

## Utilizzo delle incretine in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica



A. Pacilli, A. Rauseo, A. Palena, R. Viti, G. D'Amico, M. Annese, S. Bacci, S. De Cosmo  
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Medicina Interna, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

**Parole chiave:** Diabete mellito, Terapia antidiabetica, Nefropatia diabetica, Ipoglicemia

**Key words:** Diabetes mellitus, Antidiabetic therapy, Diabetic nephropathy, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2014;17:210-219

### Riassunto

La nefropatia diabetica è una complicanza con elevata prevalenza e costituisce un noto fattore di rischio di mortalità soprattutto cardiovascolare. Sia la prevenzione primaria che la terapia della nefropatia diabetica prevedono l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio. La malattia renale cronica, tuttavia, costituisce un limite all'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali e, al tempo stesso, un fattore di rischio per ipoglicemia. Per tali motivi è cresciuto negli ultimi anni l'interesse per l'impiego delle incretine nel trattamento dei pazienti diabetici con nefropatia. Per gli agonisti recettoriali del GLP-1 nella malattia renale cronica moderata-grave vi sono esperienze limitate ed è comunque richiesta cautela. Gli inibitori della DPP-4, seppur in alcuni casi con differente posologia, possono essere impiegati anche nel caso di insufficienza renale moderata-grave, mostrando tutti efficacia e sicurezza in termini di rischio ipoglicemico. Inoltre sia per gli agonisti recettoriali del GLP-1 che per gli inibitori della DPP-4 sono stati dimostrati nel modello animale e in vitro meccanismi di protezione renale indipendenti dal compenso glicemico. Vi sono infine evidenze che suggeriscono che tali farmaci possono ridurre la progressione della malattia renale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, anche con un meccanismo d'azione indipendente dal compenso glicemico.

### Summary

Diabetic nephropathy is a disease with high prevalence and a well known risk factor especially for cardiovascular death. Both its primary prevention and therapy require optimal glycaemic and blood pressure control. Chronic kidney disease, however, represents a limitation to the use of oral hypoglycemic agents and a risk factor for hypoglycemia. For these reasons in the last years there was increasing interest about incretin treatment in diabetic patients with nephropathy. As to GLP-1 receptor agonists, there are limited experiences in chronic kidney disease and caution is required. Though often with reduced dosage, we can also use DPP-4 inhibitors in moderate to severe chronic kidney disease; all them show efficacy and safety in terms of hypoglycemic risk. Moreover, for both incretin classes, mechanisms of renal protection independent of glycaemic control have been demonstrated in both animal and in vitro model. Finally, some evidences suggest that these drugs are able to slow down kidney disease in patients with type 2 diabetes also acting regardless of glycaemic control.

### Introduzione

Negli ultimi decenni la prevalenza globale di obesità e diabete mellito tipo 2 (DMT2) è continuata ad aumentare e si stima che nel 2030 ci saranno 552 milioni di diabetici nel mondo<sup>(1)</sup>. Il diabete è associato a complicanze micro e macrovascolari che hanno un peso non soltanto sanitario ma anche socio-economico di notevole entità. Tra le complicanze più temibili del diabete vi è la nefropatia, definita da anomalie strutturali e cliniche del rene causate esclusivamente dal diabete. È una complicanza con un'elevata prevalenza e negli Stati Uniti rappresenta la causa di circa il 50% dei nuovi casi di insufficienza renale terminale (ESRD) che necessita, cioè, di terapia renale sostitutiva (dialisi o trapianto) (Figura 1)<sup>(2,3)</sup>. È noto inoltre che la nefropatia diabetica (ND) rappresenta di per sé un fattore di rischio molto potente di mortalità e morbilità soprattutto per cause cardiovascolari<sup>(4)</sup>.

In questa revisione si farà riferimento alla classificazione della malattia renale cronica (MRC) proposta dalla National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) che definisce un filtrato glomerulare (FG) normale quando  $>90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (MRC stadio 1, se presente albuminuria); lievemente ridotto se compreso fra 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (MRC stadio 2, se presente albuminuria); moderatamente ridotto se compreso tra 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (MRC stadio 3); gravemente ridotto se compreso tra 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (MRC stadio 4) ed insufficienza renale allo stadio terminale o MRC stadio 5 se  $<15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>(5)</sup>.

Dati australiani (studio NEFRON) mostrano come in 3.893 pazienti con DMT2 in terapia insulinica, circa il 23% aveva un FG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, il 35% aveva un'elevata escrezione urinaria di albumina (EUA) e circa il 10% entrambe le condizioni; globalmente il 47% della popolazione diabetica soffriva di MRC<sup>(6)</sup>. Dei 15.773 pazienti adulti italiani con DMT2 che partecipano allo studio RIACE, il 18,7% presentava uno stadio 1-2 della MRC, il 10,6% uno stadio  $\geq 3$  con normoalbuminuria e l'8,2% uno stadio  $\geq 3$  con albuminuria, quindi il 18,8% dei pazienti presentava uno stadio  $\geq 3$  con un FG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Figura 2)<sup>(7)</sup>. Una prevalenza simile è riportata anche nei 120.903 pazienti con DMT2 analizzati dagli Annali AMD<sup>(8)</sup>.

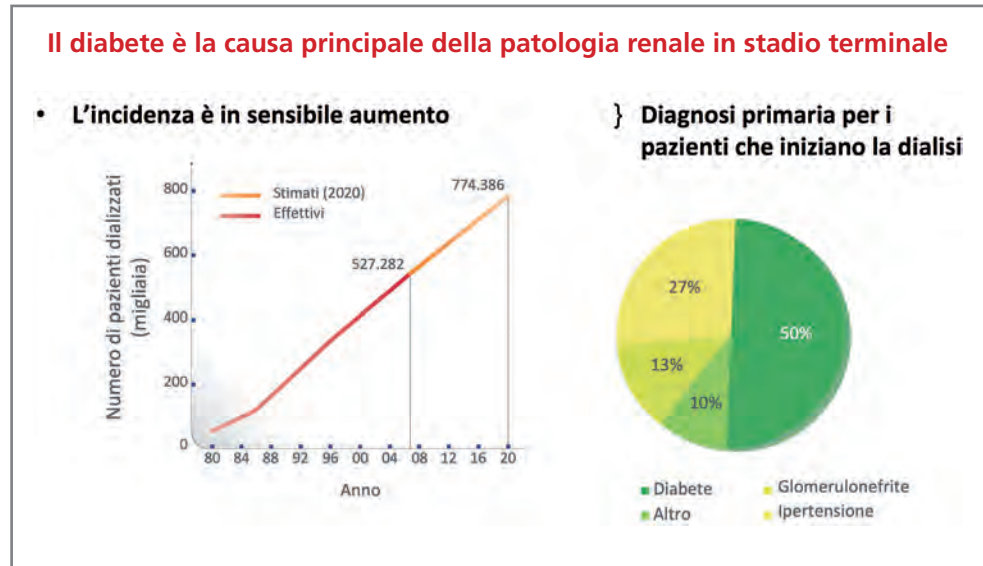


Figura 1. Andamento dell'incidenza di pazienti dializzati e prevalenza del diabete nei pazienti dializzati negli Stati Uniti (da riferimento bibliografico 2).

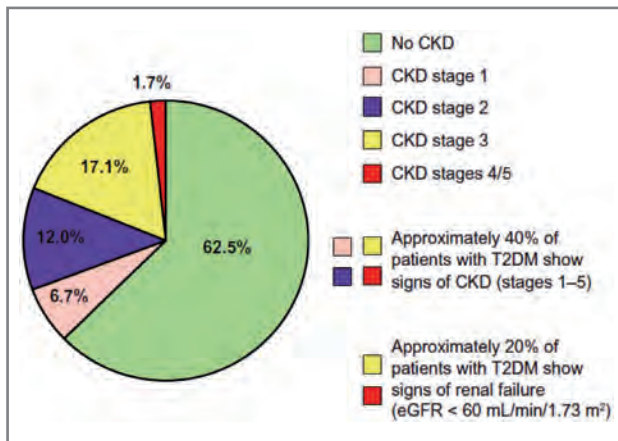


Figura 2. Prevalenza della malattia renale cronica e dei suoi stadi nella popolazione diabetica (da riferimento bibliografico 7).

## Approccio terapeutico alla ND e rischio di ipoglicemia

I meccanismi patogenetici del danno renale nei pazienti con diabete, dei quali non si parlerà in questa revisione, sono stati descritti in diverse review (9-11) e riassunti nella figura 3.

Correggere l'iperglicemia, accanto al controllo ottimale della pressione arteriosa con l'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS), rimane una strategia terapeutica cruciale per la prevenzione ed il trattamento della ND. Tuttavia, nonostante i moderni approcci per il trattamento del DMT2 e dell'ipertensione arteriosa, rimane un rischio residuo ancora rilevante di sviluppo e progressione della complicanza renale, tale da rimarcare l'importanza dello sviluppo di nuovi farmaci.

La terapia con gli ipoglicemizzanti orali (IO) tradizionali oltre ad avere un impatto limitato sul con-

trollo glicemico è associata ad effetti collaterali quali il rischio di ipoglicemia e l'aumento del peso corporeo<sup>(12,13)</sup>. Diversamente, farmaci come la metformina o le incretine migliorano il controllo glicemico minimizzando i rischi suddetti. Inoltre, l'utilizzo di tutti i farmaci antidiabetici orali tradizionali può essere significativamente limitato dalla presenza di comorbidità quali appunto la MRC, che come detto interessa una larga parte di pazienti con DMT2, soprattutto in età più avanzata.

La MRC è associata ad un rischio molto elevato di ipoglicemia. Moen et al. hanno documentato con uno studio retrospettivo analizzando 2.040.206 controlli glicemici di 243.222 pazienti, come pazienti con DMT2 e MRC avevano un rischio ben oltre 8 volte maggiore di sviluppare un episodio ipoglicemico (glicemia <70 mg/dl), rispetto a soggetti che non avevano né diabete né MRC (Figura 4)<sup>(14)</sup>. E questo succede per una serie di motivi che vanno dalla riduzione della metabolizzazione ed eliminazione della maggior parte dei farmaci ipoglicemizzanti al ridotto contributo che, in presenza di MRC, il rene dà alla gluconeogenesi.

Quindi, nonostante sia ben documentato come il mantenimento di un buon controllo glicemico, assieme al controllo degli altri fattori di rischio, sia essenziale nei pazienti con DMT2 e MRC lieve o moderata per rallentare la perdita della funzione renale, l'ipoglicemia rappresenta un fattore limitante importante per il raggiungimento e il mantenimento nel tempo di target glicemici adeguati. Ne deriva che, in presenza di riduzione del FG deve essere fatta un'attenta selezione degli IO da utilizzare, oltre che un appropriato adeguamento della loro posologia. Sappiamo che il dosaggio della metformina, pur essendo considerata il solo farmaco antidiabetico orale cardio-protettivo disponibile, deve essere ridotto in presenza di un FG <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e sospesa se il FG si riduce al di

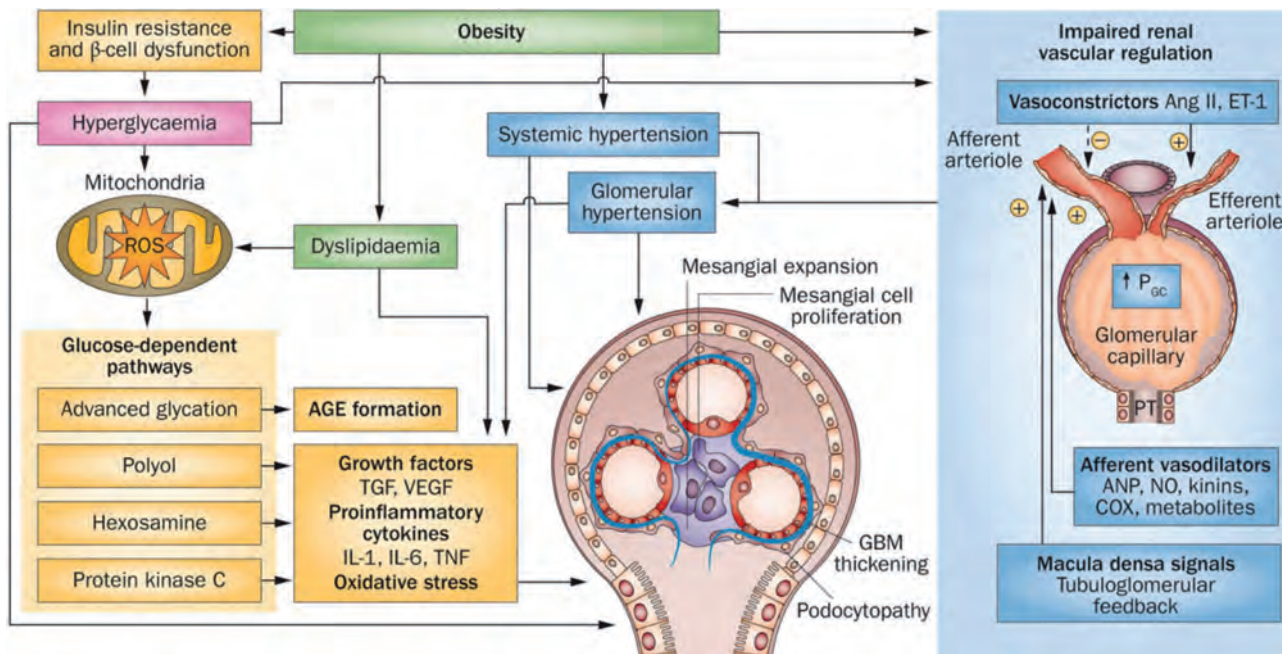


Figura 3. Meccanismi patogenetici di danno renale nei pazienti con diabete (da riferimento bibliografico 26).

sotto di 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per il possibile rischio di acidosi. Il pioglitazone non necessita di aggiustamento del dosaggio e va sospeso nei pazienti con valori di creatinina >2 mg/dl. Devono però essere tenuti bene in mente i possibili effetti collaterali quali la ritenzione idrica, lo scompenso cardiaco, l'aumento di peso e il rischio di fratture. Particolare attenzione, inoltre, deve essere prestata all'utilizzo delle sulfoniluree (gli-

benclamide in particolare) e delle glinidi, per il rischio elevato di ipoglicemie anche gravi e per l'aumento di peso associato a questa classe di farmaci. È necessario inoltre ridurre il dosaggio e monitorare accuratamente la funzione renale. Non è suggerito l'utilizzo degli inibitori delle alfa-glucosidasi in presenza di MRC per mancanza di dati sulla sicurezza del loro impiego (Tabella 1)<sup>(15)</sup>.

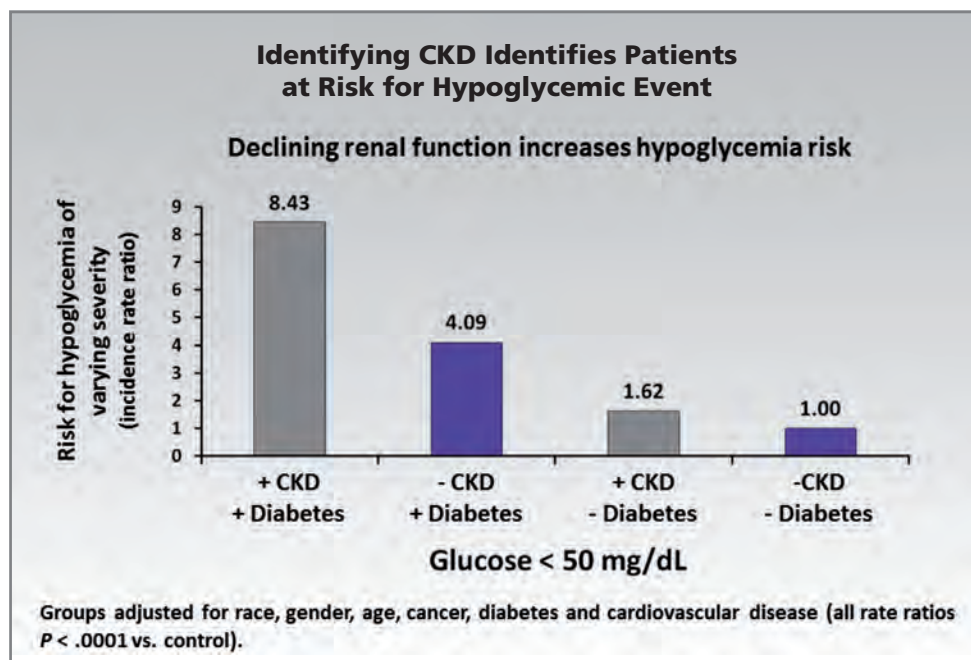


Figura 4. Rischio di ipoglicemia in rapporto alla riduzione della funzione renale (da riferimento bibliografico 14).

Tabella 1. Limiti di prescrivibilità dei farmaci antidiabetici in funzione del livello di insufficienza renale (da riferimento bibliografico 15).

Metformina	Inibitori DPP-4*	Agonisti recettore GLP-1	Sulfaniluree	Glinidi	Tiazolidinedioni	Inibitori alfa-glucosidasi	Insulina
Rischio di acidosi lattica	Ridurre la dose	Utilizzo con cautela	Aumentato rischio di ipoglicemie	Aumentato rischio di ipoglicemia con nateglinide	Rischio di ritenzione idrica, scompenso cardiaco, aumento di peso e fratture ossee	Controindicati in IRC severa	Aumentato rischio di ipoglicemia
Controindicata in caso di creatinina >1,4/1,5 mg/dl (donne/uomini)	Monitoraggio della funzione renale	Controindicati in IRC severa e ESRD	Adeguamento della posologia				Modifiche della farmacodinamica
							Adeguamento della posologia

\* Eccetto linagliptin.

## Incretine e controllo glicemico nei pazienti con DMT2 e ND

In considerazione delle limitazioni sopra ricordate, proprie degli IO e della metformina, è cresciuto molto interesse sul potenziale utilizzo della terapia basata sulle incretine: agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4); una serie di recenti studi ha valutato l'efficacia e la sicurezza soprattutto di quest'ultima classe di farmaci nei pazienti con DMT2 e insufficienza renale di vario grado.

### Agonisti del recettore del GLP-1

L'exenatide è stata approvata dall'FDA nel 2005, seguita dalla liraglutide nel 2009. Da pochi mesi sono disponibili in Italia anche l'exenatide "a rilascio prolungato" e la lixisenatide, approvata dall'EMA nel 2013. Infine, all'inizio di quest'anno è stata approvata da FDA ed EMA l'albiglutide.

Per gli agonisti del recettore del GLP-1 le informazioni in effetti sono scarse. L'exenatide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con FG tra 30 e 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e non è raccomandata per valori di FG <30

ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e nei pazienti con ESRD. Alcuni case-report hanno descritto un peggioramento della funzione renale in pazienti che assumevano l'exenatide, nella maggior parte dei casi i pazienti avevano almeno un fattore di rischio di danno renale o assumevano farmaci in grado di dare un danno renale. In ogni caso, queste osservazioni hanno generato un alert per l'exenatide da parte dell'FDA. I risultati di una recente metanalisi hanno mostrato che l'utilizzo della liraglutide è sicuro ed efficace nei pazienti con disfunzione renale lieve, tuttavia non è raccomandato in presenza di riduzione della funzione renale moderata o severa, incluso l'ESRD (Tabella 2). Anche per la lixisenatide vi è limitata esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata e nessuna esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave o con malattia renale terminale.

Recentemente è stato pubblicato uno studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di albiglutide, un agonista recettoriale del GLP-1 con somministrazione settimanale, con un inibitore della DPP-IV, il sitagliptin, in pazienti con DMT2 e compromissione renale di vario grado: lieve, moderata e grave<sup>(16)</sup>. L'albiglutide determinava una maggiore riduzione della HbA1c a parità di effetti collaterali che erano peraltro solo di lieve entità.

In conclusione si suggerisce molta cautela nell'utilizzo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nei pazienti

Tabella 2. Limiti di prescrivibilità delle incretine in funzione del livello di insufficienza renale (da riferimenti bibliografici 17 e 20).

	Insufficienza renale lieve (GFR 80-50 ml/min)	Insufficienza renale moderata (GFR 50-30 ml/min)	Insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min)	Dialisi
Sitagliptin	100 mg × 1	50 mg × 1	25 mg × 1	25 mg × 1
Vildagliptin	50 mg × 2	50 mg × 1	50 mg × 1	50 mg × 1
Saxagliptin	5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	Non raccomandato
Linagliptin	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1
Exenatide	No variazione dose	Riduzione della dose	Non raccomandato	Non raccomandato
Liraglutide	No variazione dose	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato

Tabella 3. Caratteristiche farmacocinetiche degli inibitori della DPP-4 (da riferimento bibliografico 21).

Farmaco	Emivita (h)	Inibizione DPP-4	Eliminazione
Sitagliptin	8-24	Max 97% (>80% 24 h post-dose)	Renale (80% immodificato)
Vildagliptin	1.5-4.5	Max 95% (>80% 24 h post-dose)	Metabolizzato a metabolita inattivo, escrezione renale (22% immodificato)
Linagliptin	10-40	Max 80% (~70% 24 h post-dose)	Renale (5%), fecale (85%)
Saxagliptin	2.2-3.8	Max 80% (~70% 24 h post-dose)	Metabolizzato a metabolita attivo, escrezione renale (12-29% immodificato, 21-52% metabolita)
Alogliptin	12.5-21.1	Max 90% (~75% 24 h post-dose)	Renale (>70% immodificato)

con DMT2 e MRC ed è necessario effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale in particolare quando si utilizza l'exenatide.

Laddove possibile impiegarli, restano al momento l'unica classe di farmaci antidiabetici doppiamente utili per la loro ben nota capacità di contribuire anche al calo ponderale, in virtù di un rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente riduzione dell'appetito; in tal senso possono essere di notevole beneficio per quei pazienti con insufficienza renale lieve che per fallimento secondario degli IO sarebbero candidabili alla terapia insulinica multiniettiva, la quale al contrario si associa quasi invariabilmente ad incremento ponderale.

### Inibitori della DPP-4

Gli inibitori della DPP-4 aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente prevenendo il degrado del GLP-1 endogeno DPP-4-mediato. Il sitagliptin è stato approvato nel 2006, seguito dal vildagliptin (disponibili nell'UE e in altri paesi dal 2007, ancora in corso di approvazione negli Stati Uniti), saxagliptin nel 2009, alogliptin in 2010 in Giappone, e linagliptin nel 2011 negli Stati Uniti e un anno dopo in Europa. Nonostante il loro meccanismo di azione comune, questi agenti hanno eterogeneità strutturale che si traduce in differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (Tabella 3, Figura 5)<sup>(17-21)</sup>. Tali diversità possono

diventare di interesse quando considerate per pazienti con insufficienza renale. Ad esempio, mentre sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin hanno essenzialmente una eliminazione renale, linagliptin è eliminato principalmente attraverso il sistema enteroepatico. Tutti gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati nella MRC lieve (stadi 1 e 2) senza necessità di aggiustamento della dose. Tuttavia, per FG <50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, è necessaria una riduzione della dose per tutti gli inibitori della DPP-4, ad eccezione di linagliptin (Tabella 2). Per il loro meccanismo d'azione, l'accumulo nel plasma degli inibitori della DPP-4 è considerato un rischio potenziale non a causa di ipoglicemia ma, probabilmente, a causa di eventi avversi sconosciuti. La dose di sitagliptin deve essere dimezzata (50 mg/die) in pazienti con moderata disfunzione renale (FG tra 30 e 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) oppure ridotta ad un quarto (25 mg/die) nei pazienti con MRC grave (FG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Il dosaggio sia del saxagliptin che del vildagliptin deve essere dimezzato in presenza di MRC moderata o severa (Tabella 2). Il linagliptin, al contrario, si propone come farmaco che, prescritto in qualsiasi stadio di funzione renale non necessita di variazioni di posologia e, pertanto, non espone il paziente a rischi in caso di deterioramento anche in breve arco temporale della funzione renale.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con DMT2 e MRC sono stati condotti diversi trial clinici randomiz-

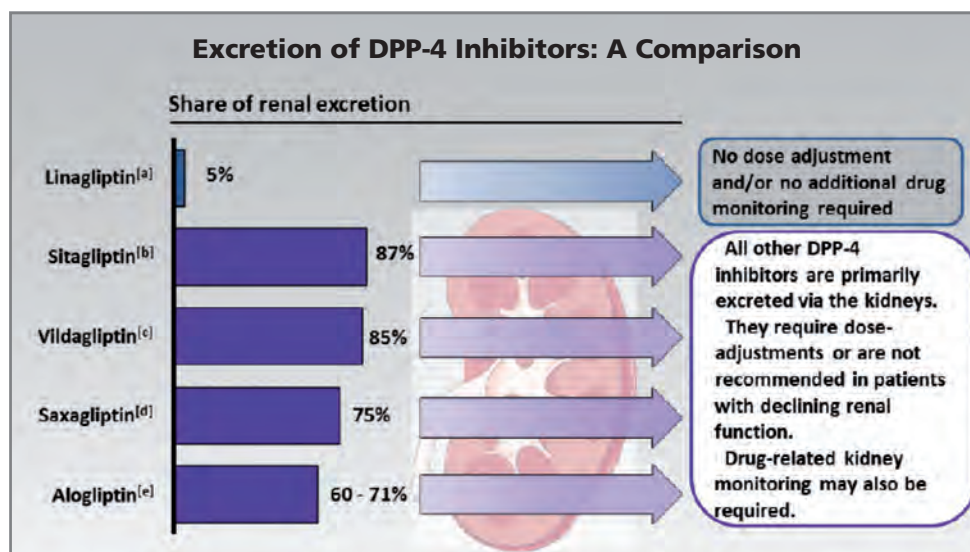


Figura 5. Differenti proprietà farmacocinetiche degli inibitori della DPP-4 (da riferimenti bibliografici 17-21).

zati. McGill et al. in uno studio randomizzato condotto in pazienti con DMT2 e grave insufficienza renale (FG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hanno dimostrato come il linagliptin (5 mg/die) aggiunto alla terapia ipoglicemizzante in corso, determinava a 12 settimane una riduzione significativa dell'HbA1c rispetto al placebo (differenza nei due trattamenti, -0.60%; 95% IC -0.89, -0.31; p < 0.000). Tale differenza permaneva anche a distanza di un anno. La cosa ancora più interessante è che vi era un rischio di ipoglicemie molto basso nei pazienti in trattamento attivo, simile al placebo (tre pazienti per gruppo avevano manifestato episodi ipoglicemici)<sup>(22)</sup>.

Anche per il saxagliptin è stata dimostrata la capacità di migliorare il controllo glicemico in pazienti con alterata funzione renale. Nowicki et al. hanno infatti studiato 170 pazienti con DMT2 e vario grado di disfunzione renale dimostrando l'efficacia del farmaco ad un dosaggio di 2.5 mg/die nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave. Anche in questo studio non si documentava un aumento significativo di episodi ipoglicemici<sup>(23)</sup>.

Arjona Ferreira et al. hanno confrontato invece l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin rispetto a glipizide in 426 pazienti diabetici tipo 2 con inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7,0-9,0%) ed insufficienza renale cronica moderata-grave. Dopo 54 settimane di trattamento con sitagliptin (50 mg qd per insufficienza renale cronica moderata [FG tra 30 e 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>] e 25 mg qd per una insufficienza renale cronica grave [FG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>]), la riduzione della HbA1c dal basale (-0,8%) è stata non inferiore a quella ottenuta con glipizide (-0,6%), con una minore incidenza di ipoglicemie sintomatiche (6,2% contro 17,0%; p = 0.001) oltre che una riduzione del peso corporeo<sup>(24)</sup>.

In definitiva, tutti gli esponenti di questa classe farmacologica, potendo essere impiegati anche nella MRC moderata-grave (pur con le variazioni posologiche sopra ricordate), risultano valide alternative alla metformina in questa fase della storia naturale della ND.

Dal punto di vista pratico, per l'assenza di rischio di ipoglicemie gli inibitori della DPP-4 non richiedono di per sé assiduo monitoraggio glicemico, da riservare ai soli casi di associazione con sulfonilurea o insulina. Tali farmaci, inoltre, si sono presentati fin da subito come valide alternative agli IO tradizionali perché contribuiscono efficacemente al raggiungimento degli specifici target glicemici senza causare incremento ponderale. Infine, la maggior parte degli inibitori della DPP-4 è somministrata con una dose standard una volta al giorno, peraltro non necessariamente legata ad un pasto, favorendo così l'aderenza alla terapia, aspetto di primaria importanza quando si considerino soprattutto pazienti diabetici come quelli con MRC, che per età e comorbidità sono di solito sottoposti a corpose politerapie. A tal proposito si rammenta anche come questa classe di farmaci non eserciti alcuna significativa influenza sul sistema enzimatico CYP e non possa essere coinvolta in interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Per completezza si aggiunge che in Italia, secondo le normative AIFA vigenti, l'utilizzo di tali farmaci in mo-

noterapia in regime di rimborsabilità è prevista proprio negli stadi  $\geq 3^\circ$  KDOQI di MRC; per quanto pazienti in questi stadi di MRC trattabili con successo con una monoterapia siano comunque una proporzione limitata, tale strategia terapeutica può risultare utile nella misura in cui si adotta un farmaco perlopiù in monosomministrazione giornaliera e senza incrementare il rischio degli effetti collaterali sopra ricordati (ipoglicemie, incremento ponderale) che risulterebbe al contrario elevato trattando i pazienti con sulfaniluree/insulina. Va anche ricordato che la possibilità di aggiungere tali farmaci alla terapia insulinica, recentemente riconfermata dall'AIFA in regime di rimborsabilità, consente la stabilizzazione del profilo glicemico e la riduzione della posologia dell'insulina, aspetto importante quest'ultimo soprattutto nelle categorie di pazienti anziani e con MRC in cui essa si associa in modo particolare a rischio di ipoglicemie.

## Possibili meccanismi extraglicemici di protezione renale delle incretine

Dati recenti suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione delle complicanze diabetiche al di là dei loro effetti metabolici<sup>(25-29)</sup>. Dati nell'animale hanno dimostrato ad esempio che vildagliptin è in grado di prevenire la degenerazione dei nervi periferici mentre il sitagliptin potrebbe avere effetti anti-infiammatori e anti-apoptotici in cellule retiniche ed esercita effetti benefici sulla integrità della barriera emato-retinica nelle retine di ratti diabetici.

Per quanto riguarda la nefropatia è noto che sia il recettore del GLP-1 che la DPP-4 sono espressi a livello renale anche se le informazioni a questo proposito sono ancora incomplete. I recettori del GLP-1 sono espressi sia nei tubuli prossimali che nel glomerulo renale e nei podociti. La presenza della DPP-4 è descritta sul *brush border* del tubulo prossimale, nei podociti, nelle cellule mesangiali e nelle cellule muscolari lisce vascolari glomerulari.

Studi sperimentali nell'animale suggeriscono che gli agonisti del recettore del GLP-1 sono efficaci nel ridurre la progressione del danno renale proteggendo l'endotelio vascolare, migliorando lo stress ossidativo e la risposta infiammatoria locale<sup>(30)</sup>. I recettori del GLP-1 sono ridotti nel ratto diabetico e il trattamento con exenatide ne aumenta l'espressione<sup>(31)</sup>. Sempre nel modello animale con diabete di tipo I si è documentato come il trattamento con gli agonisti del GLP-1 sia in grado di ridurre l'albuminuria, prevenire l'ipertrofia glomerulare e l'infiltrazione dei macrofagi nel glomerulo e ridurre la fibrosi glomerulare e tubulo-interstiziale, indipendentemente dai valori glicemici<sup>(32)</sup>. Questo effetto protettivo potrebbe essere dovuto ad una inibizione, mediata dalla protein chinasi-A, della NAD(P)H ossidasi, oltre che ad una riduzione dell'espressione dei recettori degli AGE. Dati recenti, inoltre, mostrano come l'aggiunta di exendin-4 a cellule mesangiali umane in vitro diminuisce l'espressione del *transforming growth factor (TGF)-β1* e

del *connective tissue growth factor* (CTGF) indotta dall'iper-glicemia<sup>(33)</sup>. Entrambe queste citochine inducono accumulo di matrice extracellulare e fibrosi nel mesangio glomerulare.

Dati sperimentali in vitro e in vivo mostrano anche una inibizione dell'angiotensina II mediata dal GLP1.

Un ulteriore e importante meccanismo di protezione renale è legato alla capacità natriuretica del GLP-1, ampiamente documentata, che causa una riduzione della pressione arteriosa (PA). Una recente metanalisi che ha incluso trial di fase III ha mostrato come gli agonisti del recettore del GLP-1 riducano la pressione sistolica di 2-5 mmHg con un minor effetto sulla diastolica. Questo effetto sulla PA è meno evidente per inibitori della DPP-4. L'effetto sulla PA degli agonisti del recettore del GLP-1 oltre all'effetto diuretico potrebbe essere attribuito in parte anche al loro effetto positivo sulla funzione endoteliale, all'aumento del rilascio di fattori vasoattivi (NO e ANP), alla diminuzione di ET-1 e ad un intervento sul sistema nervoso autonomo. A questi fattori può essere ascritto l'aumento della FC descritto per gli agonisti recettoriali del GLP-1 e non per gli inibitori della DPP-4.

Tutti questi differenti meccanismi convergono nel determinare un'inibizione della sclerosi glomerulare ed una conseguente riduzione dell'albuminuria.

La DPP-4 appare avere un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare sia il diabete che la glomerulosclerosi. La sua espressione è aumentata nei ratti resi diabetici nutriti con dieta con alto contenuto di grassi. L'effetto protettivo renale della DPP-4 è stato documentato in ratti con DMT1 nei quali si è visto che il trattamento con vildagliptin determina una riduzione dell'albuminuria ed un miglioramento del quadro istologico glomerulare; questo si conferma anche nel DMT2. Sebbene le azioni pleiotropiche degli inibitori della DPP-4 siano attribuite principalmente ai loro effetti sul GLP-1, bisogna però ricordare che sono conosciuti altri substrati della DPP-4, come ad esempio il *brain/atrial natriuretic peptide* (BNP),

il peptide YY, il *neuropeptide Y* e lo *stromal-derived factor-1 alpha* che, come è noto, hanno effetti cardiovascolari e renali (Figura 6).

In sintesi, è possibile quindi ipotizzare un meccanismo di protezione renale da parte delle incretine che sia indipendente dal solo controllo glicemico.

## Efficacia delle incretine nella nefropatia diabetica nell'uomo

Gli studi preclinici avvalorano l'ipotesi che l'inibizione della DPP-4 può esercitare un effetto nefro-protettivo diretto, fornendo quindi un razionale per una loro valutazione sperimentale nell'uomo. I dati riguardanti gli effetti renali dell'uso degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave sono derivati principalmente da analisi post-hoc di popolazioni con DMT2 reclutate in studi di registrazione, mentre sono disponibili solo pochi studi disegnati ad hoc. A questo proposito Kothny et al. hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di vildagliptin, rispetto al placebo, aggiunto ad un trattamento antidiabetico stabile, in un trial randomizzato della durata di 52 settimane<sup>(34)</sup>. Il FG stimato mostrava un lieve calo a un anno di follow-up in entrambi i gruppi di trattamento. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la variazione media del FG stimato rispetto al basale è stata rispettivamente di -1,62 e -1,80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nei pazienti trattati con vildagliptin e placebo. In pazienti con insufficienza renale grave, la variazione media rispetto al basale è stata di -1,98 e -2,44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in pazienti trattati con vildagliptin e placebo. Nello studio di Arjona Ferreira et al. ricordato precedentemente<sup>(24)</sup> e nel quale il sitagliptin è stato confrontato con glipizide, si è osservato un calo simile del FG stimato con entrambi i trattamenti (a 54 settimane: sitagliptin, -3,9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; glipizide, -3.3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tra i pazienti randomizzati con insufficienza renale moderata all'arruolamento, 28 su 149 (18,8%) con sita-

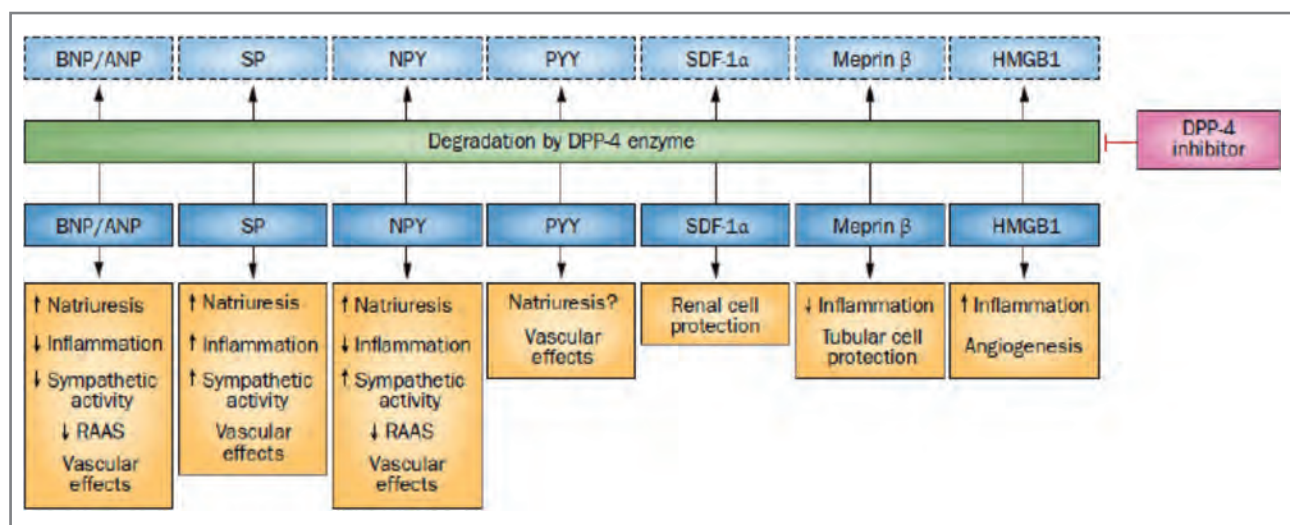


Figura 6. Possibili effetti renali degli inibitori della DPP-4 indipendenti dal GLP-1 (da riferimento bibliografico 26).

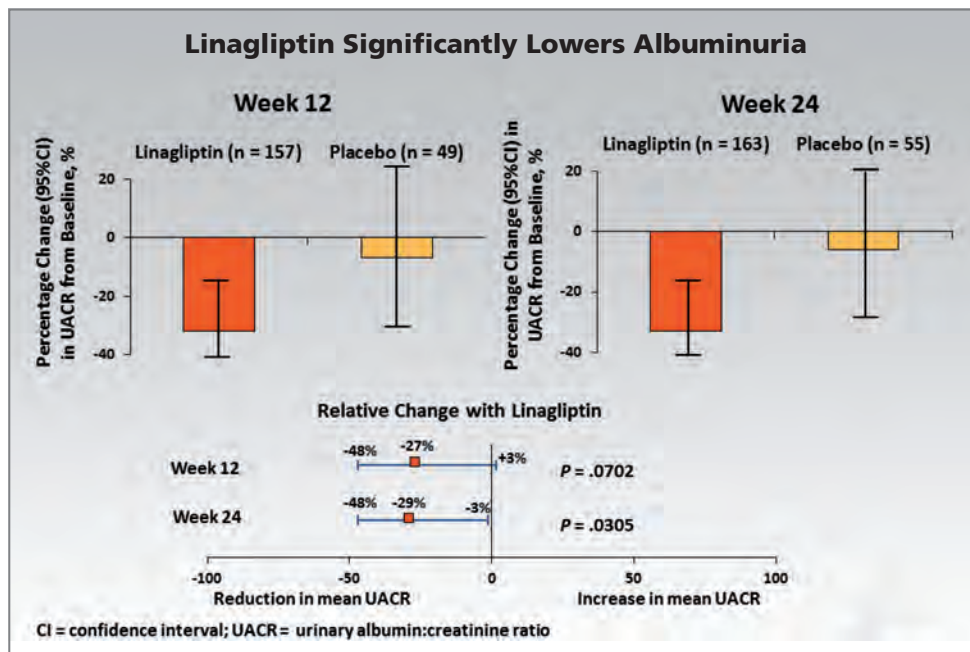


Figura 7. Effetto della terapia con linagliptin sull'albuminuria (da riferimento bibliografico 35).

gliptin e 17 su 154 (11,0%) con glipizide progredivano verso l'insufficienza renale grave durante lo studio. Le variazioni dal basale delle EUA non differivano tra i trattamenti.

Group e coll. hanno invece studiato la capacità del linagliptin, in aggiunta alla terapia con inibitori del RAS, di influenzare la EUA nell'uomo. Per fare questo hanno analizzato i dati di quattro studi randomizzati, controllati, a doppio cieco di fase III della durata di 24 settimane<sup>(35)</sup>. Sono stati identificati 217 pazienti con DMT2 e albuminuria. I pazienti sono

stati randomizzati al trattamento con 5 mg di linagliptin (n=162) o placebo (n=55); l'endpoint primario era la percentuale di variazione della EUA dal basale. A 24 settimane l'EUA si riduceva del 32% (95% IC -42,-21; P=0.05) nei pazienti in trattamento attivo e del 6% (95% IC +27, -23) nei pazienti trattati con placebo (Figura 7). La differenza tra i gruppi è stata del 28% (95% IC -47,-22; P = 0.0357). È da sottolineare come la differenza osservata era indipendente sia dalla variazione dell'HbA1c che dalla variazione dei valori pressori.

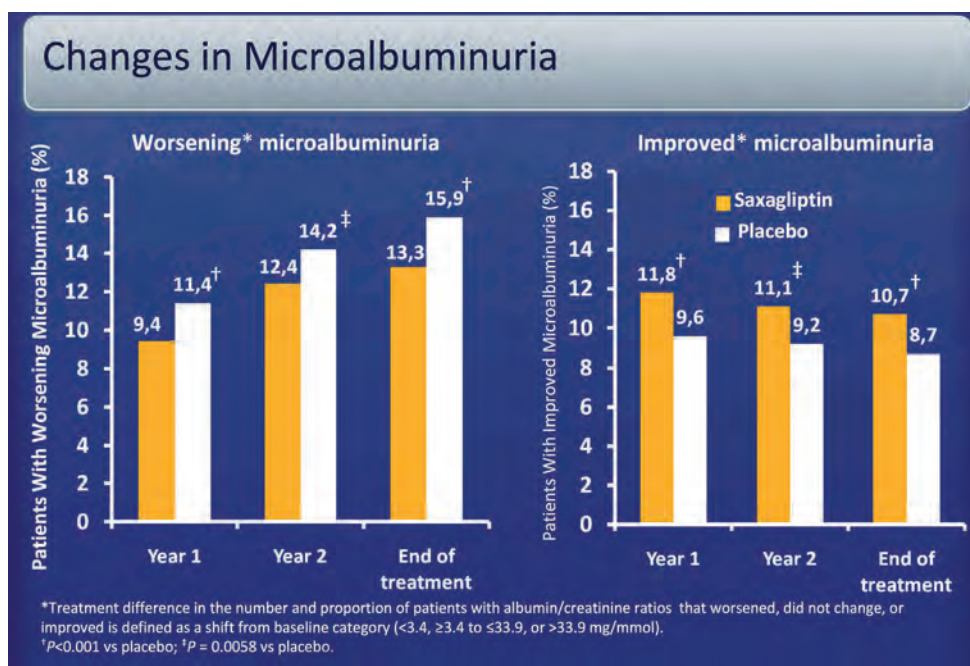


Figura 8. Effetto della terapia con saxagliptin sull'albuminuria (da riferimento bibliografico 36).



Informazioni interessanti in questo ambito sono state prodotte anche dallo studio *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (SAVOR)*<sup>(36)</sup>. Questo trial è stato disegnato per verificare la sicurezza, in termini di rischio cardiovascolare, e l'efficacia del saxagliptin. A questo scopo 16.492 pazienti con DMT2 ad alto rischio CV sono stati randomizzati a ricevere saxagliptin o placebo. L'endpoint primario era un endpoint composito formato da morte CV, IM o stroke ischemico. Lo studio concludeva che il saxagliptin non aumentava il rischio di eventi ischemici. Lo studio ha valutato anche l'impatto del saxagliptin sulla EUA dimostrando come i pazienti in trattamento attivo avevano un ridotto sviluppo e progressione della microalbuminuria. Infatti a due anni migliorava il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) (72 pazienti [11.1%] nel gruppo saxagliptin vs. 295 pazienti [9.2%] nel gruppo placebo) e si riduceva la probabilità di avere un peggioramento della ACR rispetto al placebo (414 pazienti [12.4%] nel gruppo saxagliptin vs. 457 pazienti [14.2%] nel gruppo placebo) (Figura 8). Diversi altri studi con ridotto numero di pazienti hanno confermato questo dato.

## Conclusioni

Le evidenze disponibili suggeriscono che gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 possono ridurre la progressione della malattia renale nei pazienti con DMT2, anche con un meccanismo d'azione diretto sul rene. Sono a questo punto necessari trial clinici, con adeguata potenza, da condurre in pazienti con DMT2 e malattia renale con endpoint renali solidi. Informazioni a questo proposito inizieremo ad averle dai risultati dello studio MARLINA (*Efficacy, Safety & Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects with Renal Disease with Linagliptin*) che ha l'obiettivo di valutare la capacità proprie del linagliptin di ridurre l'albuminuria in pazienti con DMT2 e danno renale. Tutto questo al fine di comprendere se le promettenti informazioni iniziali potranno tradursi nel prossimo futuro in un reale beneficio clinico nei pazienti con DMT2 e MRC.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Whiting DR, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 311-321, 2011.
- United States Renal Data System. Annual data report. 2000, 2007. <http://www.usrds.org/atlas.htm>, [http://www.usrds.org/adr\\_2000.htm](http://www.usrds.org/adr_2000.htm).
- Williams ME, et al. Diabetic CKD/ESRD 2010: a progress report?, *Semin Dial* 23: 129-133, 2010.
- Ninomiya T, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 1813-1821, 2009.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S1-S266, 2002.
- Thomas MC, et al. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust* 185: 140-144, 2006.
- Penno G, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-9, 2011.
- De Cosmo S, et al. AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 29: 657-62, 2014.
- Ruggenenti P, et al. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol. Dial. Transplant* 15: 1900-1902, 2000.
- Cooper ME, et al. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 44: 1957-1972, 2001.
- De Cosmo S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant* 28: 29-36, 2013.
- Phung OJ, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 303: 1410-1418, 2010.
- Gross JL, et al; for Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 154: 672-679, 2011.
- Moen MF, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1121-1127, 2009.
- National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 49 (Suppl 2): S1-S179, 2007.
- Leiter LA, et al. Efficacy and Safety of the Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Albiglutide Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment: A Randomized Phase III Study. *Diabetes Care*. Jul 21. pii: DC\_132855, 2014.
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Co. <http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com>.
- Vincent SH, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* 35: 533-538, 2007.
- He H, et al. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 37: 545-554, 2009.
- Bristol-Myers-Squibb Company, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Available at [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_onglyza.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf). Accessed March 12, 2012.
- Christopher R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 30: 513-27, 2008.
- McGill JB, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36: 237-44, 2013.
- Nowicki M, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*. 65: 1230-1239, 2011.
- Arjona Ferreira JC, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 36(5): 1067-73, 2013.

25. Tanaka T, et al. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Intern* 2014; doi:10.1038/ki.236 [Epub ahead of print], 2014.
26. Muskiet MHA, et al. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 10: 88-103, 2014.
27. Russo E, et al. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 161-70. doi: 10.2147/DMSO.S28951, 2014.
28. Giorda CB, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 46: 406-19, 2014.
29. von Websky K, et al. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23: 000-000 DOI:10.1097/01.mnh.0000437542.77175.a0, 2014.
30. Mima A, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC $\beta$  activation in diabetes. *Diabetes* 61: 2967-2979, 2012.
31. Park CW, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 18: 1227-1238, 2007.
32. Kodera R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 54: 965-978, 2011.
33. Li W, et al. Inhibition of the expression of TGF- $\beta$ 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Physiol Biochem* 30: 749-57, 2012.
34. Kothny W, et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 14: 1032-9, 2012.
35. Groop PH, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 36: 3460-8, 2013.
36. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-26, 2013.

