

IN DEPTH REVIEW

Gli inibitori del trasportatore Sodio-Glucosio di tipo 2 (SGLT2) nell'insufficienza renale cronica



Monica Insalaco¹, Luca Zanolì², Stefania Rastelli², Paolo Lentini³, Francesco Rapisarda², Pasquale Fatuzzo², Pietro Castellino², Antonio Granata¹

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia

(2) Dipartimento di Medicina Interna, Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania, Italia

(3) UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Bassiano", Bassano del Grappa, Italia

Corrispondenza a: Antonio Granata; UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia; Tel: +39 0922442292 Fax: +39 0922442238 Mail: antonio.granata4@tin.it

Abstract

Tra i nuovi farmaci utilizzati nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) stanno sempre più attirando l'interesse del clinico. Trattasi di farmaci anti-iperlicemici la cui capacità di ridurre la glicemia è direttamente proporzionale al filtrato glomerulare renale (GFR), motivo per cui la loro efficacia terapeutica è ridotta nei soggetti affetti da malattia renale cronica (IRC). Il meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2, che è complementare e non alternativo agli altri farmaci utilizzati nella terapia del DM2, è indipendente dall'azione dell'insulina o dalla funzione delle cellule beta pancreatiche. Gli inibitori del SGLT2 sembrano anche essere capaci di ridurre significativamente l'iperfiltrazione glomerulare, la pressione di filtrazione glomerulare, la pressione arteriosa sistemica ed i livelli di iperuricemia, con potenziali effetti benefici sulla progressione del danno renale anche nei nefropatici non diabetici.

Ad oggi, pochi sono gli studi riportati in letteratura atti a meglio valutare gli effetti di tali farmaci nei nefropatici cronici. Di conseguenza, dovrebbero essere chiarite meglio la sicurezza e l'efficacia di tali molecole nella riduzione della glicemia nel nefropatico. L'obiettivo di questo articolo è quello di dar luogo ad una revisione aggiornata sull'utilizzo degli inibitori del SGLT2 nei diabetici, ed in particolar modo nei soggetti affetti anche da malattia renale cronica.

Parole chiave: diabete, iperfiltrazione, malattia renale cronica, SGLT2, terapia

Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors in CKD

Among the new drugs used for the treatment of Diabetes Mellitus type 2, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors represent a promising therapeutic option. Since their ability to lower glucose is proportional to GFR, their effect is reduced in patients with chronic kidney disease (CKD). The antidiabetic mechanism of these drugs is insulin-independent and, therefore, complementary to that of other antihyperglycaemic agents. Moreover, SGLT2 inhibitors are able to reduce glomerular hyperfiltration, systemic and intraglomerular pressure and uric acid levels, with consequent beneficial effects on the progression of kidney disease in non diabetic patients as well. Only few studies have been performed to evaluate the effects of SGLT2 inhibitors in patients with CKD. Therefore, safety and efficacy of SGLT2 inhibitors should

be better clarified in the setting of CKD. In this paper, we will review the use of SGLT2 inhibitors in diabetic patients, including those with CKD.

Key words: chronic kidney disease, diabetes, hyperfiltration, SGLT2, therapy

Introduzione

La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) è in continuo aumento in Italia ed è passata dal 3.9% del 2001 al 5.4% del 2013 (ISTAT book 2013). A livello mondiale si stima che oltre 500 milioni di individui ne saranno affetti entro il 2030 [1]. Per tale motivo negli ultimi anni si è parlato di una vera e propria “epidemia” di diabete. Tra i diversi organi colpiti dal diabete si annoverano sicuramente i reni. Il DM2 è, infatti, una delle principali cause di malattia renale cronica e di ingresso in dialisi [2]. Recentemente, è stato riportato come circa un terzo dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sia diabetica [3]. Tenuto conto che, secondo gli ultimi dati, in Italia ci sono oltre 800.000 pazienti con IRC in stadio 3-4 [4], è facile stimare che oltre 250.000 di questi siano anche diabetici. Nonostante in letteratura sia stato ampiamente riportato come uno stretto controllo glicemico sia in grado di ridurre il rischio di peggioramento della funzione renale nei pazienti con DM2 [5] [6], solo una piccola porzione di questi raggiunge i target glicemici raccomandati con la dieta e la terapia standard. Inoltre, poiché la funzione delle cellule beta pancreatiche continua a ridursi con la progressione della malattia, se da una parte è necessario, con il passare del tempo, aumentare la dose dei farmaci antidiabetici e inserire altri farmaci antidiabetici per raggiungere e mantenere il target glicemico raccomandato, dall'altra alcuni farmaci ipoglicemizzanti orali che hanno un meccanismo d'azione dipendente dall'insulina (come ad esempio i farmaci che stimolano la secrezione di insulina) perdono progressivamente di efficacia. Di conseguenza, col passare del tempo sempre un maggior numero di pazienti dovranno ricorrere all'insulina per ottenere un buon controllo glicemico. Di recente sono stati immessi in commercio nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali con un meccanismo d'azione indipendente dalla secrezione o dall'azione dell'insulina, gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Oltre all'azione ipoglicemizzante, questi farmaci potrebbero avere un effetto nefroprotettivo. La riduzione del riassorbimento tubulare di glucosio e del suo passaggio nell'interstizio potrebbe, infatti, ridurre la fibrosi interstiziale sono oggi disponibili e possono fornire nuove prospettive terapeutiche per raggiungere un ottimale controllo glicemico e, teoricamente, un effetto nefroprotettivo.

Gli ipoglicemizzanti orali nei pazienti con insufficienza renale cronica

Non tutti i farmaci antidiabetici orali possono essere somministrati nei soggetti con IRC stadio III-IV (15-60 ml/min/1.73 m²). Per alcuni farmaci è necessaria una riduzione della dose, altri farmaci antidiabetici orali sono, invece, controindicati per motivi di sicurezza. La Metformina, il farmaco di prima scelta nella terapia del DM2, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con IRC moderata, riducendone la dose massima giornaliera, a causa del potenziale rischio di accumulo e di acidosi lattica, ed andrebbe sospesa quando il GFR scende sotto i 30 ml/min/1.73 m² o sono presenti concomitanti fattori di rischio per acidosi lattica, quali l'insufficienza renale acuta e la somministrazione di mezzo di contrasto iodato. Altrettanta cautela è necessaria anche nell'utilizzo di saxagliptin, sitagliptin e vildagliptin in quanto, essendo gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-I) escreti prevalentemente per via renale, nei pazienti con IRC è necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, l'uso

di farmaci secretagoghi nei pazienti con IRC, essendo associato ad un'alta percentuale di episodi di ipoglicemia e morte improvvisa, è sconsigliabile in questa categoria di pazienti. Infine, nonostante l'efficacia nel ridurre la microalbuminuria, mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio e stroke nei pazienti con IRC, associato ad un basso rischio di ipoglicemie, il pioglitazone andrebbe usato con cautela in pazienti con GFR <30 ml/min/1.73 m² per l'aumentato rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco.

Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nei pazienti con normale funzione renale

Il rene ha un ruolo importante nell'omeostasi del glucosio, prevalentemente attraverso il riassorbimento tubulare del glucosio ultrafiltrato a livello glomerulare. A livello delle cellule tubulari prossimali, ed in particolare sulla membrana apicale (orletto a spazzola), il glucosio filtrato a livello glomerulare viene attivamente riassorbito attraverso i trasportatori Sodio-Glucosio, SGLT1 e SGLT2. I SGLT2, localizzati nel segmento S1 del tubulo prossimale renale, sono responsabili dell'80-90% del riassorbimento del glucosio con un sistema a bassa affinità ed alta capacità [7]; i SGLT1 sono localizzati nel segmento S3 e riassorbono il restante 10-20% del glucosio filtrato con un sistema ad alta affinità e bassa capacità. In modelli animali è stato osservato che l'assenza di SGLT2 porta ad una riduzione del riassorbimento di glucosio di circa il 60% [8]. In individui con glicosuria familiare, una malattia caratterizzata dalla mutazione del gene codificante per SGLT2, si assiste ad una riduzione del riassorbimento tubulare di glucosio ed alla comparsa di glicosuria (≥ 10 g/1.73 m²/die) pur in presenza di una glicemia nella norma [9].

Normalmente, nei soggetti sani tutto il glucosio filtrato a livello glomerulare viene attivamente riassorbito a livello del tubulo prossimale (attraverso i SGLT2 ed SGLT1). In condizioni fisiologiche, la capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale (T_{mG}) è in media pari a 375 mg/min in un soggetto con normale funzione renale [8]. Quando la concentrazione di glucosio filtrato supera il T_{mG} , tutto il glucosio in eccesso si ritrova nelle urine. È importante notare che la curva di titolazione del glucosio ha un andamento non lineare (splay) man mano che ci si avvicina alla T_{mG} . La concentrazione plasmatica di glucosio a livello della quale il glucosio comincia a comparire nelle urine (180 mg/dl) rappresenta la soglia renale per il glucosio e corrisponde all'inizio dello splay della curva di titolazione del glucosio. Questo fa sì che la glicosuria compaia prima che la capacità tubulare di riassorbire il glucosio si saturi. Nei diabetici si osserva un incremento sia dell'espressione degli SGLT2 sia della T_{mG} (>400 mg/min). Questo meccanismo, in presenza di iperglicemia, porta ad un aumento del riassorbimento tubulare del glucosio filtrato a livello glomerulare con conseguente aumentata concentrazione di glucosio a livello dell'interstizio, potenziale stimolazione della fibrosi e mantenimento dell'iperglicemia stessa. In un modello animale è stato riportato come un carico di glucosio porti ad un aumento della sua concentrazione intracellulare nelle cellule tubulari prossimali ed ad una intensa stimolazione della secrezione di fibronectina [10]. Questo dato suggerisce che l'incremento della concentrazione luminale ed interstiziale di glucosio sia in grado di indurre la sintesi di matrice extracellulare a livello tubulare prossimale e la conseguente fibrosi tubulointerstiziale nel nefropatico diabetico. A supporto di questa ipotesi, è stato recentemente riportato come l'inattivazione degli SGLT2 a livello del tubulo prossimale si associ ad una riduzione di diversi markers di infiammazione e di fibrosi [11].

Recentemente è stata immessa in commercio una nuova classe di farmaci antidiabetici orali per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, gli inibitori di SGLT2 dapagliflozin (FORXIGA

5-10 mg, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, and AstraZeneca, Wilmington, DE), canagli-flozin (INVOKANA 100-300 mg, Janssen Pharmaceuticals, NJ, USA, and Janssen-Cilag International NV, Berchem, BE) ed empagliflozin (JARDIANCE 10-25 mg, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, CT, USA, Eli Lilly and Company, Indiana, USA). Gli inibitori di SGLT2 hanno un moderato effetto ipoglicemizzante (riducono l'emoglobina glicosilata (HbA1c) di circa lo 0.5-0.7%), paragonabile in potenza agli inibitori dei DPP-4 [12].

Questi farmaci offrono la possibilità di controllare la glicemia del paziente con diabete mellito di tipo 2 con un meccanismo d'azione innovativo incentrato sulla capacità che ha il rene di riassorbire tutto il glucosio presente nell'ultrafiltrato. L'utilizzo di questi farmaci porta, infatti, alla riduzione dell'iperglicemia attraverso la riduzione della T_{mG} , con conseguente incremento dell'escrezione urinaria di glucosio a parità di glicemia. Questo farmaco contrasta, quindi, il meccanismo controproducente che si instaura normalmente nei pazienti diabetici, precedentemente esposto, che porta ad un automantenimento dell'iperglicemia: l'aumento della T_{mG} . A differenza di molti altri farmaci antidiabetici, il meccanismo d'azione degli inibitori di SGLT2 è indipendente dalla secrezione di insulina e, dunque, dalla funzione delle beta-cellule, ed è complementare a quello di altri farmaci antidiabetici ai quali questi agenti possono essere associati. Di conseguenza, gli inibitori di SGLT2 potrebbero, in linea di principio, essere utilizzati, ed essere di maggior giovamento, in combinazione con altri farmaci antidiabetici. L'effetto finale di questi farmaci consiste nel declino della frazione di filtrazione glomerulare nel singolo nefrone (SNGFR) causato da modificazioni del feedback tubuloglomerulare. È noto, infatti, che la filtrazione glomerulare ed il riassorbimento tubulare degli elettroliti siano finemente coordinati a livello del singolo nefrone. La macula densa ha il compito di monitorare la composizione dell'urina e la concentrazione degli elettroliti in essa disciolti. Queste variazioni vengono percepite attraverso i cotrasportatori $Na^+/K^+/2Cl^-$ localizzati tra il tratto distale dell'ansa di Henle ed il tratto iniziale del tubulo contorto distale, in prossimità delle arteriole afferente ed efferente dello stesso nefrone. Nei diabetici, l'aumentato riassorbimento di glucosio a livello del tubulo prossimale è accompagnato da un aumentato cotrasporto glucosio- Na^+ , mediato da SGLT1 e SGLT2, e dalla conseguente riduzione dell'afflusso di NaCl alla macula densa. Quest'ultimo è responsabile dell'aumento compensatorio della frazione di filtrazione glomerulare del singolo nefrone (SNGFR) attraverso il feedback tubuloglomerulare con il conseguente aumento dell'afflusso distale di sodio. In studi eseguiti su ratti diabetici è stato riportato come la somministrazione di inibitori degli SGLT2 sia in grado di provocare un'inibizione acuta del cotrasporto prossimale glucosio- Na^+ , un incremento dell'escrezione di Na^+ ed una riduzione del GFR [13]. Tale effetto era perso in presenza di un blocco a lungo termine degli SGLT2, suggerendo la presenza di un meccanismo compensatorio che porta ad un aumento del riassorbimento distale di Na^+ a livello dell'apparato juxtaglomerulare. Il persistente declino di circa il 15% del GFR causato dall'inibizione cronica degli SGLT2 [13] suggerisce che sono ancora presenti alterazioni del feedback tubuloglomerulare. Infine, l'inibizione degli SGLT2 può determinare una riduzione del volume circolante effettivo ed una iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) [14]. Di conseguenza, gli inibitori degli SGLT2 potrebbero avere un'attività sinergica con gli inibitori del RAAS in maniera analoga a quanto precedentemente riportato sulla combinazione inibitori del RAAS-diuretici (effetto sinergico antiipertensivo e antiproteinurico). A conferma di questa ipotesi, è stato recentemente dimostrato in modelli animali come l'associazione degli inibitori del RAAS con gli inibitori degli SGLT2, inducendo natriuresi e contrazione del volume circolante, abbia un effetto nefroprotettivo potenziato rispetto all'utilizzo degli stessi farmaci assunti singolarmente [14] [15].

Infine, poiché per loro stessa natura incrementano l'escrezione di glucosio e conseguentemente di calorie, gli inibitori di SGLT2 non portano ad un aumento ponderale, come si verifica ad esempio durante il trattamento con insulina, secretagoghi e tiazolidinedioni, ma bensì ad una riduzione del peso corporeo. In fine, in aggiunta alla riduzione della pressione sanguigna propria degli inibitori degli SGLT2, anche la riduzione del peso corporeo porta ad un significativo effetto antiipertensivo [16].

Gli inibitori degli SGLT2 in pazienti con ridotta funzione renale

Ad oggi solo pochi studi hanno valutato l'effetto degli inibitori degli SGLT2 in pazienti con ridotta funzione renale. Per tale motivo, le correnti linee guida terapeutiche per il trattamento del paziente nefropatico con diabete mellito di tipo 2 non raccomandano l'uso di questi farmaci antidiabetici nei pazienti con IRC in stadio IV-V ed in dialisi. La glicosuria e la riduzione della HbA1c indotta da tali farmaci dipende, infatti, dal carico di glucosio filtrato. Di conseguenza, questi farmaci avranno un maggior efficacia nei soggetti diabetici con normale funzione renale, ed un'efficacia via via minore nel diabetico con una progressiva compromissione della funzione renale, nel quale si assiste ad una riduzione della quota di glucosio ultrafiltrato.

In contrasto con l'ipotetico effetto nefroprotettivo degli inibitori di SGLT2, un recente studio [17] ha evidenziato come l'empagliflozin non sia in grado di ridurre l'albuminuria nei ratti diabetici con elevati livelli di glicemia. Gli autori hanno suggerito che la perdita dell'effetto nefroprotettivo possa essere dovuta all'incompleta inibizione del riassorbimento di glucosio ad opera dell'empagliflozin o all'elevata filtrazione glomerulare di glucosio (immodificata dall'inibizione di SGLT2) con conseguente danno glomerulare e progressione della IRC. A sostegno di questa ipotesi, è stato riportato che gli inibitori degli SGLT2 riducono la nefropatia diabetica nei ratti con diabete di tipo 2 con un ottimale controllo glicemico [15].

Ad oggi, solo tre studi clinici hanno esaminato gli effetti dell'inibizione degli SGLT2 sulla nefroprotezione e sul controllo glicemico nei pazienti con IRC ([18] (full text) [19] [20]) (Tabella 1). Nel primo studio [21], condotto su pazienti con malattia renale cronica stadio III, è stata riportata una riduzione del GFR più elevata nei pazienti trattati con inibitori degli SGLT2 rispetto a quelli trattati con placebo (-2.8, -4.8 e -0.3 ml/min/1.73 m² rispettivamente con dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg e placebo) [21]. Analogamente, durante le 24 settimane di follow-up l'HbA1c si riduceva dello 0.38%, 0.41% e 0.28% rispettivamente nel gruppo trattato con dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg e placebo. Questo studio non ha raggiunto il proprio obiettivo principale, una riduzione significativa della HbA1c rispetto al basale nel corso delle 24 settimane, verosimilmente a causa di una sovrastima delle variazioni della HbA1c nel gruppo trattato con dapagliflozin [20].

Nel secondo studio [18] (full text), alla fine dei 6 mesi di follow-up il rapporto albuminuria/creatininuria si riduceva rispetto al basale del 30%, 21%, e 8% rispettivamente nel gruppo trattato con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, mentre l'HbA1c si riduceva rispettivamente dello 0.33%, 0.44% e 0.03% [18] (full text). Alla fine del follow-up, il GFR diminuiva maggiormente nei gruppi trattati con canagliflozin 100 e 300 mg rispetto al gruppo trattato con placebo (rispettivamente -3.6, -3.9 e -1.8 ml/min/1.73 m²) e rimaneva quasi invariato dopo 52 settimane (rispettivamente -2.1, -4.0 e -1.6 ml/min/1.73 m²) [22]. Il rapporto albuminuria/creatininuria si riduceva in entrambi i gruppi trattati con canagliflozin mentre aumentava nei controlli (rispettivamente -16.4%, -28.0% e +19.7%).

Nel terzo studio [18] (full text), infine, l'HbA1c si riduceva nel gruppo trattato con empagliflozin 25 mg (-0.37%) e non si modificava nel gruppo placebo. Considerando i risultati dei tre studi nel loro insieme, gli inibitori degli SGLT2 sembrano avere un effetto nefroprotettivo dovuto alla riduzione della proteinuria ed al mantenimento a lungo termine dei valori di GFR. Tuttavia, non è ancora possibile valutare se questo effetto abbia nel lungo termine un impatto vantaggioso sulla progressione della nefropatia diabetica. Non è stato ancora valutato se il declino della proteinuria sia attribuibile alle modificazioni dell'emodinamica intraglomerulare, come è stato in precedenza riportato per ACE-inibitori e Sartani, o se debba essere attribuito ad altri effetti degli inibitori degli SGLT2 sulla funzione renale. È, infine, interessante sottolineare come la riduzione acuta del GFR seguita dalla sua stabilizzazione negli studi 2 e 3 ([21] [18] (full text) [19]) sia paragonabile a quella riportata nei soggetti con IRC trattati con ACE-inibitori, pur sottostando ad un differente meccanismo d'azione.

Effetti collaterali degli inibitori degli SGLT2

Pochi ed incompleti sono ancora i dati sull'efficacia e sicurezza a lungo termine dell'uso degli inibitori degli SGLT2. Per tale motivo, il loro utilizzo in pazienti con diabete mellito di tipo 2 dovrebbe essere valutato con attenzione, soppesando i potenziali rischi e benefici.

Tabella 1. Studi sugli inibitori degli SGLT2 in soggetti con insufficienza renale cronica moderata

Studio 1 (25)	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
<i>HbA1c*</i>			
- Settimana 24, %	-0.28	-0.38	-0.41
- Settimana 104, %	-0.67	-1.21	-0.75
<i>GFR</i>			
- Settimana 24, ml/min/1.73 m ²	-0.3	-2.4	-4.8
- Settimana 104, ml/min/1.73 m ²	-2.4	-1.7	-3.5
Studio 2 (27,28)	Placebo	Canagliflozin 100 mg	Canagliflozin 300 mg
<i>HbA1c</i>			
- Settimana 26, %	-0.03	-0.33	-0.44
- Settimana 52, %	-0.07	-0.19	-0.33
<i>GFR</i>			
- Settimana 26, ml/min/1.73 m ²	-1.8	-3.6	-3.9
- Settimana 52, ml/min/1.73 m ²	-1.6	-2.1	-4.0
<i>Rapporto albuminuria/creatininuria</i>			
- Settimana 26, %	-7.5	-29.9	-20.9
- Settimana 52, %	19.7	-16.4	-28.0
Studio 3 (29)	Placebo	Empagliflozin 25 mg	
<i>HbA1c</i>			
- Settimana 24, %	0.05	-0.37	

*Modifiche non statisticamente significative a carico dell'emoglobina glicosilata (HbA1c).

Fino ad ora è emerso dalla letteratura che gli inibitori di SGLT2 sono generalmente ben tollerati e non provocano ipoglicemie farmaco-indotte. I più comuni effetti collaterali osservati in pazienti trattati con inibitori degli SGLT2 sono le micosi genitali e le infezioni delle vie urinarie, provocate dallo specifico meccanismo d'azione di questi farmaci: la prolungata e abbondante glicosuria. gli inibitori di SGLT2, inoltre, riducono il riassorbimento tubulare di glucosio, aumentano la diuresi osmotica e possono provocare disidratazione, ipotensione e declino della funzione renale. Tali rischi sono particolarmente elevati nei pazienti anziani con compromissione della funzione renale ed in quelli in trattamento con diuretici. Non è stato ancora valutato se questi rischi siano superiori rispetto ai potenziali benefici del loro impiego in queste popolazioni.

Prima dell'approvazione da parte della FDA, sono state sollevate preoccupazioni in relazione ad alti tassi di neoplasie della mammella e della vescica in soggetti trattati con dapagliflozin [23]. Tuttavia, tutti i pazienti con neoplasia vescicale tranne uno presentavano ematuria prima di iniziare la terapia con dapagliflozin. Di conseguenza è verosimile che la neoplasia vescicale fosse già presente prima della sperimentazione clinica. È, tuttavia, possibile che l'elevata concentrazione di glucosio in vescica possa rappresentare un fattore di crescita di una preesistente neoplasia. Queste considerazioni hanno portato la FDA a sconsigliare l'uso di dapagliflozin in pazienti con una neoplasia della vescica in fase attiva. Sono comunque necessari ulteriori studi per valutare il rischio di neoplasia alla vescica in pazienti trattati con inibitori degli SGLT2.

L'uso di inibitori di SGLT2 in pazienti con IRC, ed i loro eventuali effetti collaterali, dovrebbero essere valutati con attenzione. Come spiegato in precedenza, la riduzione della glicemia indotta dagli inibitori di SGLT2, come anche il rischio di peggioramento della funzione renale, è meno marcata nei pazienti affetti da malattia renale cronica (GFR 30-90 ml/min/1.73 m²). Di conseguenza, anche il rischio di deplezione di volume e di infezione delle vie urinarie è ridotto in questi pazienti. In fine, a causa delle limitazioni imposte all'utilizzo di questi farmaci, l'efficacia e la sicurezza degli inibitori degli SGLT2 non sono state valutate nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min/1.73 m²). Canagliflozin ha una ridotta efficacia nel migliorare il controllo glicemico in pazienti con insufficienza renale moderata ed è associato ad un'alta percentuale di reazioni avverse dovute alla riduzione del volume intravascolare e decremento del GFR rispetto ai pazienti con normale funzione renale. Infine, nei pazienti in terapia con canagliflozin dovrebbe essere valutato il rischio di iperkaliemia.

In presenza di IRC moderata, il dapagliflozin non solo perde la sua azione ipoglicemizzante ma è anche associato ad un maggior numero di reazioni avverse. È stato, inoltre, riportato sui ratti come canagliflozin stimola la produzione di osso trabecolare ed inibisce il turnover osseo. L'accrescimento dell'osso trabecolare regrediva non appena cessava l'esposizione al farmaco. Tuttavia, nonostante l'incremento del numero e del volume delle trabecole, la mineralizzazione dell'osso non veniva alterata a seguito dell'esposizione a dosi clinicamente rilevanti del farmaco. Per tale motivo, la FDA [24] ha suggerito di monitorare lo stato dell'osso negli studi clinici.

Infine gli inibitori degli SGLT2 possono portare alla deplezione di volume intravascolare. In pazienti con ridotta funzione renale è stato, infatti, osservato un aumento precoce e dose-dipendente della creatininemia dopo somministrazione di inibitori di SGLT2.

Prospettive e conclusioni

In un modello animale, il luseogliflozin ha abbassato la glicemia ed la HbA1c in maniera sovrapponibile all'insulina [15]. Tale farmaco non sembra aver avuto effetti sulla pressione sanguigna.

Un recente studio ha riportato come l'associazione luseogliflozin-lisinopril sia in grado di ridurre il danno glomerulare, la fibrosi renale e la necrosi tubulare maggiormente di quanto facciano i due farmaci usati singolarmente [15]. Per spiegare l'effetto sinergico di questi due farmaci bisogna ricordare come l'effetto nefroprotettivo degli inibitori del RAAS sia mediato dalla fine regolazione del tono dell'arteriola efferente e della pressione intraglomerulare [25]. Recenti evidenze suggeriscono come gli SGLT2 possano agire anche sul tono dell'arteriola afferente influenzando il riassorbimento di sodio, con conseguente incremento della concentrazione di NaCl a livello della macula densa e riduzione del GFR attraverso il feedback tubuloglomerulare [26]. Se confermati in studi clinici, questi dati preliminari aggiungerebbero uno strumento utile al raggiungimento della nefroprotezione nei pazienti con nefropatia diabetica. Ad oggi, le uniche opzioni terapeutiche efficaci per preservare i nefroni residui in questi pazienti sono gli inibitori del RAAS ed uno stretto controllo glicemico finalizzato a ridurre l'iperfiltrazione glomerulare e la sintesi di matrice extracellulare. Inoltre, la riduzione dei livelli plasmatici di glucosio suggerisce che l'effetto nefroprotettivo degli inibitori degli SGLT2 potrebbe in parte essere mediato dal controllo dell'iperglicemia. In atto, tuttavia, mancano studi clinici che confutino o smentiscano queste ipotesi.

In conclusione, gli inibitori degli SGLT2 costituiscono una nuova classe di farmaci antidiabetici con un moderato effetto sui livelli plasmatici di glucosio, in particolare nei pazienti con ridotta funzione renale. Se fosse confermata l'azione nefroprotettiva di questi farmaci nei pazienti con IRC, gli inibitori di SGLT2 potrebbero diventare un efficace strumento terapeutico nella prevenzione e nella gestione della nefropatia diabetica.

Bibliografia

[1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2011 Dec;94(3):311-21

[2] Foley RN, Collins AJ End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Oct;18(10):2644-8

[3] Coll-de-Tuero G, Mata-Cases M, Rodriguez-Poncelas A et al. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. *BMC nephrology* 2012 Aug 20;13:87

[4] Conte G, Pacilio M, Garofalo C et al. [Epidemiology of CKD in Italy and prevention strategies]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2014 Jul-Aug;31(4)

[5] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 1998 Sep 12;352(9131):854-65

[6] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 1998 Sep 12;352(9131):837-53

[7] Kanai Y, Lee WS, You G et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *The Journal of clinical investigation* 1994 Jan;93(1):397-404

[8] Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Jan;22(1):104-12

[9] Calado J, Santer R, Rueff J et al. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney international. Supplement* 2011 Mar;(120):S7-13

[10] Morrisey K, Steadman R, Williams JD et al. Renal proximal tubular cell fibronectin accumulation in response to glucose is polyol pathway dependent. *Kidney international* 1999 Jan;55(1):160-7

- [11] Panchapakesan U, Pegg K, Gross S et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS one* 2013;8(2):e54442
- [12] Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of medicine* 2012 Jun;44(4):375-93
- [13] Thomson SC, Rieg T, Miracle C et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2012 Jan 1;302(1):R75-83
- [14] Calado J, Sznajder Y, Metzger D et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Dec;23(12):3874-9
- [15] Kojima N, Williams JM, Takahashi T et al. Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DM rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2013 Jun;345(3):464-72
- [16] Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005 Mar;45(3):356-62
- [17] Gangadharan Komala M, Gross S, Mudaliar H et al. Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic eNOS knockout mice. *PLoS one* 2014;9(11):e108994
- [18] Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 May;15(5):463-73 (full text)
- [19] [20] Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. Empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment (RI). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):1104
- [20] Gilbert RE. The perils of clinical trials. *Kidney international* 2014 Apr;85(4):745-7
- [21] Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international* 2014 Apr;85(4):962-71
- [22] Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014 Oct;16(10):1016-27
- [23] Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet (London, England)* 2012 Feb 11;379(9815):507
- [24] www.fda.gov (Online il 28 Mar 2015)
- [25] Anderson S, Rennke HG, Brenner BM et al. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1986 Jun;77(6):1993-2000
- [26] Vallon V, Rose M, Gerasimova M et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *American journal of physiology. Renal physiology* 2013 Jan 15;304(2):F156-67