

## Malattia renale cronica e inibitori SGLT2: esperienza monocentrica

### Articoli originali

**Federica Spaltini<sup>1</sup>, Elvira Mancini<sup>1</sup>, Patrizia Vio<sup>1</sup>, Maria Carmela Vella<sup>1</sup>, Loredana Funaro<sup>1</sup>,  
Francesca Bonvegna<sup>1</sup>, Francesco Laurendi<sup>1</sup>, Pantaleo Ametrano<sup>1</sup>, Maurizio Borzumati<sup>1</sup>**

1 SOC Nefrologia e dialisi, Ospedale Castelli, Verbania



Federica Spaltini

#### Corrispondenza a:

Federica Spaltini  
UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Castelli di Verbania,  
Via Fiume 18, 28922, Italia  
Tel: 0323-541265  
E-mail: federica.spaltini@aslvc.it

#### ABSTRACT

L'insufficienza renale cronica e la malattia renale cronica sono condizioni patologiche comuni, spesso sotto-diagnosticate, e fattori di rischio maggiore per complicanze cardiovascolari, insufficienza renale cronica terminale e morte prematura.

Vi è una crescente necessità e interesse nel mondo scientifico a implementare le possibilità terapeutiche farmacologiche per rallentare la progressione della malattia renale cronica.

Negli ultimi decenni i principali farmaci utilizzati sono stati gli inibitori dell'enzima ACE e gli inibitori del recettore dell'angiotensina.

Più recentemente è stata sviluppata una nuova classe di farmaci: gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio 2.

Presentiamo uno studio monocentrico osservazionale finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di Dapaglifozin nella popolazione nefropatica. Lo studio è stato avviato a febbraio 2023 e concluso a giugno 2024.

All'avvio dello studio abbiamo effettuato esami ematobiochimici seriati, un'urinocoltura di controllo al primo mese e successivamente in caso di comparsa di sintomi disurici.

Abbiamo arruolato 21 pazienti diabetici e 7 pazienti non diabetici, tutti già in terapia con ACE- I o sartano alla massima dose tollerata.

**PAROLE CHIAVE:** insufficienza renale cronica, progressione, inibitori SGLT2

## Introduzione

L'insufficienza renale cronica (IRC) è definita secondo i seguenti criteri presenti per almeno 3 mesi: un filtrato glomerulare stimato (eGFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  o marker di danno renale quali albuminuria ( $>$  o pari a  $30 \text{ mg/24 ore}$ , urine albumine-to-creatinine ratio (UACR)  $>$  o pari a  $30 \text{ mg/g}$ ), anomalie al sedimento urinario, alterazioni tubulari renali o anomalie patologiche strutturali [1, 2].

L'insufficienza renale cronica e la malattia renale cronica sono condizioni patologiche comuni, spesso sotto-diagnosticate, e fattori di rischio maggiore per complicanze cardiovascolari (CV), insufficienza renale cronica terminale (ESKD) e morte prematura [1, 2].

Vi è una crescente necessità e interesse nel mondo scientifico a implementare le possibilità terapeutiche farmacologiche per rallentare la progressione della malattia renale cronica riducendo quindi il rischio di evoluzione in ESKD e il rischio CV.

Negli ultimi decenni i principali farmaci utilizzati sono stati gli inibitori dell'enzima ACE (ACE-I) e gli inibitori del recettore dell'angiotensina (ARBs) [2].

Più recentemente è stata sviluppata una nuova classe di farmaci: gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio 2 (SGLT2) espresso prevalentemente a livello del tubulo contorto prossimale.

Questi farmaci sono stati inizialmente pensati e sviluppati per la popolazione diabetica. Larghi studi randomizzati ne hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia anche per i pazienti nefropatici e cardiopatici riducendo il rischio di eventi cardiovascolari e il rischio di evoluzione della malattia renale in rallentamento della progressione della stessa e riduzione della proteinuria [3, 4, 14].

I primi studi scientifici pubblicati per questa categoria di farmaci non avevano come target la popolazione nefropatica, pertanto solo una piccola percentuale dei pazienti arruolati presentava un eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  [3, 4].

Successivamente sono stati effettuati e pubblicati studi scientifici che hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di questa classe di farmaci per la popolazione nefropatica e diabetica (CREDESCENCE) e la popolazione nefropatica non diabetica (DAPA-CKD) [5, 13, 14].

## Meccanismi della progressione della malattia renale cronica

I meccanismi sottostanti la progressione della malattia renale cronica sono molteplici, ma si possono riassumere in tre pathway: emodinamici, metabolici e infiammatori o fibrotici [6].

L'iperfiltrazione glomerulare determina ipertensione glomerulare, proliferazione delle cellule glomerulari e mesangiali, danno dei podociti, deposito di matrice extracellulare e infiltrazione di cellule infiammatorie e macrofagi [7].

In aggiunta, la perdita di nefroni comporta un'iperfiltrazione compensatoria dei nefroni residui. Tutto questo partecipa all'evoluzione verso la glomerulosclerosi, fibrosi tubulointerstiziale e quindi ulteriore declino della funzione renale e del filtrato glomerulare [7].

Il fisiologico declino dell'eGFR associato all'invecchiamento è circa  $0,8 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{anno}$ .

Nella popolazione nefropatica il declino dell'eGFR annuo varia da  $1$  a  $5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{annuo}$ .

Una riduzione dell'eGFR  $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{annuo}$  si definisce come una rapida progressione della malattia renale cronica [1].

Il grado di progressione della malattia renale cronica dipende da molteplici fattori di rischio: età, sesso, razza, presenza di albuminuria/proteinuria, nefropatia di base, obesità, tabagismo, uso di

farmaci nefrotossici (es. anti-infiammatori non steroidei, FANS), pregressi eventi di insufficienza renale acuta, ma soprattutto ipertensione arteriosa non controllata, diabete mellito scompensato, cardiopatia [1].

### **Diabete mellito e malattia renale cronica**

La principale causa di malattia renale cronica è il diabete mellito.

Uno dei meccanismi iniziali e principali alla base dello sviluppo di malattia renale cronica nel paziente diabetico è l'iperfiltrazione glomerulare indotta dall'iperglicemia [8].

Il diabete induce ipertrofia renale anche per ipertrofia tubulare prossimale con aumentata espressione del trasportatore SGLT2. Si assiste quindi a un aumentato riassorbimento di glucosio e sodio nel tubulo contorto prossimale con conseguente riduzione della "delivery distale" di sodio alla macula densa [8].

Questo comporta l'attivazione del feedback tubulo-glomerulare, quindi del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che determina vasodilatazione dell'arteriola afferente con ipertensione e iperfiltrazione glomerulare. Queste ultime determinano uno stress fisico, noto come barotrauma, e contestuale aumentato metabolismo e consumo di ossigeno da parte delle cellule glomerulari e tubulari con conseguente ipertrofia cellulare e stimolo infiammatorio e pro-fibrotico [14].

Inoltre l'upregulation del sistema RAAS e l'aumentata espressione dell'angiotensina II determina vasocostrizione dell'arteriola efferente con ulteriore incremento dell'ipertensione e iperfiltrazione glomerulare [8].

A questi meccanismi emodinamici si associano meccanismi infiammatori e profibrotici indotti da metaboliti del glucosio (AGEs) e cascata citochinica.

Il modello istologico della nefropatia diabetica è infatti caratterizzato da un iniziale ispessimento della membrana basale glomerulare, seguito poi da espansione mesangiale, esteso danno podocitario con perdita dei podociti, massiccio deposito di matrice extracellulare e ipertrofia tubulare, risultando quindi in glomerulosclerosi con estesa fibrosi tubulo-interstiziale [9, 10].

### **Ipertensione e malattia renale cronica**

Il danno renale provocato dall'ipertensione arteriosa riconosce diversi meccanismi fisiopatologici tra cui il barotrauma e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che comportano vasocostrizione dell'arteriola efferente e quindi ipertensione e iperfiltrazione glomerulare [11].

La glomerulosclerosi associata a ipertensione si può presentare in due diversi fenotipi: la nefrosclerosi benigna, provocata da un'aterosclerosi ialina aspecifica caratterizzata da una lenta progressione verso la glomerulosclerosi focale ischemica, e la nefroangiosclerosi maligna caratterizzata istologicamente da necrosi fibrinoide, trombosi e glomerulosclerosi ischemica. Quest'ultima comporta una rapida evoluzione della malattia renale cronica fino alla ESKD se non opportunamente trattata [12, 13].

### **Razionale**

Gli inibitori SGLT2 presentano un effetto nefroprotettivo e antiproteinurico principalmente per un meccanismo emodinamico. Questi farmaci riducono il riassorbimento di glucosio, e quindi sodio, a

livello del tubulo contorto prossimale, determinando quindi un incremento della “delivery distale” di sodio. In questo modo viene ripristinato il corretto feedback tubulo glomerulare a cui segue vasocostrizione dell’arteriola afferente e ripristino della pressione glomerulare.

Il ridotto assorbimento tubulare di glucosio determina un minor consumo metabolico e carico di lavoro da parte delle cellule tubulari che pertanto risulteranno meno suscettibili a danni [14].

### **Obiettivi dello studio e popolazione**

Presentiamo uno studio monocentrico osservazionale finalizzato a valutare l’efficacia e la sicurezza di Dapaglifozin nella popolazione nefropatica. Lo studio è stato avviato a febbraio 2023 e concluso a giugno 2024 presso il centro di Nefrologia di Verbania, Ospedale Castelli.

Gli obiettivi dello studio sono:

- osservare l’andamento della funzione renale
- valutare l’effetto antiproteinurico
- valutare la sicurezza del farmaco e relativi eventi avversi
- valutare la tollerabilità del farmaco da parte dei pazienti (tabella 1).

All’avvio dello studio abbiamo effettuato esami ematobiochimici seriatati a cadenza settimanale nel primo mese, quindicinale nel secondo mese, successivamente mensili fino al sesto mese, poi semestrale fino all’anno. Il controllo della proteinuria è avvenuto a cadenza trimestrale fino al sesto mese, poi semestrale. Il protocollo dello studio prevedeva inoltre un’urinocoltura di controllo al primo mese e successivamente in caso di comparsa di sintomi disurici o esame urine suggestivo di infezione delle vie urinarie.

Abbiamo arruolato 21 pazienti diabetici e 7 pazienti non diabetici. In entrambi i gruppi i pazienti erano già in terapia con ACE- inibitore o sartano.

Criteri di esclusione allo studio erano l’assenza di proteinuria significativa, l’avvio di ACE-I o sartano a dosaggio massimo tollerato da meno di 4 settimane, eventi ischemici o cardiovascolari acuti nelle ultime 12 settimane e terapia immunomodulante in atto.

Nel gruppo di pazienti diabetici l’86% erano maschi, il 14% donne; il 71% presentava un’anamnesi patologica remota positiva per ipertensione arteriosa sistemica, il 33% presentava un’anamnesi patologica remota positiva per cardiopatia ischemica cronica.

Di questi pazienti, il 45% era in terapia insulinica, 54% in terapia con ipoglicemizzanti orali, 1% in terapia dietetica.

L’emoglobina glicata media era 7%, la creatinina media basale era 1,63 mg/dl, eGFR medio basale 46,19 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, proteinuria media basale 2,35 gr/24 ore.

Nel gruppo di pazienti non diabetici il 71% era di sesso maschile, il 29% era di sesso femminile; la nefropatia di base era nel 100% dei casi rappresentato da nefroangiosclerosi. Il 57% dei pazienti assumeva ACE- inibitore, il 43% dei pazienti assumeva sartano. L’anamnesi patologica remota era positiva per ipertensione arteriosa sistemica nel 71% dei casi e positiva per cardiopatia ischemica cronica nel 14% dei casi.

Nel gruppo dei pazienti non diabetici la creatinina media basale era 1,24 mg/dl, eGFR medio basale 58,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e la proteinuria media basale era 1,39 gr/24 ore (tabella 2).

Osservare l'andamento della funzione renale
Valutare l'effetto antiproteinurico
Valutare la sicurezza del farmaco e relativi eventi avversi
Valutare la tollerabilità del farmaco da parte dei pazienti

Tabella 1. Obiettivi dello studio.

PAZIENTI DIABETICI	PAZIENTI NON DIABETICI
L'86% era di sesso maschile, il 14% era di sesso femminile.	Il 71% era di sesso maschile, il 29% era di sesso femminile.
Il 71% presentava un'anamnesi patologica remota positiva per ipertensione arteriosa sistemica.	La nefropatia di base era nel 100% dei casi rappresentato da nefroangiosclerosi Il 57% dei pazienti assumeva ACE- inibitore, il 43% dei pazienti assumeva sartano.
Il 33% presentava un'anamnesi patologica remota positiva per cardiopatia ischemica cronica.	L'anamnesi patologica remota era positiva per ipertensione arteriosa sistemica nel 71% dei casi e positiva per cardiopatia ischemica cronica nel 14% dei casi.
L'emoglobina glicata media era 7%, la creatinina media basale era 1,63 mg/dl, eGFR medio basale 46,19 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , proteinuria media basale 2,35 gr/24 ore.	La creatinina media basale era 1,24 mg/dl, eGFR medio basale 58,8 ml/min/1,73m <sup>2</sup> e la proteinuria media basale era 1,39 gr/24 ore.

Tabella 2. Caratteristiche basali dei pazienti inclusi nello studio.

## Risultati e discussione

Nel gruppo dei pazienti diabetici abbiamo perso quattro pazienti al follow-up su scelta degli stessi. Un paziente ha presentato urinocolture persistentemente positive a carica elevata asintomatiche in portatore di nefrostomie e l'infezione delle vie urinarie si associava ad acidosi metabolica severa, motivi per i quali il paziente è stato escluso dallo studio dal terzo mese. Un paziente è stato rimosso dallo studio per ricovero per IRA su IRC in corso colecistite acuta complicata da empiema della colecisti.

Nel gruppo dei pazienti non diabetici nessun paziente è stato perso al follow-up, né ha riportato eventi acuti tali da giustificare la rimozione dallo studio.

Come si osserva nella figura 1, nel gruppo dei pazienti diabetici 6 pazienti hanno concluso il follow-up di 12 mesi. Di questi la creatinina ha presentato delle fluttuazioni nel corso dell'anno di osservazione, risultando tuttavia sostanzialmente stabile rispetto al valore basale al completamento dello studio. I restanti 15 pazienti, seppur non hanno completato il periodo osservazionale di 12 mesi, mostrano un andamento analogo della funzione renale che, quindi, fatta eccezione per fluttuazioni estemporanee, presentano una funzione renale sostanzialmente stabile rispetto ai valori basali.

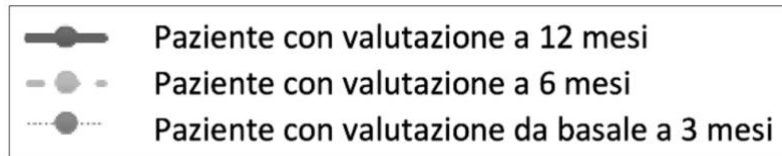
Per quanto riguarda la proteinuria, come mostrato nella figura 2, si osserva un andamento molto più variabile con una netta riduzione della stessa all'avvio del farmaco e una successiva stabilizzazione o proseguo del trend di riduzione quando la compliance farmacologica è soddisfacente. Invece, in caso di assunzione discontinua del farmaco, si osservano importanti fluttuazioni con peggioramento della proteinuria fino ai valori basali o addirittura valori più elevati.

Nel gruppo dei pazienti non diabetici, 4 pazienti hanno concluso il periodo osservazionale di 12 mesi.

Come si evince dalla figura 3, anche in questa categoria di pazienti la funzione renale è risultata sostanzialmente stabile, fatta eccezione per una paziente che tuttavia ha avuto una compliance farmacologica e dietetica non adeguata. Si può, inoltre, mediamente apprezzare come nel gruppo

dei pazienti diabetici un iniziale incremento dei valori sierici di creatinina sia sempre < 30%, come descritto in letteratura.

Il gruppo dei pazienti non diabetici presenta un andamento della proteinuria analogo al gruppo dei pazienti diabetici. Come mostrato nella figura 4, in caso di adeguata compliance farmacologica la proteinuria presenta un trend di miglioramento che si mantiene nel corso di tutto periodo di osservazione.



Legenda figure

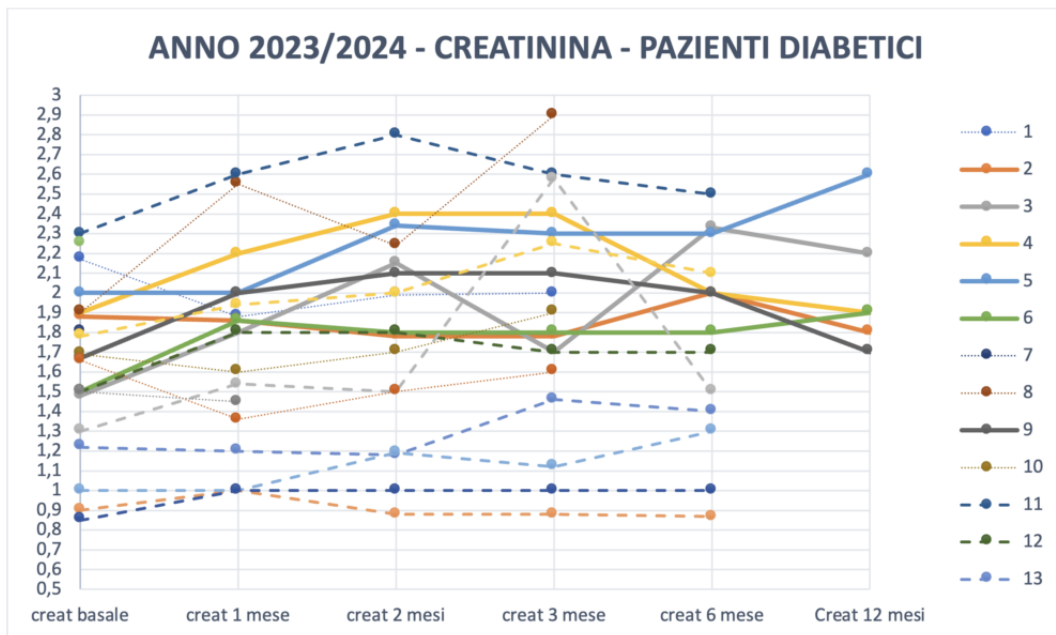


Figura 1. Andamento longitudinale della creatinina nella coorte di pazienti diabetici nel 2023/2024.

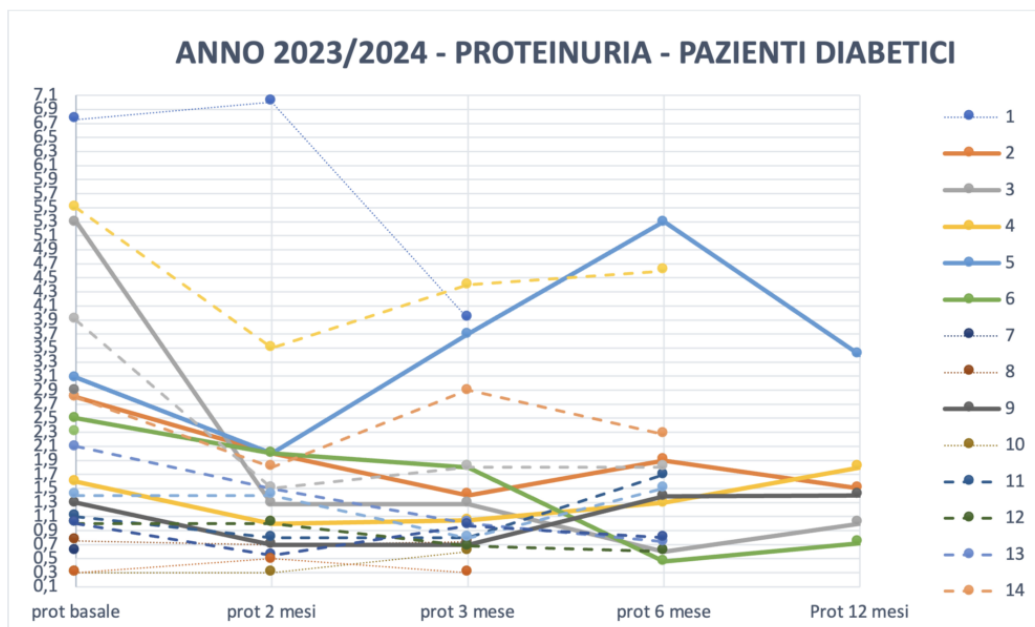


Figura 2. Andamento longitudinale della proteinuria nella coorte di pazienti diabetici nel 2023/2024.

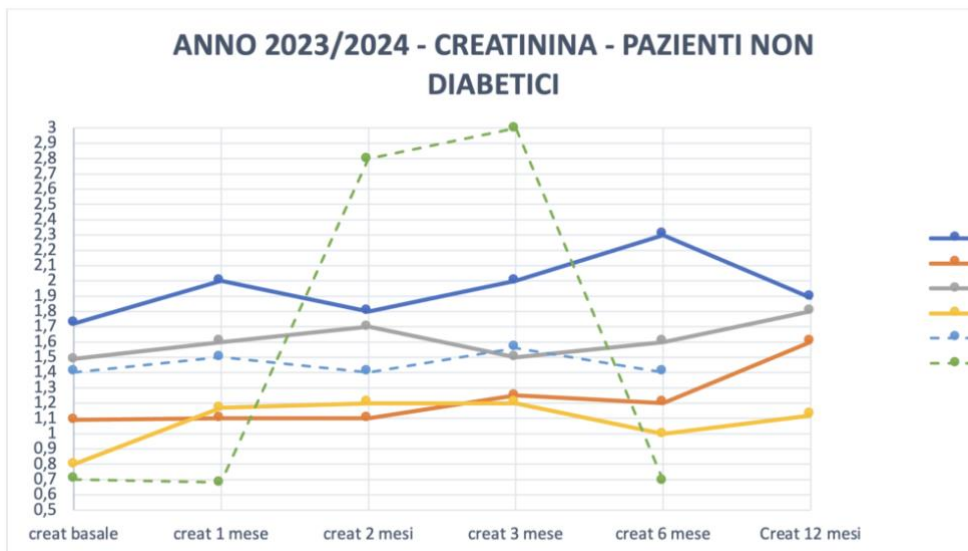


Figura 3. Andamento longitudinale della creatinina nella coorte di pazienti non diabetici nel 2023/2024.

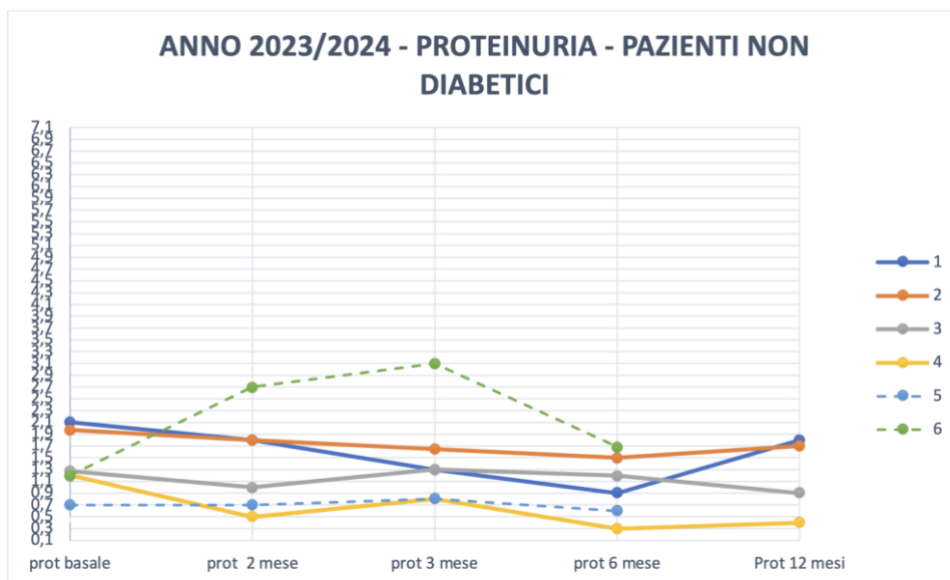


Figura 4. Andamento longitudinale della proteinuria nella coorte di pazienti non diabetici nel 2023/2024.

### Conclusioni

La nostra esperienza monocentrica conferma i dati che si riscontrano in letteratura. Gli inibitori SGLT2 sono una categoria di farmaci sicuri e mediamente ben tollerati dai pazienti. Non abbiamo infatti riscontrato eventi avversi severi, né complicanze infettive di rilievo.

L'effetto nefroprotettivo è marcato ed evidente nel miglioramento della proteinuria che infatti mostra un trend in riduzione già dalle prime settimane.

Per quanto concerne l'andamento della creatinina e dell'eGFR, come con l'assunzione di ACE-I e sartani, si apprezza un'iniziale riduzione del filtrato glomerulare conseguente al rimaneggiamento emodinamico iatrogeno seguita poi da una stabilizzazione.

Questo studio, pur presentando delle limitazioni correlate al campione di popolazione arruolato e al relativo breve periodo di follow-up, conferma l'utilità, la sicurezza e la maneggevolezza degli inibitori SGLT2 nella gestione della malattia renale cronica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kidney disease: Improving Global Outcomes Work Group. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2013(3):1-150. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>.
2. Kidney disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO. Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;2021(99):S1-87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
3. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from CANVAS Program randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:691-704. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30141-4).
4. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:606-17. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30180-9).
5. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>.
6. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res.* 2015;2015:697010. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>.
7. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:ix26-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm446>.
8. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:317-36. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>.
9. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-45. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>.
10. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol.* 2011;1:1175-232. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100049>.
11. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:1-9. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e32835b36c1>.
12. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension.* 2004;44:595-601. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000145180.38707.84>.
13. Christian WM. Chronic kidney disease and SGLT2 Inhibitors: A review of the evolving treatment landscape. 2022; 39: 148-164. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01994-2>.
14. Podestà MA, Sabiu G, Galassi A, et al. SGLT2 Inhibitors inn diabetic and Non-diabetic chronic kidney disease. *Biomedicines* 2023,11,279. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020279>.