottimale" con RAASi, continua ad avere un livello di proteinuria, così come un grado di disfunzione renale, persistentemente al di fuori del range di normalità e quindi un maggior rischio, cosiddetto 'residuo', di eventi renali e CV.

Per colmare questo "gap" lasciato dalle attuali terapie farmacologiche, negli ultimi anni la ricerca clinica e farmacologica ha sviluppato nuovi farmaci con meccanismo di azione diverso dai RAASi per aumentare la protezione cardio-renale nei pazienti affetti da CKD. È intrigante notare che molti di questi farmaci sono originariamente stati disegnati per ridurre la progressione del diabete e hanno successivamente rivelato un effetto nefro-protettivo strabillante.

Nuovi approcci terapeutici nella malattia renale cronica diabetica e non-diabetica

La parziale efficacia delle terapie tradizionali nel ridurre il rischio di progressione verso la KF nei pazienti con CKD ha spinto il mondo nefrologico a sperimentare nuovi approcci terapeutici e in particolare gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), gli antagonisti non

steroidi dei recettori dei mineralcorticoidi (ns-MRA), gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA). Gli SGLT2i sono stati inizialmente ideati per migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici; agiscono infatti inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio nel segmento prossimale del tubulo renale, determinando così un effetto glicosurico e natriuretico. Tuttavia, numerosi studi hanno mostrato gli effetti pleiotropici di questa classe di farmaci, con risultati entusiasmanti in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e di progressione della malattia renale cronica [8]. Gli studi CREDESCENCE, EMPA-KIDNEY e DAPA-CKD hanno dimostrato una riduzione significativa e consistente della progressione del danno renale dapprima nella CKD diabetica e poi nella CKD diabetica e non-diabetica [8 – 11]. Questi studi rappresentano una pietra miliare nella terapia conservativa della CKD, conferendo il grado di evidenza scientifica maggiore (1A) agli SGLT2i per il trattamento di prima linea nei pazienti con CKD e eGFR >20 mL/min.

Una nuova classe di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi di struttura non steroidea ha mostrato di ridurre significativamente, di circa il 20%, il rischio di progressione della CKD nei pazienti affetti da CKD diabetica e con proteinuria residua [12–15]. Questi farmaci riducono nello specifico la fibrosi renale associata alla persistente e aumentata produzione di aldosterone nella CKD con conseguente danno a livello renale, cardiaco, vascolare e sistemico [16, 17].

Altra classe di farmaci, con minore livello di evidenza, ma promettente, è rappresentata dagli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA). Questi farmaci potrebbero bloccare meccanismi collegati alla iperproduzione di endotelina come il danno podocitario, le alterazioni emodinamiche a livello glomerulare e attivazione di *pathways* pro-infiammatori [18, 19]. Nonostante lo studio di fase 3 SONAR abbia dimostrato un effetto di rallentamento del danno renale nei pazienti con CKD diabetica trattati con l'ERA atrasentan rispetto al trattamento con RAASi, servono ulteriori studi per confermare queste evidenze e favorire nella pratica clinica l'implementazione di questa classe di farmaci [20]. Alcuni studi, come il PRIME-CKD [21] forniranno nuove indicazioni sull'argomento.

Il problema del rischio residuo nei pazienti con CKD pone la necessità, dunque, di considerare un approccio terapeutico combinato multi-target per cercare di minimizzare il rischio di progressione della malattia. Nonostante tutti questi approcci terapeutici utili e innovativi, una certa quota di pazienti non risponde in modo efficace anche ai nuovi trattamenti oppure manifesta degli effetti collaterali che, come detto, ne compromettono l'utilizzo continuativo e costante nel tempo [20]. Un approccio per risolvere questo problema è stato da una parte iniziare a testare l'efficacia delle terapie di combinazione, esempio SGLT2i + MRA [22]. Dall'altra parte l'approccio consiste nel testare l'efficacia di ulteriori farmaci con meccanismi d'azione diversi. Un esempio promettente è rappresentato dall'agonista recettoriale del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1, noti come GLP1-RA) semaglutide.

La semaglutide: come protegge il rene

Gli effetti nefroprotettivi della semaglutide quali la riduzione dell'albuminuria nel tempo e la riduzione della velocità di declino dell'eGFR, soprattutto nei pazienti con funzione renale più compromessa, sono determinati da effetti indiretti, associati al meccanismo d'azione del farmaco ed effetti diretti, mediati da recettori dei GLP-1 presenti a livello renale [23].

I meccanismi indiretti responsabili dell'effetto nefroprotettivo dei GLP-1RA sono essenzialmente la riduzione della glicemia, la riduzione significativa del peso corporeo, il miglior controllo della lipidemia e della pressione arteriosa. I GLP-1RA, infatti, riducono efficacemente i livelli di glucosio nel sangue attraverso vari meccanismi, tra cui la stimolazione della secrezione di insulina glucosio-dipendente e la riduzione della secrezione di glucagone. La loro efficacia ipoglicemizzante è stata dimostrata anche in confronto ad insulina Glargine in studi condotti in pazienti con scarso controllo

glicemico [24]. La riduzione di HbA1c indotta dalla classe è compresa tra 0,7% (albiglutide 50 mg/die) e 1,8% (semaglutide 1 mg/settimana), dati sostanzialmente migliorativi rispetto allo standard-of-care [25]. Un miglior controllo glicemico è considerato meccanismo indiretto in quanto riduce l'iperfiltrazione glomerulare, le complicanze microvascolari e lo stato pro-infiammatorio fortemente associati al diabete [26, 27]. Inoltre, uno stato di euglicemia permette di ridurre i livelli sierici di prodotti avanzati della glicazione (AGEs) e di prodotti proteici avanzati dell'ossidazione (AOPPs) tipicamente associati all'iperglicemia e determinanti danno renale. Per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo, la semaglutide in particolare è il GLP1-RA a maggior impatto sull'obesità e sull'insulino-resistenza. Entrambi questi fattori hanno un peso nell'accelerare il danno renale. È stato infatti dimostrato che gli individui con un elevato livello di tessuto adiposo ectopico, un fattore associato all'insulino-resistenza, sono a maggior rischio di aterosclerosi, ipertensione e CKD, anche aggiustando per fattori confondenti come BMI o il tessuto adiposo viscerale. Nello studio SELECT, che ha arruolato pazienti con pregressa malattia CV e obesità ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), ma senza diabete, la semaglutide ha dimostrato, con un dosaggio monosettimanale di 2,4 mg per via sottocutanea, titolata entro 4 settimane, di ridurre di circa il 20% il rischio di morte da cause CV, infarto e stroke. Questo effetto maggiore della semaglutide era fortemente associato alla riduzione del peso corporeo, con un calo del peso del 9,4% con la semaglutide rispetto allo 0,9% del gruppo placebo. L'obesità, che è un fenomeno epidemiologico in aumento a livello globale, con un incremento nella prevalenza tra il 1990 e il 2022 nel 70%-80% dei Paesi [28]. Oltre ai fattori precedentemente descritti, l'obesità ha un ruolo diretto nel causare danno renale [29]. Una meta-analisi recente, che ha incluso studi prognostici di popolazione generale, ha mostrato come lo stato di obesità sia associato ad un aumento del 28% e del 51%, del rischio di sviluppare una riduzione del eGFR ad una comparsa di albuminuria. I dati relativi ai pazienti diabetici sono ugualmente rappresentativi. Lo studio osservazionale PRECARE2 ha arruolato pazienti affetti da diabete tipo 2 trattati con l'SGLT2i dapagliflozin, da solo oppure in combinazione con la semaglutide [30]. I dati sono stati poi raccolti alla visita basale e a distanza di 6 mesi. È intrigante che lo studio abbia mostrato come il raggiungimento di una emoglobina glicata $< 6,5\%$ era raggiunta nel 23% circa dei pazienti trattati con dapagliflozin e nel 52% dei casi in coloro trattati con la combinazione dapagliflozin + semaglutide. L'aspetto ancora più interessante è che il raggiungimento di questo target dipendeva, essenzialmente e anche statisticamente, dal peso corporeo di partenza ($p = 0,01$) e dal livello di funzione renale ($p < 0,001$). La terapia di combinazione era associata ad una maggiore riduzione del BMI (-1.7 kg/m^2) rispetto al trattamento con dapa (-0.6 kg/m^2). Questi dati suggeriscono che la riduzione del peso corporeo possa essere un, se non il principale, meccanismo di nefroprotezione. Tali studi sono supportati dalle evidenze provenienti dalla chirurgia bariatrica. In pazienti sottoposti a chirurgia dell'obesità, la riduzione dell'iperfiltrazione secondaria alla chirurgia nei giovani adulti diabetici mima l'effetto terapeutico di vecchi e nuovi approcci farmacologici [31, 32]. I dati concernenti l'effetto della chirurgia bariatrica sulle concentrazioni plasmatiche di GLP-1, inoltre, sono univoci e indicano un aumento significativo di questa incretina [33–38].

In fase post-prandiale, l'iperlipemia, soprattutto a carico delle lipoproteine intermedie e a densità molto bassa ricche in trigliceridi, induce stress ossidativo e uno stato pro-infiammatorio, con conseguente disfunzione endoteliale [39]. Il miglioramento della lipemia postprandiale è secondario all'effetto inibitorio degli GLP-1RA sulla sintesi intestinale di apolipoproteina B48 ed è stato osservato anche in pazienti all'esordio di diabete. In particolare, semaglutide riduce in fase postprandiale i trigliceridi del 41%, le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) del 43% e l'ApoB48 del 50%: questo effetto sembra, almeno in parte, mediato dal ridotto svuotamento gastrico [40].

Un meccanismo indiretto essenziale per la nefroprotezione associata ai GLP1-RA è il miglior controllo della pressione arteriosa. I GLP-1RA sono in grado di ridurre la pressione arteriosa tramite vari meccanismi: il rilassamento delle cellule muscolari lisce secondario ad un aumento delle

concentrazioni di guanosinmonofosfato ciclico (cGMP); l'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali; l'effetto natriuretico diretto [41]. Nell'uomo, i GLP-1RA sono in grado di ridurre i valori pressori: nello studio (SUSTAIN-6) la semaglutide, alla posologia di 1 mg/settimana, determinava una riduzione della PA sistolica di 2,6 mm Hg già nelle prime settimane di trattamento. Anche semaglutide orale, 3 mg al giorno, induceva riduzioni significative ed equiparabili della PA sistolica e diastolica [42]. Gli effetti diretti sul rene dei GLP1-RA sono dovuti al legame con il proprio recettore, localizzato nelle cellule del tubulo contorto prossimale e nelle cellule muscolari lisce vascolari delle arteriole afferenti, delle arterie interlobulari e arcuate [43]. Il legame della semaglutide al suo recettore induce una maggiore espressione intracellulare del secondo messaggero cAMP, responsabile dell'attivazione della proteinchinasi A (PKA). L'attivazione di questa via è responsabile degli effetti nefroprotettivi diretti a livello locale ascrivibili ai seguenti effetti a livello renale che sono essenzialmente 3: l'effetto natriuretico, quello antiossidante e quello antiinfiammatorio. L'inibizione dello scambiatore sodio/idrogeno NH_3 , localizzato a livello dell'orletto a spazzola del tubulo contorto prossimale, in seguito a fosforilazione da parte di cAMP/PKA favorisce un minor riassorbimento di sodio in questo segmento del nefrone [44]. Questo, a sua volta, causa un maggiore flusso di NaCl a livello distale e l'innescò del feedback tubulo glomerulare con vasocostrizione a livello dell'arteriola afferente e diminuzione del rilascio di renina locale con riduzione dei valori di Angiotensina II [45]. Ciò porterebbe a un miglior controllo della pressione e a una riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare. Le proprietà antiossidanti degli GLP1-RA sono riconducibili in prima istanza all'inibizione della NAD(P)H ossidasi, una delle principali fonti di anione superossido, da parte della via cAMP-PKA. Ciò esita nella riduzione di stress ossidativo, che è strettamente associato all'insorgenza e alla progressione del danno renale nei pazienti diabetici. Studi condotti su modelli murini hanno evidenziato come, a parità di livelli di iperglicemia, i topi knockout per i recettori GLP-1 presentavano a livello renale una maggiore attività di NAD(P)H ossidasi e livelli più alti di anione superossido, rispetto a quelli wild-type. È già noto come lo stress ossidativo porti a una maggiore espressione di citochine fibrogeniche, come il TGF- β , il Connective Tissue Growth Factor (CTGF) e la trombospondina-1(TSP-1) [46]. Un altro importante effetto è quello della riduzione di NO a livello glomerulare, l'aumento dei livelli di eNOS glomerulare, con miglioramento dell'emodinamica glomerulare e la riduzione netta dello stress ossidativo. L'attivazione del recettore dei GLP-1 è in grado di ridurre l'espressione genica dei RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) con conseguente riduzione di produzione di ROS e di MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) in risposta a elevate concentrazioni dei prodotti avanzati della glicazione (AGEs) [47]. Per quanto concerne, invece, gli effetti antinfiammatori della semaglutide, essi sono stati riportati in diversi studi ma non sono ancora del tutto completamente chiariti. In aggiunta al contributo offerto alla riduzione dello stress ossidativo, fondamentale è la downregulation di diversi pathways pro-infiammatori a livello renale tra cui: PKA/STAT 3, PI3K/PKB e soprattutto MAPK/NFkB [46]. La down-regulation di NFkB, insieme all'aumento di eNOS, inibisce l'espressione di TNF- α a livello podocitario. Inoltre, i GLP-1R risultano espressi a livello del sistema immunitario ed emopoietico. Sembrano influenzare l'attività immunoregolatoria, all'interno delle linee mieloidi e delle T-cells midollari, e la flogosi tissutale da parte del sistema reticolo-endoteliale. Ciò a livello renale si traduce in un'inibizione dell'attività macrofagica tissutale e riduzione dell'infiltrazione di cellule infiammatorie per riduzione della produzione di citochine, molecole di adesione (ICAM-1), fattori profibrotici (TGF- β) e di TNF- α anche a livello podocitario. In alcuni studi è stata dimostrata la significativa riduzione dell'accumulo di monociti, macrofagi, cellule dendritiche e T-cell CD4 e CD8 positive a livello renale con tutti gli analoghi del GLP-1. La ridotta espressione di mRNA di marker di danno tubulare Kim1 ed Lcn2 nel trattamento con semaglutide dimostra la riduzione del danno a livello tubulare. Le Figure 1 e 2 schematizzano i meccanismi nefroprotettivi diretti e indiretti, rispettivamente, dei GLP1-RA.

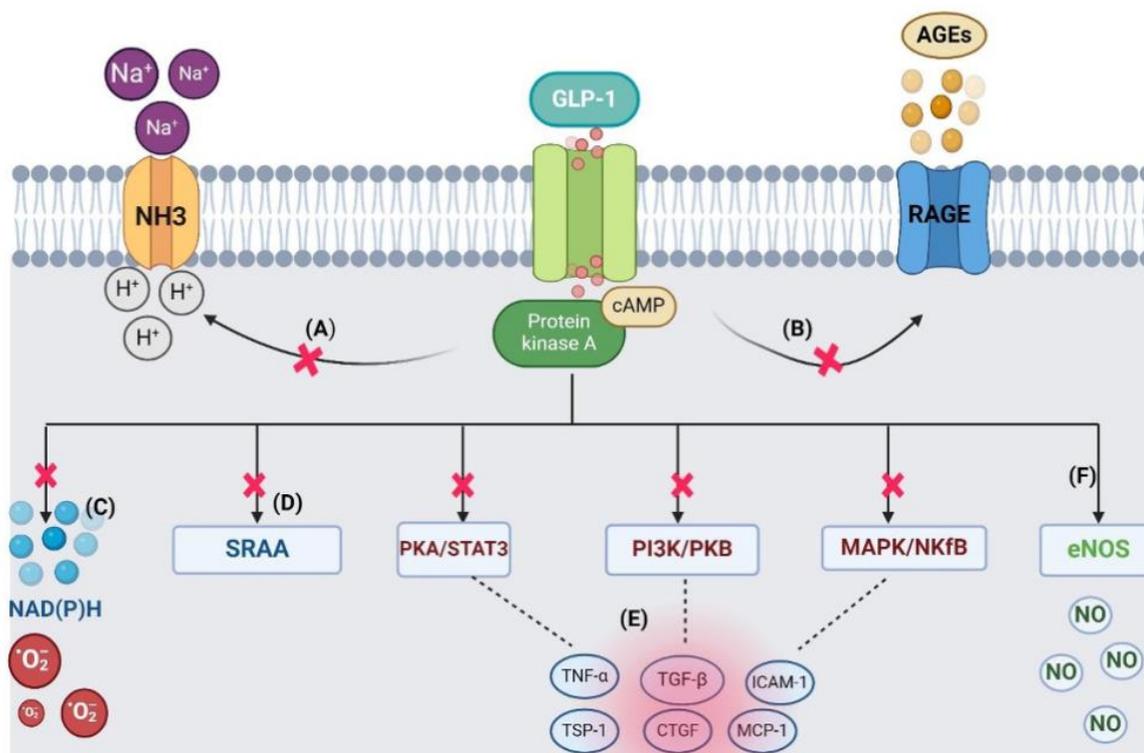


Figura 1. Meccanismi di azione diretti dei GLP1-RA. Il legame dell'analogo del GLP-1 al recettore provoca, mediante l'attivazione del signaling di cAMP/PKA: (A) inibizione, tramite fosforilazione, dell'attività dello scambiatore NH3 riducendo il riassorbimento di Na a livello del TP ed aumentando il flusso di NaCl a livello del tubulo distale con conseguente innesco del feedback tubulo glomerulare; (B) downregulation dell'espressione dei RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) con conseguente riduzione di produzione di ROS e di MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) in risposta ad elevate concentrazioni dei prodotti avanzati della glicazione (AGEs); (C) downregulation dell'espressione della NAD(P)H ossidasi, una delle principali fonti di anione superossido; (D) inibizione dell'attivazione del SRAA con importanti risvolti sull'emodinamica glomerulare; (E) blocco dei pathways pro-infiammatori PKA/STAT3, PI3K/PKB e MAPK/NFkB responsabili del rilascio dei mediatori dell'infiammazione; (F) upregulation di eNOS incrementando il rilascio di NO a livello locale, responsabile dei noti effetti vasodilatatori.

Efficacia della semaglutide nei pazienti con malattia renale cronica

Nonostante sia stato implementato e sviluppato come farmaco antidiabetico, la semaglutide ha dimostrato di conferire una protezione dal rischio di eventi CV e renale (in particolare sull'albuminuria) nel lungo termine e in setting diversi di pazienti. Questo, seppure non siano ancora disponibili i risultati di trials dimensionati specificamente su un endpoint renale con GLP1-RA. Il trial SUSTAIN-6 ha arruolato una popolazione di 3297 pazienti affetti da diabete tipo 2 in terapia ipoglicemizzante con lo standard-of-care (non più di 2 farmaci antidiabetici orali, con o senza terapia insulinica), selezionati per elevato profilo di rischio cardiovascolare secondario a comorbidità cardiovascolare accertata o a CKD o a entrambe le condizioni; emergeva la non inferiorità di semaglutide in mono somministrazione sottocutanea settimanale rispetto al placebo su outcomes quali morte CV (hazard ratio, HR 0,74; 95% CI 0,58-0,95; $p < 0,001$ per la non inferiorità), infarto acuto del miocardio non fatale (HR 0,74; 95% CI, 0,51-1,08; $p = 0,12$), stroke non fatale (HR, 0,61; 95% CI, 0,38-0,99; $p = 0,04$) con un tasso ridotto di incidenza o peggioramento di danno renale associato a trattamento con semaglutide rispetto al placebo.

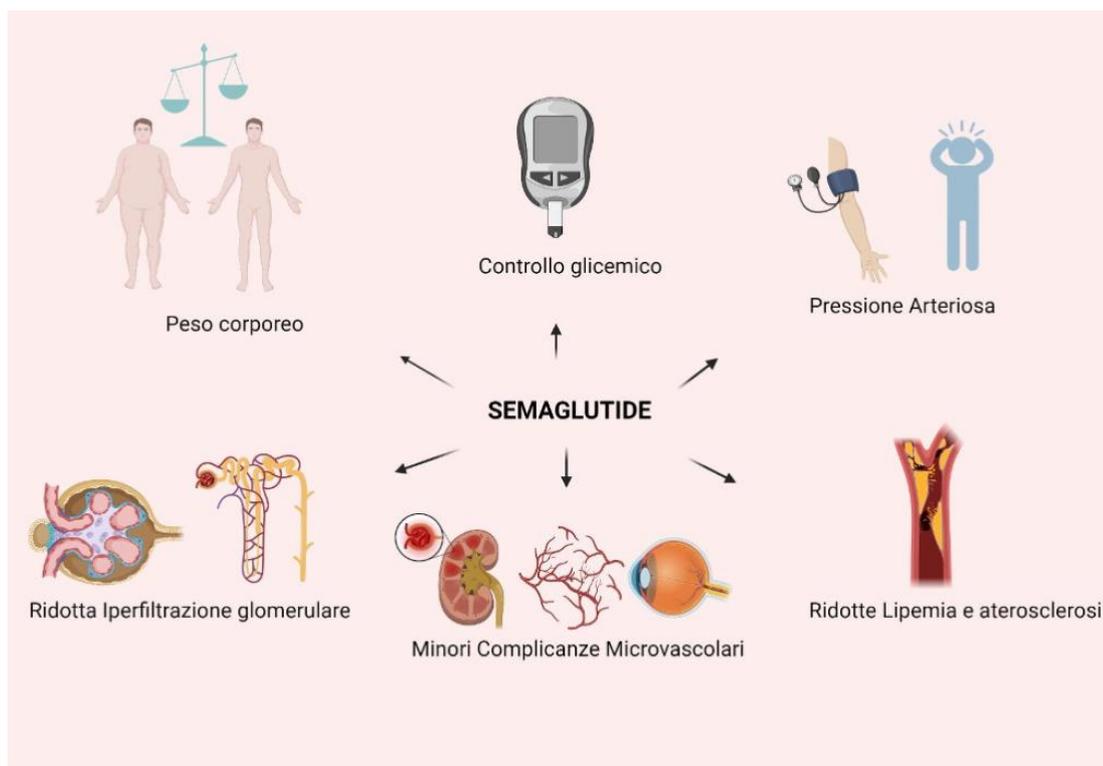


Figura 2. Meccanismi di azione indiretti dei GLP1-RA. Parte dell'effetto della semaglutide sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori è associato alla riduzione del peso corporeo, un migliorato controllo glicemico e della pressione arteriosa. Un ruolo essenziale è inoltre determinato dalla riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare, della lipemia e del rischio aterosclerotico e di complicanze microvascolari.

Gli stessi risultati di non-inferiorità sono stati poi estesi alla semaglutide in formulazione orale, a somministrazione giornaliera, con il trial PIONEER-6 condotto su una popolazione di 3183 pazienti diabetici di tipo 2, dalle caratteristiche assimilabili alla popolazione in studio durante SUSTAIN-6. Ulteriori evidenze positive sono emerse dal programma clinico di valutazione dell'impatto di semaglutide sull'obesità (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity, STEP). Negli studi STEP 1 e 3 sono stati arruolati pazienti sovrappeso o obesi, con un eGFR ≥ 15 ml/min, randomizzati a semaglutide 2,4 mg o placebo, includendo complessivamente 2572 pazienti. Lo STEP 2 ha arruolato 1210 pazienti con BMI ≥ 27 kg/m² e diabete tipo 2 e eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², che sono stati randomizzati 1:1:1 a semaglutide 2,4 mg, 1,0 mg o placebo. Il coprimario outcome dei tre studi era la variazione percentuale del peso corporeo rispetto al basale. La variazione dell'escrezione urinaria di albumina (misurata come UACR) e dello stadio di UACR (nel solo STEP 2) e la variazione dell'eGFR (negli STEP 1-3) sono stati valutati come analisi post-hoc. Il programma STEP ha condotto all'evidenza che l'alto dosaggio della semaglutide comportava una significativa variazione percentuale del peso corporeo rispetto al basale. Inoltre, nello STEP-2, a 68 settimane dall'inizio del trattamento l'UACR si è ridotta del 14,8% e del 20,6% nei pazienti trattati rispettivamente con semaglutide 1,0 mg e 2,4 mg, mentre aumentava del 18,3% nel gruppo placebo (semaglutide 1,0 mg vs placebo: -28,0%, $p < 0,0001$; semaglutide 2,4 mg vs placebo -32,9%, $p = 0,003$) [48]. L'effetto di semaglutide sull'UACR era indipendente da BMI, HbA1c, eGFR e uso di RASi o SGLT2i. Lo stadio di albuminuria migliorava in una più alta percentuale di pazienti trattati con semaglutide 1,0 mg e 2,4 mg rispetto al placebo ($p = 0,0004$ e $p = 0,0014$, rispettivamente). Nell'analisi di 3379 pazienti arruolati nei tre trial (esclusi quelli del braccio sema 1,0 mg dello STEP-2), con un eGFR normale (solo il 2,5% aveva eGFR < 60 ml/min/1,73m²), non è stata riscontrata differenza significativa in termini di variazione dell'eGFR tra semaglutide e placebo ($p = 0,2351$). Complessivamente, questi dati mostrano che, in soggetti sovrappeso e con diabete tipo 2, la dose di semaglutide di 2,4 mg ha

maggiore effetto sul calo ponderale e sulla riduzione dell'UACR. Inoltre, per la prima volta viene valutato l'effetto renale della molecola in pazienti già trattati con SGLT2i, dimostrando che anche in questi pazienti semaglutide migliora l'UACR, rafforzando quindi l'idea di un uso combinato in pazienti albuminurici. In linea con la classe farmacologica, la semaglutide presenta un profilo complessivo di rischio/beneficio favorevole, annoverando tra i più comuni eventi avversi disturbi gastro-intestinali transitori e di entità lieve-moderata (dispepsia, nausea e vomito da comuni a molto comuni, con incidenza fino al 19%) e un rischio incrementato di coledoliti (comune). Diversi altri eventi avversi attribuiti nel corso degli anni a semaglutide sono stati ad oggi smentiti, altri — di entità clinica maggiore — sono stati ridimensionati nelle stime di incidenza e risultano meno comuni; tra questi si includono la pancreatite acuta (0,4%) e la retinopatia, riscontrata con maggiore frequenza nei pazienti anziani e con diabete mellito di lungo corso. La capacità di prevenzione e la possibile reversibilità in termini di retinopatia e neuropatia dimostrate sui roditori in fase preclinica, infatti, non hanno incontrato piena corrispondenza negli studi di fase 2 e di fase 3 condotti ad oggi. Di converso, le evidenze derivanti da analisi post hoc dei sopra menzionati SUSTAIN-6, PIONEER-6 e STEP-2, seppure indirette, sembrano confermare un importante impatto sull'outcome renale in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e coesistente CKD. Più in particolare, è stato evidenziato come l'azione nefroprotettiva di semaglutide attraverso l'attivazione di pathways antinfiammatori, antiossidanti e proattivi sull'endotelio vascolare possa tradursi in una significativa riduzione dell'albuminuria. Nonostante la presenza di suggestioni di nefroprotezione, mirata nello specifico ad endpoint surrogati come la caduta del eGFR, studi disegnati specificamente su end-point renali maggiori mancano [49]. Per rispondere più specificamente alla domanda se la semaglutide ha efficacia nel ridurre la progressione del danno renale nel tempo e la mortalità renale e cardiovascolare, nel 2019 è stato avviato lo studio FLOW, un trial clinico multicentrico, randomizzato controllato in doppio cieco. L'obiettivo è stato quello di valutare la superiorità, rispetto al placebo (massima dose tollerata di RAASi), della semaglutide in mono-somministrazione settimanale sottocutanea al dosaggio di 1 mg. L'endpoint primario composito dello studio era rappresentato da 5 componenti: persistente riduzione di eGFR $\geq 50\%$, persistente riduzione di eGFR < 15 ml/min/1,73m², avvio del trattamento dialitico/trapianto, decesso per causa renale e decesso per causa CV. Sono stati inclusi nello studio 3533 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e CKD (quest'ultima definita dalla presenza di eGFR compreso tra 50 e 75 ml/min/1,73m², associato ad una UACR > 300 e < 5000 mg/g oppure da eGFR compreso tra 25 e 50 ml/min/1,73m², associato a una UACR > 100 e < 5000 mg/g). Il trial è stato precocemente interrotto per dimostrata efficacia della semaglutide: infatti il gruppo in trattamento con il farmaco aveva un rischio inferiore del 24% per l'endpoint composito primario, rispetto al gruppo placebo. Inoltre, la superiorità della semaglutide è stata confermata anche per gli endpoint secondari (tasso di variazione annuale di eGFR, MACE e morte per tutte le cause) [50]. I risultati di questo studio sono estremamente promettenti e insieme alle ricerche sull'argomento consentiranno di espandere l'utilizzo della semaglutide per garantire una prognosi sempre migliore ai pazienti con CKD.

BIBLIOGRAFIA

1. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96:1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>.
2. Meike Ying, Xue Shao, Hongli Qin, Pei Yin, Yushi Lin, Jie Wu, Jingjing Ren, Yang Zheng; Disease Burden and Epidemiological Trends of Chronic Kidney Disease at the Global, Regional, National Levels from 1990 to 2019. *Nephron* 2023; <https://doi.org/10.1159/000534071>.
3. Daniela Paola Roggeri¹, Alessandro Roggeri^{1*}, Diego Brancaccio², Sandro Mazzaferro³, Piergiorgio Messa⁴, Ernesto Paoletti⁵, Alessandro Possidoni⁶, Anna Maria Costanzo⁶, Umberto di Luzio Paparatti⁶, Mario Cozzolino⁷ and On behalf of the FARO-2 Study Group. End-stage Renal Disease Costs for Patients New to Hemodialysis in Italy: The FARO-2 Study. *British Journal of Medicine and Medical Research* 12(5):1-9. 2016 Jan. <https://doi.org/10.9734/bjmmr/2016/22222>.
4. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev Cardiovasc Med.* 2019 Dec 30;20(4):209-220. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2019.04.548>.
5. Murakami T, Iwamoto T, Yasuda G, Taniguchi M, Fujiwara A, Hirawa N, Umemura S. Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Aug;20(4):603-610. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1191-2>.
6. Roberto Minutolo, Francis B Gabbai, Michele Provenzano, Paolo Chiodini, Silvio Borrelli, Carlo Garofalo, Ferdinando C Sasso, Domenico Santoro, Vincenzo Bellizzi, Giuseppe Conte, Luca De Nicola. Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue 11, November 2018. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy032>.
7. Sergei I. Petrykiv, Dick de Zeeuw, Frederik Persson et al. Variability in response to albuminuria-lowering drugs: true or random? *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jun;83(6):1197-1204. <https://doi.org/10.1111/bcp.13217>.
8. Gaetano Santulli, Fahimeh Varzideh, Imma Forzano, Scott Wilson, et al. Functional and Clinical Importance of SGLT2-inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart. *Hypertension*, Volume 80, Issue 9, September 2023. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.20598>.
9. Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J.F.E., McMurray, J.J.V., Lindberg, M.; Rossing, P. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
10. EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Engl. J. Med.* 2023, 388, 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
11. Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H.J.L., Charytan, D.M. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
12. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
13. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24): 2252-2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
14. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, McGill JB, Rosas SE, Joseph A, Gebel M, Roberts L, Scheerer MF, Bakris GL, Agarwal R; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):2991-2998. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>.
15. Jennifer B Green, Amy K Mottl, George Bakris, Hidjo J L Heerspink, Johannes F E Mann, Janet B McGill, Masaomi Nangaku, Peter Rossing, Charlie Scott, Alain Gay, Rajiv Agarwal. Design of the COMBINATIO effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE), *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 38, Issue 4, April 2023, Pages 894–903, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac198>.
16. Barrera-Chimal, J., Jaisser, F., Anders, H.J. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease. *J. Pharmacol.* 2022, 179, 3152–3164. <https://doi.org/10.1111/bph.15734>.
17. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Aug;9(8):459-69. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.110>.
18. Anguiano, L., Riera, M., Pascual, J., Soler, M.J. Endothelin Blockade in Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 1171-1192. <https://doi.org/10.3390/jcm4061171>.

19. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Kohan D, Makino H, McMurray JJV, Melnick JZ, Miller MG, Pergola PE, Perkovic V, Tobe S, Yi T, Wigderson M, de Zeeuw D; SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. 2019 May 11;393(10184):1937-1947. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30772-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30772-X).
20. Provenzano M, Maritati F, Abenavoli C, Bini C, Corradetti V, La Manna G, Comai G. Precision Nephrology in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5719. <https://doi.org/10.3390/ijms23105719>.
21. Personalized Drug Response: Implementation and Evaluation in CKD. <https://doi.org/10.3030/101095146>.
22. Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, De Nicola L, Gorris JL, Heerspink HJL; ROTATE-3 study group; ROTATE-3 study group members. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug;33(8):1569-1580. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022020207>.
23. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Rasmussen S, Bain SC. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023 Apr;103(4):772-781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>.
24. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, Ren ZF, Gan YZ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12200>.
25. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. 2017; 136(9): 849-70. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028136>.
26. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). 1998;352(9131):837-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6).
28. CD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. 2024 Feb 29;S0140-6736(23)02750-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
29. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1224-1235. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.013>.
30. Maria Elena Lunati, Vincenzo Cimino, Davide Bernasconi, Alessandra Gandolfi, Paola Silvia Morpurgo et al. Type 2 diabetes mellitus pharmacological remission with dapagliflozin plus oral semaglutide. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.107040>.
31. Li K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163907>.
32. Bjornstad P, Hughan K, Kelsey MM, Shah AS, Lynch J, Nehus E, et al. Effect of Surgical Versus Medical Therapy on Diabetic Kidney Disease Over 5 Years in Severely Obese Adolescents With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-0708>.
33. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *AmSurg*70:1-4,2004.
34. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243:108-114,2006. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000183349.16877.84>.
35. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 244:741-749,2006. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000224726.61448.1b>.
36. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*93:2479-2485,2008. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2851>.
37. Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1

- month after Roux-en-Ygastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1709–1716, 2007. <https://doi.org/10.2337/dc06-1549>.
38. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* 16:298–305, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3003-0>.
 39. Bao-Ngoc Nguyen, Le Nguyen, Shweta Mital, Shawn Bugden, Hai V. Nguyen. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. <https://doi.org/10.1111/dom.15009>.
 40. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide Reduces Postprandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310990>.
 41. Mikhail N. Cardiovascular Effects of Liraglutide. *Curr Hypertens Rev.* 2019; 15(1): 64-9.
 42. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 841-51.
 43. Pyke, C.; Heller, R.S.; Kirk, R.K.; Ørskov, C.; Reedtz-Runge, S.; Kastrup, P.; Hvelplund, A.; Bardram, L.; Calatayud, D.; Knudsen, L.B. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014, 155, 1280–1290
 44. Gutzwiller, J.P.; Tschopp, S.; Bock, A.; Drewe, J.; Beglinger, C.; Sieber, C.C. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3055–3061
 45. Roscioni, S.S.; Heerspink, H.J.; de Zeeuw, D.; The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014, 10, 77-87. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.251>.
 46. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 579-89. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.427>.
 47. Yuji Ishibashi, Yuri Nishino, Takanori Matsui, Masayoshi Takeuchi, Sho-ichi Yamagishi. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.010>
 48. Heerspink HJL, Apperloo et al. Effects of Semaglutide on Albuminuria and Kidney Function in People With Overweight or Obesity With or Without Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis From the STEP 1, 2, and 3 Trials. *Diabetes Care* 2023;46(4):1–10. <https://doi.org/doi.org/10.2337/dc22-1889>.
 49. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
 50. Novo Nordisk will stop the once-weekly injectable semaglutide kidney outcomes trial, FLOW, based on interim analysis. News release. Novo Nordisk. October 10, 2023. Accessed March 5, 2024. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166327>.