

Rassegna

Recenti acquisizioni in tema di nefropatia diabetica nel diabete tipo 2

Novelties in the field of chronic renal disease in type 2 diabetes

F. Parolini¹, E. Biancalana¹,
L. Giannini¹, A. Solini²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università
di Pisa; ² Dipartimento di Patologia
Chirurgica, Medica, Molecolare
e dell'Area Critica, Università di Pisa

RIASSUNTO

Diabete tipo 2 (T2D) e danno renale sono strettamente correlati; l'aumentata incidenza del T2D e la rilevanza clinica della nefropatia diabetica (ND), che comporta un sostanziale incremento di morbidità e mortalità CV, rende ragione dell'interesse scientifico e clinico tuttora generato da questa temibile complicanza. Studi recenti (avvalorando dati già presenti in letteratura sull'eterogeneità delle alterazioni strutturali in soggetti microalbuminurici) hanno messo in luce il ruolo del tubulo renale nella fisiopatologia della ND, mettendo in discussione la classica visione "glomerulo-centrica". Nel T2D, il tubulo va incontro a importanti alterazioni energetico-funzionali e a processi infiammatori-fibrotici, oltre a essere molto suscettibile al danno acuto, che potrebbe concorrere a spiegare la prevalenza rilevante di soggetti con "fenotipo non albuminurico" di danno renale. Recenti acquisizioni suggeriscono come il tubulo, attraverso un cross-talk con il glomerulo, sia coinvolto anche nella genesi dell'albuminuria.

Data la rilevanza clinica della ND, è fondamentale identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare la complicanza, concentrando su questi gli sforzi maggiori in termini di prevenzione e trattamento; pertanto, accanto ai classici biomarcatori, ne stanno emergendo di nuovi, con forte interesse per marcatori di danno tubulare, alla luce delle suddette acquisizioni di fisiopatologia. Grazie alle moderne tecniche di proteomica, metabolomica e genomica, risulta promettente l'elaborazione di pannelli, in grado di migliorare significativamente la predittività, pur essendo al momento difficilmente implementabili nella pratica clinica, anche in ragione dei costi elevati. Infine, mentre fino a pochi anni fa l'unica strategia per contrastare lo sviluppo e la progressione della ND era uno stretto controllo metabolico e pressorio, farmaci ipoglicemizzanti di recente introduzione nella pratica clinica, quali GLP-1R agonisti e SGLT2 inibitori, appaiono dotati di importanti effetti di riduzione della albuminuria e di stabilizzazione del filtrato glomerulare.

SUMMARY

Type 2 diabetes (T2D) and renal damage are closely related: the rise in the incidence of T2D and the clinical importance of diabetic nephropathy (DN), implying a substantial increment of cardiovascular morbidity and mortality, explains the scientific and clinical interest generated by this fearsome complication. Recent studies, confirming data already present in literature on the heterogeneity of structural alterations in microalbuminuric individuals, have outlined the renal tubule's role in the pathophysiology of DN, challenging the classical "glomerulo-centric" view. In T2D, the tubule undergoes major energetic and functional alterations and inflammatory and fibrotic processes; it is also susceptible to acute damage, which may help explain the high prevalence of subjects with a "non-albuminuric phenotype" of renal damage. Recent data suggest the tubule, via cross-talk with the glomerulus, might also be involved in causing albuminuria. Given the importance of DN, subjects at risk of this complication need to be identified early, focusing on them as a target of major efforts in terms of prevention and treatment. Fortunately, together with classic biomarkers, some new ones are emerging, arousing great interest in markers of tubular damage, in the light of recent pathophysiological knowledge. Modern techniques – proteomics, metabolomics and genomics – are leading to the development of promising test panels with significantly better predictive power, though they do not appear to be immediately implementable in clinical practice, partly because of their high costs. Till some years ago the only strategy to fight the development and progression of DN was strict glucose and blood pressure control, but anti-hyperglycemic agents recently introduced in clinical practice, like GLP-1R agonists and SGLT2 inhibitors, appear to reduce albuminuria and stabilize the glomerular filtration rate.

Corrispondenza: Anna Solini, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa – Tel. +39 050 993482 – Fax +39 050 553235 – E-mail: anna.solini@med.unipi.it

Parole chiave: malattia renale cronica, fenotipo non albuminurico, biomarcatori, SGLT2 inibitori, GLP-1 analoghi •

Key words: chronic renal disease, non-albuminuric phenotype, biomarkers, SGLT2 inhibitors, GLP-1 analogues

Pervenuto il 17/07/2018 • **Accettato** il 19/07/2018

Introduzione

Diabete tipo 2 (T2D) e danno renale sono legati da una relazione complessa: il diabete è la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nei paesi sviluppati, e circa un terzo dei pazienti con diabete sviluppa, nel corso del tempo, la malattia renale cronica, usualmente definita e classificata in base alla stima del filtrato glomerulare (eGFR) e al grado di albuminuria. Tale condizione si associa, inoltre, a un incremento di morbilità e mortalità (CV), che costituisce la principale causa di morte nel paziente diabetico nefropatico^{1,2}. Questa temibile complicanza rappresenta un severo problema di salute pubblica anche perché, al contrario delle complicanze macrovascolari del diabete (infarto miocardico, ictus e amputazione), per le quali, nel ventennio 1990-2010, si è osservato un decremento, la prevalenza della nefropatia diabetica si è mantenuta stabile³, a dispetto della grande attenzione volta al miglioramento del controllo metabolico e pressorio, anche attraverso la personalizzazione della terapia. Inoltre, l'allungamento della vita media del soggetto con diabete e l'enorme aumento d'incidenza della malattia, ormai vista come una vera e propria "epidemia"⁴ determinerà nei prossimi anni un ulteriore incremento della malattia renale cronica¹.

La rilevanza clinica di questa temibile complicanza ha richiamato, negli ultimi anni, l'attenzione di molti ricercatori, con un aumento significativo delle conoscenze in termini di fisiopatologia del danno renale in corso di T2D; è emersa prepotentemente la necessità di identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare tale complicanza, sui quali dovrebbero concentrarsi gli sforzi maggiori in termini di prevenzione e di trattamento; infine, negli ultimi tre-quattro anni sono entrati nella pratica clinica nuove categorie di farmaci ipoglicemizzanti che appaiono esercitare un importante effetto nefroprotettivo. Lo scopo di questa breve rassegna è proprio quello di fare il punto su queste novità.

Fisiopatologia e meccanismi di danno

Sin dalla prima descrizione proposta nel 1936 da Kimmelstiel e Wilson⁵, che documentavano una glomerulosclerosi diffusa a carattere nodulare, gli studi sul coinvolgimento del rene in corso di diabete si sono sempre focalizzati sul ruolo del glomerulo. Modificazioni profonde della struttura glomerulare – come l'espansione mesangiale, la riduzione nella superficie capillare, la perdita podocitaria – sono caratteristiche importanti che contribuiscono alla differenziazione anatomopatologica da altre glomerulopatie; tuttavia, una visione aggiornata della nefropatia nel T2D vede il danno glomerulare

non come suo unico determinante e, identificandone la molteplicità dei fenotipi e la complessità fisiopatologica, suggerisce di abbandonare il termine classico di "nefropatia diabetica" (DN), che andrebbe sostituito dal concetto più ampio di "malattia renale in corso di diabete". La visione tradizionale, che ricalca bene la storia naturale della nefropatia nel diabete tipo 1 (T1D), è quella di una malattia progressiva caratterizzata inizialmente da iperfiltrazione glomerulare, successivo aumento dell'escrezione urinaria di albumina, calo progressivo del filtrato ed evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. Questo modello non è del tutto esportabile al T2D. Già nel 1996 Fioretto et al.⁶ documentavano che, in soggetti diabetici con microalbuminuria, le alterazioni strutturali rilevabili a livello renale erano eterogenee anche a parità di funzione renale. Solo il 29% dei pazienti analizzati presentava il pattern tipico, classicamente associato al T1D, caratterizzato da ispessimento della membrana basale glomerulare, espansione mesangiale e ialinosi arteriolare; un ulteriore 29% di pazienti non presentava alterazioni strutturali degne di nota e nel 42% dei pazienti si evidenzia un pattern atipico, con prevalente interessamento tubulo-interstiziale e vascolare e scarso coinvolgimento del glomerulo. Queste osservazioni, largamente confermate, unite alle recenti acquisizioni isto-patologiche tubulo-interstiziali, mettono quindi in discussione la classica visione "glomerulo-centrica" della DN in favore di un ruolo, forse altrettanto importante, del tubulo prossimale.

Dal punto di vista anatomico il tubulo prossimale costituisce la porzione del nefrone in diretta continuità con l'epitelio parietale della capsula di Bowman. Misura circa 14 mm di lunghezza, ed è suddiviso in tre segmenti: S1 (due terzi iniziali della *pars convoluta*); S2 (porzione finale della *pars convoluta* e porzione iniziale della *pars recta*); S3 (porzione terminale della *pars recta*). Le cellule del segmento S1 presentano un alto orletto a spazzola apicale, un esteso apparato endocitico-lisosomiale e abbondanti mitocondri, caratteristiche che tendono a ridursi nel segmento S2, fino a scomparire del tutto nelle cellule epiteliali del segmento S3. Nel rene gran parte delle arteriole glomerulari afferenti trae origine dalle arterie interlobulari che, in seguito a progressive divisioni dicotomiche, forniscono i capillari glomerulari che confluiscono nel polo vascolare del nefrone per dare origine all'arteriola efferente. Queste ultime riforniscono il plesso capillare peritubulare e garantiscono l'apporto di O₂ e nutrienti alle cellule tubulo-interstiziali.

Ipotesi energetica

Il rene riceve circa il 20% dell'output cardiaco; il principale determinante della richiesta renale di O₂ è rap-

presentato dal riassorbimento tubulare di Na^{2+} che avviene per circa i 2/3 nel tubulo prossimale, sostenuto dall'attività della $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$ ATPasi della membrana basolaterale ⁷. Nel T2D, come è noto, il carico filtrato di glucosio aumenta per effetto dell'incremento della glicemia, e con esso aumenta anche la capacità riassorbitiva tubulare. Il riassorbimento tubulare del glucosio avviene a opera dei trasportatori SGLT situati sul versante apicale della membrana cellulare, che operano il cotrasporto $\text{Na}^{2+}/\text{glucosio}$, e il cui funzionamento è strettamente dipendente dal mantenimento di un gradiente elettrochimico per il Na^{2+} a opera della $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$ ATPasi; ne deriva un aumento proporzionale del consumo di O_2 che in modelli sperimentali è stimabile intorno al 30%. Nel processo di riassorbimento tubulare del Na^{2+} intervengono anche altri trasportatori, tra cui lo scambiatore $\text{Na}^{2+}-\text{H}^{+}$ tipo 3 (NHE3), che necessita anch'esso di una $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$ ATPasi per mantenere il gradiente elettrochimico; tale trasportatore è iperespresso sia in cellule tubulari umane esposte *in vitro* ad alto glucosio che in modelli murini di diabete, contribuendo all'incremento delle richieste energetiche ⁸. Un adeguato funzionamento del tubulo renale è altamente dispendioso dal punto di vista energetico, anche perché le cellule del tubulo contorto prossimale sono le uniche, oltre agli epatociti, in grado di sostenere la gluconeogenesi, processo che richiede 4 molecole di ATP e 2 di GTP per sintetizzare una molecola di glucosio a partire da lattato e piruvato. La gluconeogenesi renale, che ammonta a circa il 20% in condizioni di digiuno, diventa preponderante in fase post-prandiale, raggiungendo il 60% ⁹. Nel T2D la gluconeogenesi renale appare aumentata di circa tre volte in fase di digiuno, attestandosi su di un livello solo di poco inferiore rispetto a quella epatica, ma non presenta variazioni significative in fase post-prandiale rispetto a quella di un soggetto non diabetico di pari età, sesso e peso corporeo.

In aggiunta alle aumentate richieste di O_2 , nel T2D risulta ridotta anche la capacità del rene di produrre ATP, probabilmente a causa di alterazioni morfo-funzionali mitocondriali e conseguente compromissione del Ciclo di Krebs ¹⁰. L'aumento degli acidi grassi circolanti, tipico del T2D, contribuisce a peggiorare lo squilibrio energetico, considerando che l'ossidazione degli acidi grassi richiede una maggiore quantità di O_2 a parità di ATP prodotto. Queste alterazioni energetico-funzionali del tubulo sono molto precoci, e precedono l'insorgenza di albuminuria e la riduzione del filtrato, suggerendo che si tratti di un meccanismo primario di danno renale nel T2D.

L'apporto di O_2 al tubulo prossimale è ostacolato anche dall'esistenza di un fenomeno di rarefazione capillare,

che costituisce una caratteristica fondamentale della DN in stretta correlazione con il declino del filtrato. L'esposizione a un ambiente iperglicemico, infatti, induce apoptosi delle cellule endoteliali, compromettendo le capacità di rigenerazione cellulare. L'ipossia, inoltre, è in grado di stimolare la produzione di matrice cellulare con meccanismi $\text{TGF}\beta$ -dipendenti e indipendenti ¹¹. L'espansione della matrice, oltre a ostacolare ulteriormente la diffusione di O_2 , comprime e altera l'architettura locale, contribuendo al fenomeno di rarefazione capillare che a sua volta aggrava l'ipossia tubulo-interstiziale; s'instaura così un circolo vizioso che conduce alla fibrosi ¹².

Ruolo dell'infiammazione e della fibrosi tubulare

Il tubulo prossimale va incontro a diverse alterazioni istologiche in corso di diabete, ciascuna delle quali correla intimamente con il declino della funzione renale. Inizialmente compaiono ipertrofia delle cellule tubulari, ispessimento della membrana basale e infiammazione tubulo-interstiziale con infiltrazione mononucleare; con la progressione del danno, si sviluppa fibrosi e atrofia tubulare. Negli stadi avanzati di DN può comparire atrofia a carico della giunzione tra la capsula di Bowman e la porzione iniziale del tubulo prossimale, con formazione di glomeruli atubulari non funzionanti. Queste strutture erano già state descritte nel rene di pazienti affetti da T1D con proteinuria, ma più recentemente sono state individuate anche nel T2D dove compaiono in circa il 7% dei pazienti, con un ulteriore 25% di pazienti che mostra anomalie nella giunzione tubulo-glomerulare anche in assenza di proteinuria ¹³.

Le cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale, per effetto della loro posizione e del principale ruolo di riassorbimento svolto all'interno del nefrone, sono costantemente esposte a una serie di prodotti di filtrazione potenzialmente nocivi che possono innescare reazioni pro-infiammatorie e pro-fibrotiche; la fibrosi tubulo-interstiziale sembra in grado di attivare un feedback positivo che amplifica la fibrogenesi stessa. Tra i fattori legati al metabolismo glucidico, un ruolo di rilievo lo svolgono la glicosuria e la formazione di prodotti terminali di glicosilazione avanzata (AGEs). Inoltre l'iper-espressione di endotelina e angiotensina II, l'attivazione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e la riduzione nei livelli di ossido nitrico (NO) inducono vasocostrizione delle arteriole afferenti ed efferenti e delle arterie interlobulari, fino a determinare un danno di natura ischemico-ipoossica ¹⁴. Altre pathways infiammatorie coinvolte nella patogenesi del danno tubulare correlato al T2D sono la produzione locale di chemochine, citochine infiamma-

torie e molecole di adesione, e l'attivazione del sistema recettoriale purinergico.

Ruolo dell'insufficienza renale acuta e fenotipo emergente

In aggiunta alla tendenza a sviluppare un danno renale cronico, i T2D presentano anche una maggiore suscettibilità al danno acuto (AKI), sia su base ischemica che tossica. Studi recenti hanno evidenziato una stretta relazione reciproca tra le due condizioni, per cui pazienti con CKD hanno un maggior rischio di AKI e pazienti con AKI presentano un rischio quasi doppio di progressione a CKD (Fig. 1). Il danno acuto, infatti, anche se minimo e seguito da una ripresa funzionale apparentemente completa, può innescare fenomeni maladattativi con fibrosi, infiammazione e rarefazione microvascolare che conducono nel tempo a CKD ¹⁵.

Tale relazione sembra inoltre "dose-dipendente": sussiste una relazione diretta tra numero di episodi acuti e peggioramento della prognosi renale ¹⁶. Recentemente, questo meccanismo è stato accreditato come potenziale causa del "fenotipo non albuminurico" del T2D, largamente descritto negli ultimi 10 anni in molti studi osservazionali ^{17 18}. Un contributo importante a queste conoscenze è stato dato dallo studio RIACE, che ha mostrato come, in un'ampia corte di pazienti con T2D, il 56,6% dei pazienti con CKD di grado 3 o superiore erano normoalbuminurici ¹⁹. Non si può, naturalmente, escludere, il ruolo dei trattamenti farmacologici che consentono di raggiungere, in questa classe di pazienti, la prevenzione o normalizzazione dell'albuminuria (farmaci attivi sul RAAS). Questo fenotipo si caratterizza anche per una debole associazione con la retinopatia ²⁰ (in passato ritenuta un correlato obbligato della nefropatia diabetica).

Tubulo e microalbuminuria

Un'ultima nota sul ruolo del tubulo nella patogenesi del danno renale in corso di diabete riguarda il suo possibile coinvolgimento nel determinismo, almeno parziale, della microalbuminuria. Wagner et al. ²¹ hanno dimostrato che, in risposta a un sovraccarico esogeno di albumina, il tubulo prossimale risponde riducendo la quantità di albumina riassorbita mentre, se esposto a un eccesso di albumina endogena conseguente a un danno glomerulare, l'entità del riassorbimento aumenta, suggerendo una modulabilità del processo di riassorbimento tubulare e un'origine primariamente tubulare dell'albuminuria. Di fatto, in un recente studio condotto su pazienti affetti da T2D è stata individuata un'associazione tra disfunzione tubulare e biomarcatori di danno podocitario, che risulta indipendente sia dai livelli di albuminuria che dalla funzione renale ²². L'incremento del carico proteico filtrato svolgerebbe un effetto di tossicità tubulare diretta, configurando un meccanismo alla base dello stretto cross-talk osservato tra glomerulo e tubulo nelle nefropatie albuminuriche. A una maggior filtrazione proteica, infatti, segue un maggior riassorbimento da parte del tubulo e un accumulo patologico di proteine negli endolisosomi delle cellule epiteliali, con conseguente up-regulation di geni pro-infiammatori e pro-fibrotici che contribuisce alla deposizione di matrice extracellulare e alla distorsione dell'architettura tubulo-interstiziale; in altre parole, il tubulo svolgerebbe un effetto favorente lo sviluppo del danno glomerulare.

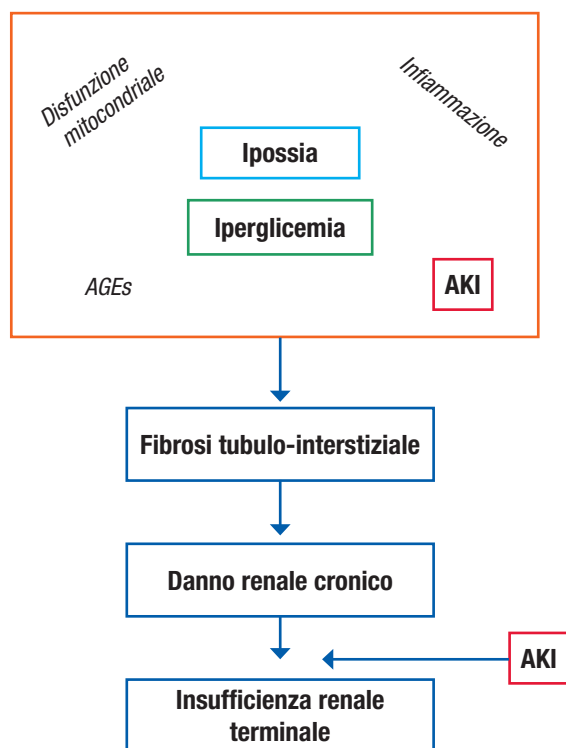


Figura 1. Relazione schematica tra malattia renale cronica in corso di diabete e danno renale acuto (AKI) (da Yu SM, Bonventre JV. *Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease*. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:166-80, mod.).

Nuovi biomarcatori della nefropatia diabetica

Marcatori in uso nella pratica clinica

Come sottolineato, l'incidenza della DN è in costante aumento ed essa rappresenta una delle principali cause di riduzione dell'aspettativa di vita nei pazienti con T2D, conferendo un sostanziale aumento del rischio CV anche ai primi stadi. Pertanto, risulta fondamentale identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare tale complicanza.

Attualmente uno dei parametri più frequentemente utilizzati per monitorare la funzione renale è la stima del filtrato renale con le equazioni CKD-EPI e MDRD, basate sulla creatinina sierica. È stata proposta la stima del filtrato, basata sui livelli plasmatici di cistatina C che, a differenza della creatinina, presenta il vantaggio di non essere correlata con la massa muscolare, la dieta, il sesso, la composizione corporea e l'età, riflettendo in modo più accurato variazioni del GFR nel range normale-alto, e permettendo di rilevare in maniera precoce il declino della funzionalità renale e la progressione verso l'ESRD²³; tuttavia i costi della cistatina non favoriscono la diffusione del suo uso.

Il marcatore di danno più usato nella pratica clinica è l'escrezione urinaria di albumina (AER), con la progressione da micro- a macroalbuminuria, che marca il passaggio dal danno incipiente a quello conclamato. Finora la strategia di elezione è stata quella di identificare i soggetti con fenotipo microalbuminurico (AER 30-300 mg/24 h); più recentemente, l'attenzione dei clinici si è focalizzata anche sulla distinzione, nell'ambito della normoalbuminuria, tra la cosiddetta "low albuminuria" (AER 10-29 mg/24 h) e la normoalbuminuria vera e propria (AER < 10 mg/24 h), essendo i primi gravati da un maggior rischio CV rispetto ai secondi¹⁹.

Nell'ottica di migliorare la predittività, sono state elaborate equazioni che prendono in considerazione, oltre all'albuminuria e all'andamento dell'eGFR, altri parametri clinico/laboratoristici, ottenendo così uno score di rischio. Ne è un esempio la *Kidney Failure Risk Equation* (KFRE)²⁴, dotata di una predittività più accurata rispetto alla valutazione dell'eGFR e dell'albuminuria.

Un marcatore potenzialmente utile e facilmente fruibile è l'acido urico. Elevati livelli di uricemia si associano in maniera piuttosto importante alla malattia renale cronica nei soggetti con T2D, con un incremento del rischio del 10% per ogni aumento di 1 mg/dl dell'uricemia (dopo aggiustamento per l'eGFR basale)²⁵. Alcuni dati suggeriscono che anche i bassi livelli di acido urico predicano la progressione dell'albuminuria nel T2D; tuttavia, una

metanalisi molto recente, ha messo in luce che elevati livelli di acido urico correlano in maniera certa solo con la gotta e la nefrolitiasi, mentre è minima la significatività per la predizione della nefropatia²⁶.

Nell'ambito dei biomarcatori clinici, i dati che provengono dall'uso degli indici di resistenza renale, facilmente campionabili con metodica ultrasonografica, appaiono promettenti. Pazienti con T2D ed eGFR < 60 ml/min/1,73 m², indipendentemente dalla presenza di microalbuminuria, presentano elevati indici di resistenza delle arterie renali²⁷. Inoltre, è stata valutata la capacità vasodilatatoria delle arterie interlobari in risposta ai nitrati sublinguali a basse dosi (*Dynamic Renal Resistive Index*, DRIN), che risulta ridotta nei soggetti con T2D di nuova diagnosi, anche in presenza di una normale escrezione urinaria di albumina; in un follow-up osservazionale di 4 anni, valori più alti del DRIN al baseline predicono lo sviluppo di microalbuminuria in questi pazienti²⁸.

Marcatori emergenti

Negli ultimi anni molti studi clinici hanno testato il ruolo di molecole rilevabili nel sangue o nelle urine, e quindi facilmente dosabili, che identificano anomalie glomerulari o tubulari e risultano coinvolti in specifici processi patogenetici, quali l'infiammazione, la glicosilazione, la disfunzione endoteliale. Studi osservazionali trasversali e, più raramente, studi prospettici hanno evidenziato associazioni positive tra perdita di funzione e biomarcatori delle vie dell'infiammazione e della fibrosi, come il collagene di tipo IV urinario, i recettori solubili del TNF1 e 2 (sTNFR1 e sTNFR2), i fattori di crescita dei fibroblasti 21 e 23 (FGF21, FGF23) e il fattore derivato dal pigmento epiteliale (PEDF). Hanno dato risultati soddisfacenti anche i biomarcatori della disfunzione endoteliale e i biomarcatori del danno cardiaco, incluso il frammento N-terminale del peptide natriuretico pro-B (NT-proBNP)²⁹. In considerazione della nuova visione "tubulo-centrica" nella patogenesi della nefropatia diabetica (precedentemente descritta), assumono una particolare importanza i marcatori di danno tubulare, quali la *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), la lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila (NGAL) e la proteina legante l'acido grasso di tipo epatico (L-FABP)³⁰. Le concentrazioni urinarie di NGAL e L-FABP, corrette per la creatinina, anche dopo aggiustamento per l'eGFR e l'albuminuria al basale, predicono in maniera accurata sia la progressione verso l'ESRD (L-FABP), sia la mortalità per tutte le cause (NGAL). I dati sono anche più consistenti per KIM-1, una proteina espressa sulla membrana apicale delle cellule tubulari prossimali renali danneggiate, e pertanto indicatore specifico di danno tubulare proximale; le sue concentrazio-

ni urinarie aumentano in risposta al danno renale acuto, e al follow-up i suoi livelli urinari ed ematici risultano aumentati al progredire degli stadi di nefropatia ³¹.

Ciascuno dei biomarcatori citati dispone di prove a supporto circa la predittività del declino della funzione renale e, sebbene ciascuno di essi sia ritenuto specifico per un determinato processo patogenetico, esistono correlazioni molto forti anche tra biomarcatori riferibili a processi patogenetici diversi. Tuttavia, sono relativamente pochi gli studi che hanno analizzato simultaneamente biomarcatori diversi, in modo da consentire il miglioramento nella performance predittiva ²⁹.

Nello studio SUMMIT ³², è stato identificato un set di biomarcatori ritenuti rilevanti per diversi processi patologici che conducono alla DN; essi sono stati valutati insieme ad altri biomarcatori noti (per un totale di 207) e analizzati con tecniche multiplex tramite le piattaforme di analisi più efficienti. In tal modo, dopo aggiustamento per diverse variabili cliniche, tra cui l'eGFR basale e l'albuminuria, un pannello di 30 biomarcatori è risultato correlare con il declino della funzionalità renale. Dopo aggiustamento per i fattori confondenti, sono stati selezionati sette biomarcatori dotati di alta predittività: KIM-1, rapporto SDMA/ADMA (symmetric dimethylarginine/asymmetric dimethylarginine), β 2M (β 2-microglobulina), α 1-antitripsina, C16-acilcarnitina, FGF-21 (Fibroblast Growth Factor 21) e uracile.

Il consorzio SYSKID ³³ (*systems biology towards novel chronic kidney disease diagnosis and treatment*) ha utilizzato il data mining e nuove tecniche omiche per costruire un modello che rappresentasse i processi molecolari della CKD nel diabete, selezionando un pannello di 9 biomarcatori correlati alla fibrosi, all'angiogenesi, all'infiammazione e alla funzione endoteliale che, aggiustato per i parametri clinici, ha migliorato in maniera significativa la capacità di predire la progressione della perdita di funzione renale in soggetti con T2D.

Nello studio CACTI (*Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes*) ³⁴ la β 2-microglobulina, la cistatina C, la NGAL e l'osteopontina sono risultati predittivi della riduzione dell'eGFR.

È auspicabile che nei prossimi anni si possa selezionare, tra i molti descritti in Tabella I, i biomarcatori più attendibili, includendo soprattutto quelli con bassa correlazione reciproca, per aumentarne ulteriormente la predittività.

Nuove tecnologie

Negli ultimi anni sono state investite molte risorse in studi che, avvalendosi di metodiche di proteomica, metabolomica e di analisi del profilo di espressione genica

(tecnologie di analisi che consentono la produzione di dati in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo, utili per una descrizione completa e un'interpretazione funzionale del sistema biologico studiato) hanno tentato di identificare gruppi di proteine, metaboliti e RNA/miRNA in grado di predire il rischio del futuro sviluppo e progressione della DN.

L'analisi proteomica utilizza un approccio sistematico per l'identificazione e la quantificazione delle proteine presenti nei liquidi biologici. In particolare l'attenzione è stata focalizzata sulle proteine a basso peso molecolare. Un set di biomarcatori di notevole interesse è il CKD273, costituito da 273 peptidi urinari; tra questi, i livelli di frammenti di collagene, recettori per le Ig polimeriche, CD99 e uromodulina risultano più bassi al peggioramento della funzione renale, mentre i livelli di clusterina, albumina, β 2-microglobulina e α 1 antitripsina sono aumentati ³⁵. Il CKD273 migliora l'accuratezza predittiva circa la progressione dell'albuminuria e la riduzione dell'eGFR. I dati più convincenti riguardo l'utilità del CKD273 provengono da un subset di 737 campioni ottenuti al baseline nello studio DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*) - Protect 2 ³⁶, in cui il CKD273 si associava fortemente all'incidenza di microalbuminuria, indipendentemente dall'AER, dall'eGFR e dalle altre variabili cliniche basali. Altri studi proteomici (il cui limite è la mancanza di aggiustamento dei dati per l'eGFR basale) hanno individuato come predittori del declino della funzione renale il chininogeno e i suoi frammenti; un pannello costituito da uromodulina, progranulina, clusterina; α -1 glicoproteina acida; aptoglobina.

La metabolomica utilizza un approccio sistematico per identificare e quantificare i numerosi metaboliti presenti nei liquidi biologici utilizzando la cromatografia liquida/gas associata alla spettrometria di massa o alla spettroscopia in risonanza magnetica. Molti studi hanno valutato il potenziale della metabolomica nel contesto della DN. Recentemente è stata condotta una review sistematica ³⁷ che ha considerato 12 studi (per la maggior parte trasversali), in cui sono stati identificati prodotti del metabolismo lipidico (acidi grassi esterificati e non esterificati, fosfolipidi), aminoacidi a catena ramificata, carnitina e metaboliti del triptofano, metaboliti degli acidi nucleici, prodotti del ciclo di Krebs o soluti uremici. Nel già citato studio SUMMIT ³², dopo aggiustamento per un esteso set di covariate cliniche, i derivati metilati dell'arginina ADMA e SDMA, e in maniera più forte il loro rapporto, predicevano in maniera indipendente la rapida variazione dell'eGFR. Essi, assieme ai metaboliti uracile, α 1-antitripsina e C-16 acilcarnitina, sono stati inclusi in un pannello costituito complessivamente da sette biomarcatori, che si è rivelato dotato di una discre-

Tabella I. Nuovi biomarcatori, risultati promettenti nel predire lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica.

Biomarcatore	Ruolo biologico	Rilevanza nella ND
Collagene di tipo IV urinario	Principale costituente della matrice extracellulare; nella ND si accumula nell'area mesangiale	Elevati livelli urinari si associano a declino del GFR e discriminano tra ND e altre patologie renali croniche
sTNFR-1 e 2 plasmatici	Recettori del TNF α , citochina proinfiammatoria coinvolta nell'infiammazione sistemica	L'aumento della concentrazione plasmatica, che riflette uno stato pro-infiammatorio, si associa alla progressione della ND
FGF21 e FGF23 plasmatici	FGF 23: ormone secreto da osteoblasti e osteociti che riduce il riassorbimento tubulare del fosforo FGF 21: ormone epatico con molteplici proprietà metaboliche	Elevati livelli plasmatici si associano sia alla progressione micro/macroalbuminuria che al peggioramento del GFR
PEDF plasmatico	Glicoproteina sierica dotata di attività antinfiammatoria, antiangiogenica e antitumorale	Elevati livelli plasmatici si associano alla progressione a micro/macroalbuminuria e alla riduzione del GFR
MR-proADM plasmatico	Peptide vasodilatatore che aumenta in corso di ischemia e ipossia	Elevati livelli plasmatici si associano a ridotta funzione renale
NT-proBNP plasmatico	Pro-ormone del BNP, utilizzato per la diagnosi e la valutazione di gravità dello scompenso cardiaco	I livelli plasmatici risultano più elevati nei soggetti macroalbuminurici rispetto a quelli micro/normoalbuminurici
Copeptina plasmatica	Marker surrogato dell'arginina vasopressina	Elevati livelli plasmatici si associano al declino della funzione renale
NGAL urinaria	Piccola proteina rilasciata in circolo e nelle urine dal tubulo renale danneggiato	Elevate concentrazioni urinarie, corrette per la creatinina, predicono in modo accurato la progressione verso l'ESRD e la mortalità per tutte le cause
L-FABP urinaria	Proteina trasportatrice espressa dal tubulo renale prossimale e dal fegato con attività anti-ossidante	Utile marcatore di AKI: elevate concentrazioni urinarie, corrette per la creatinina, predicono in maniera accurata la progressione verso l'ESRD
KIM-1 urinaria e plasmatica	Proteina transmembrana espressa nelle cellule tubulari renali solo in condizioni patologiche e coinvolta nella fagocitosi delle cellule danneggiate	I livelli urinari aumentano in risposta al danno renale acuto: le concentrazioni urinarie e plasmatiche aumentano al progredire della nefropatia. È possibile un suo ruolo causale nella ND
SDMA/ADMA plasmatici	ADMA: inibitore endogeno dell'NO sintasi: provoca disfunzione endoteliale, vasocostrizione e aggravamento dell'aterosclerosi. Livelli plasmatici di ADMA e del suo isomero SDMA (che non inibisce l'NO sintasi), e rapporto SDMA/ADMA, risultano elevati in caso di nefropatia	Nello studio SUMMIT è stato selezionato un pannello di 7 biomarcatori (KIM-1, rapporto SDMA/ADMA, β 2M, α 1AT, C16 acil-carnitina, FGF21 e uracile), che migliora la capacità di predire la progressione della nefropatia nei diabetici tipo 2
β 2M plasmatica	Proteina espressa nelle cellule nucleate, dosabile in diversi liquidi biologici quale espressione di turnover cellulare. Aumento dei livelli urinari in caso di danno tubulare. In presenza di danno glomerulare non viene filtrata e ne aumenta la concentrazione plasmatica	
α 1AT plasmatica	Glicoproteina sintetizzata principalmente nel fegato: aumenta a seguito di stimoli infiammatori	

(continua)

Tabella I (segue). Nuovi biomarcatori, risultati promettenti nel predire lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica.

Biomarcatore	Ruolo biologico	Rilevanza nella ND
FGF2 urinario	Gioca un ruolo importante nello sviluppo della sclerosi renale: espressione aumentata nelle biopsie renali di soggetti con ND	Livelli urinari correlati con ESRD
VEGF plasmatico	Fattore di crescita implicato nella vasculogenesi e nell'angiogenesi: ruolo patogenetico importante per nefropatia e retinopatia	Elevate concentrazioni si associano con l'outcome composito di morte ed ESRD
MCP1 urinario	Chemochina prodotta dal rene e dai monociti, implicata nel loro reclutamento e attivazione	I livelli urinari sembrano predire il declino della funzione renale, anche in maniera indipendente dall'albuminuria
TGF β 1 urinario	Citochina prosclerotica: importante ruolo nella patogenesi della DN	I livelli urinari sembrano predire il declino della funzione renale, anche in maniera indipendente dall'albuminuria
Osteopontina plasmatica	Glicoproteina con molteplici funzioni, espressa in molti tessuti, specie nell'osso. Coinvolta in numerosi processi fisiopatologici, tra cui rimodellamento e calcificazione vascolare e sviluppo di retinopatia e ND	Nello studio CACTI i livelli plasmatici di β 2M, cistatina C, NGAL e osteopontina correlano con il peggioramento della funzione renale
ApoA4 plasmatica	In vitro attiva l'enzima lecitina-colesterolo aciltransferasi, e mostra funzioni antiossidanti e antiaterogene	In un set di 8 biomarcatori studiati dopo aggiustamento per le variabili cliniche, ApoA4, CD5L e la subunità del complemento C1QB predicavano il rapido declino della funzione renale in soggetti con diabete tipo 2
CD5L	Espresso nella milza, nei linfonodi, nel timo e nel midollo osseo. Coinvolto nella regolazione del sistema immunitario: funzione anti-apoptotica	
C1QB	Sub-componente del sistema C1 del complemento, formato da 18 catene polipeptidiche: lega in maniera specifica la regione Fc delle immunoglobuline, attivando la via classica del complemento	

sTNFR-1 e 2: recettore solubile del fattore di necrosi tumorale 1 e 2; FGF21 e 23: fattore di crescita dei fibroblasti 21 e 23; PEDF: fattore derivato dal pigmento epiteliale; MR-proADM: frammento mesoregionale della proadrenomedullina; NT-proBNP: frammento N-terminale del peptide natriuretico pro-B; NGAL: lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila; L-FABP: proteina legante l'acido grasso di tipo epatico; KIM-1: *Kidney Injury Molecule-1*; SDMA: dimetilarginina simmetrica; ADMA: dimetilarginina asimmetrica; β 2M: β 2 microglobulina; α 1AT: α 1 antitripsina; FGF2: fattore di crescita dei fibroblasti 2; VEGF: fattore di crescita dell'endotelio vascolare; MCP1: proteina chemotattica dei monociti; TGF β 1: fattore di crescita trasformante β 1; ApoA4: apolipoproteina A4; CD5L: proteina CD5 antigen like; C1QB: sub unità B del subcomponente C1q del complemento.

ta performance predittiva nei confronti del declino della funzionalità renale.

Per quanto concerne il rapporto tra geni e meccanismi molecolari che sottendono l'interessamento renale nel T2D, essi rimangono scarsamente compresi, anche se sembra molto improbabile che i punteggi di rischio genetico siano utili biomarcatori predittivi, pur essendo potenzialmente rilevanti per la patogenesi.

Un certo ruolo potrebbe essere rivestito, in futuro, dai microRNAs (miRNAs) presenti in circolo e nelle urine. I miRNAs sono piccole molecole endogene di RNA a sin-

golo filamento non codificanti, che si legano a sequenze di mRNA a essi complementari, bloccandone la traduzione e/o inducendone la degradazione, e agendo pertanto come regolatori dell'espressione genica. Molti studi hanno valutato i miRNA presenti nelle urine e nel siero di soggetti con T1D e T2D in relazione ai differenti stadi della malattia renale; si tratta per lo più di studi molto piccoli, la maggior parte dei quali con un disegno di tipo trasversale, che riportano semplicemente una associazione dei miRNA urinari con il grado di albuminuria³⁸; non esistono, al momento, prove convincenti circa la ri-

levanza e le ricadute cliniche della determinazione dei miRNA nella predizione della progressione di DN.

Predizione della risposta terapeutica

Il consorzio SYSKID³³ ha dimostrato che l'albuminuria e l'eGFR sono anche insufficienti per predire la risposta dell'individuo ai trattamenti potenzialmente nefroprotettivi, sottolineando la necessità di identificare marcatori che siano più strettamente correlati ai meccanismi molecolari coinvolti nella progressione della patologia e che possano rappresentare un bersaglio terapeutico, andando a valutare la loro variazione nel tempo in risposta al trattamento. Uno studio tuttora in corso si prefigge di valutare l'effetto del trattamento con l'inibitore di SGLT2 dapagliflozin sul pattern proteomico renale, utilizzando quindi quest'ultimo come un surrogato di outcome³⁹; altri studi stanno valutando il ruolo di NGAL e KIM-1 urinari, N-acyl- β -D-glucosidasi, β 2 microglobulina e cistatina C come misure di outcome secondario.

In conclusione, l'utilizzo di grandi pannelli ha il potenziale di scoprire nuovi biomarcatori, ma i campioni di dimensioni ridotte, l'inadeguatezza degli approcci all'analisi dei dati (inclusa l'incapacità di testare l'incremento della predittività rispetto ai fattori di rischio stabiliti) e la mancanza di campioni replicabili costituiscono dei fattori limitanti. Inoltre gli approcci utilizzati per la messa a punto di pannelli di biomarcatori misurati su piattaforme diverse non si prestano a mettere a punto un singolo pannello facilmente implementabile nel contesto clinico. Infine vi è l'aspetto economico, con uno svantaggioso rapporto costo-efficacia. Pertanto, nonostante gli ingenti investimenti nella ricerca di nuovi biomarcatori negli ultimi anni, a parte l'eGFR e l'albuminuria, nessun marcatore viene ancora utilizzato nella pratica clinica. Appare opportuno, piuttosto che ricercarne di nuovi, generare e condividere dati relativi alla correlazione tra biomarcatori già studiati, elaborando pannelli replicabili che consentano di definire il set migliore utilizzabile nella pratica clinica.

Nuove prospettive terapeutiche

Fino a circa tre anni fa, l'unica strategia atta a contrastare la progressione della nefropatia nel T2D era un attento controllo metabolico e pressorio, specificamente con farmaci attivi sul RAAS, capaci di ridurre l'escrezione urinaria di albumina; tutte queste strategie avevano, comunque, un'efficacia molto limitata nel rallentare la perdita di GFR. Trial clinici randomizzati condotti negli ultimi anni con farmaci di commercializzazione relativamente recente hanno dato risultati inattesi quanto promettenti, non solo in termini di sicurezza e protezione CV, ma anche di

nefroprotezione. Ci soffermeremo su due categorie di farmaci: DPP-4 inibitori /GLP-1R agonisti e SGLT2 inibitori.

DPP-4 inibitori /GLP-1R agonisti

Sia per gli agonisti recettoriali del GLP-1 che per gli inibitori della DPP-4 sono stati dimostrati in modelli animali e in vitro meccanismi di protezione renale indipendenti dal compenso glicemico. Sia GLP-1R che DPP-4 sono, sostanzialmente, ubiquitari, e abbondantemente rappresentati nel rene; pertanto i farmaci che agiscono sul sistema delle incretine possono determinare un miglioramento della funzione renale attraverso vari meccanismi; in particolare, sia i GLP-1 analoghi che i DPP-4 inibitori sono dotati di effetti antinfiammatori⁴⁰⁻⁴². Ricordiamo anche che il DPP-4, oltre al GLP-1 e al GIP, cliva altri peptidi (ANP, BNP, NPY, PYY) che, indipendentemente dai livelli plasmatici di incretine, mediano funzioni cardio e vasculo-protettive: aumento della natriuresi, riduzione della transizione endoteliale-mesenchimale, riduzione dei processi infiammatori e apoptotici, della perossidazione lipidica e della formazione di prodotti di glicosilazione. Tra gli effetti renali del GLP-1, è importante menzionare l'azione natriuretica e diuretica, attraverso il ridotto riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale (bloccando lo scambiatore 3 Na/H, NHE3). Nell'uomo, l'infusione di exenatide determina vasodilatazione renale NO-dipendente, e nel soggetto diabetico riduce il riassorbimento tubulare⁴³. Il GLP-1R è espresso anche sull'arteriola afferente; la sua attivazione riduce la risposta autoregolatoria arteriolare a incrementi acuti di pressione, favorendo un aumento del flusso plasmatico renale. È stato inoltre dimostrato come l'azione degli analoghi del GLP-1 determini una down-regolazione del RAAS, con riduzione dell'attività reninica e della concentrazione di angiotensina II.

Gli inibitori del DPP-4 e alcuni GLP-1 analoghi sono utilizzabili in piena sicurezza nel paziente nefropatico, e persino in dialisi. I trial di safety CV condotti con DPP-IV inibitori (SAVOR-TIMI 53 con saxagliptin, EXAMINE con alogliptin e TECOS con sitagliptin) hanno documentato una non inferiorità degli inibitori dei DPP-4 vs placebo in termini di endpoint primario composito (triplo MACE: mortalità CV, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale) in soggetti ad alto rischio CV, con l'eccezione di un modesto incremento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nello studio SAVOR-TIMI 53⁴⁴. In merito agli outcome renali, in parziale accordo con i promettenti risultati degli studi preclinici, i dati di SAVOR-TIMI53 e TECOS hanno documentato una riduzione dell'albuminuria e un sostanziale effetto neutro sul filtrato glomerulare.

Due importanti trial condotti con analoghi del GLP-1

hanno fornito informazioni rilevanti anche in merito agli effetti renali di questi farmaci. Lo studio LEADER (liraglutide vs placebo) ha evidenziato una riduzione significativa dell'outcome primario (triplo MACE) e mortalità CV e per tutte le cause; nello studio SUSTAIN-6 (semaglutide vs placebo) tali risultati sono stati confermati. In entrambi i trial il GLP-1R agonista ha mostrato una riduzione dell'outcome renale composito (considerato nel LEADER come comparsa di macroalbuminuria, raddoppio dei livelli di creatinemia o eGFR < 45 ml/min/1,73 m², necessità di dialisi o morte per malattia renale; nel SUSTAIN-6 come persistenza di macroalbuminuria, raddoppio dei livelli di creatinemia o eGFR sec MDRD < 45 ml/min/1,73 m², necessità di dialisi) ^{45,46}. Va sottolineato tuttavia come, analizzando l'andamento dei singoli endpoint renali in questi trial, la riduzione significativa nell'endpoint composito sia sostanzialmente determinata dalla ridotta progressione dell'albuminuria, ma non si osservino variazioni significative nel raddoppio della creatinina, nei decessi da cause renali o nell'inizio della dialisi.

SGLT2 inibitori

Come è noto dalla fisiologia, nell'uomo il 90% del glucosio filtrato viene riassorbito da parte del tubulo prossimale attraverso SGLT2 nei segmenti S1 e S2, mentre il restante 10% viene riassorbito nel segmento S3 da parte di SGLT1 (espresso anche a livello intestinale). In condizioni di euglicemia, tutto il glucosio filtrato viene riassorbito. Nel T2D, il carico filtrato di glucosio aumenta molto sia per l'alto livello di glicemia raggiunto che, in alcuni casi (prevalentemente nella fase iniziale di malattia), per l'aumento del GFR. In realtà si assiste solo a un piccolo aumento nella escrezione di glucosio, in quanto la T_{max} può aumentare come conseguenza di una risposta tubulare maladattativa all'iperglicemia; non appena il carico tubulare eccede la T_{max} la glicosuria aumenta con andamento lineare. Sebbene i dati a favore di un'aumentata espressione di SGLT2 nel soggetto con T2D siano contrastanti, si ritiene che il tubulo prossimale aumenti la sua capacità di riassorbire glucosio, esacerbando pertanto l'iperglicemia. L'espressione di SGLT1, invece, si riduce del 40% quando il tubulo contorto prossimale viene esposto a livelli aumentati di glucosio, come si verifica nell'inibizione di SGLT2. È probabile che questo meccanismo costituisca una forma di protezione del segmento S3 da un sovraccarico di glucosio, ma anche in questa porzione tubulare, nel complesso, il riassorbimento risulta comunque aumentato ⁴⁷. Il precursore dei moderni SGLT2 inibitori, la florizina, venne isolato dalla corteccia del melo nel 1835. Negli anni '90 Rossetti et al. dimostrarono il suo effetto glic-

surico ⁴⁸, ma tale molecola venne presto messa da parte a causa della sua scarsa selettività per SGLT2 e gli effetti collaterali gastrointestinali, nonché le possibili interazioni coi trasportatori cerebrali di glucosio.

Negli anni successivi sono state sintetizzate molecole sempre più selettive per SGLT2, arrivando ai tre principali SGLT2 inibitori attualmente in commercio (in ordine di selettività: empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin). Tali farmaci, oltre a ridurre efficacemente la glicemia con un meccanismo del tutto insulino-indipendente e a esercitare altri effetti clinici rilevanti (riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa, dell'uricemia), svolgono un'azione nefroprotettiva che, dopo essere stata evidenziata da molti lavori sperimentali ⁴⁹⁻⁵¹, ha ricevuto conferme importantissime da ampi trial clinici randomizzati. Tale nefroprotezione comprende sia un'azione antiproteinurica che, cosa unica sinora nel panorama dei farmaci di uso comune nel paziente con T2D, effetti di stabilizzazione del GFR. L'azione antiproteinurica risulta legata a un effetto emodinamico, con riduzione della iperfiltrazione e dell'ipertensione glomerulare, determinato da una vasocostrizione dell'arteriola afferente, piuttosto che dalla vasodilatazione efferente, come invece avviene con il blocco del RAAS. Un ruolo è probabilmente svolto anche dagli effetti vascolari sistemici (riduzione della rigidità arteriosa), anti-infiammatori, nonché dall'aumento della volemia per aumento della natriuresi, anche attraverso le variazioni dell'ANP, ormone che promuove l'iperfiltrazione.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME e lo studio CANVAS ^{52,53}, condotti in pazienti in prevenzione secondaria e/o con elevato profilo di rischio CV, hanno evidenziato come rispettivamente empagliflozin (10 o 25 mg) e canagliflozin (100 o 300 mg) vs placebo determinassero una riduzione significativa non solo dell'outcome CV primario e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ma anche dell'outcome renale composito (albuminuria, incremento della creatinemia, progressione della nefropatia e ingresso in dialisi). In particolare, nello studio EMPA-REG OUTCOME, già dopo 3 mesi dall'inizio di terapia, il braccio in empagliflozin aveva, anche in presenza di eGFR ridotto, una riduzione del 39% di sviluppo o peggioramento della nefropatia, compresa la comparsa di macroalbuminuria. Anche l'outcome composito (raddoppio della creatinina associata a un GFR uguale o inferiore a 45 ml/min, inizio della dialisi o morte per cause renali) si riduceva del 46%. Inoltre, analizzando l'andamento del GFR, a fronte di un iniziale calo legato al riarrangiamento emodinamico glomerulare, esso si manteneva poi stabile negli anni successivi, a differenza del progressivo declino evidenziato nel gruppo in placebo. È stato recentemente proposto che il ridotto carico di lavoro possa proteggere il tubulo prossimale

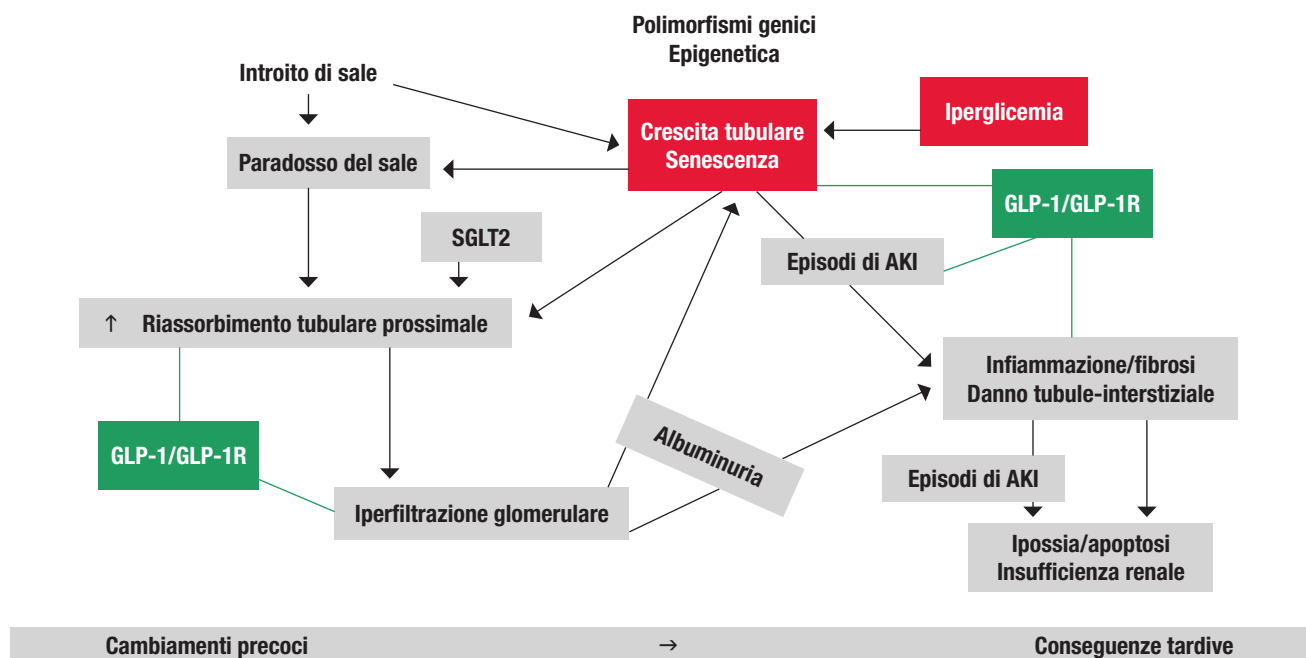


Figura 2. Ipotesi tubulare e possibile ruolo del sistema incretinico e della SGLT2 inibizione. La crescita tubulare determina cambiamenti precoci, quali iper-riassorbimento tubulare prossimale, paradosso del sale e iperfiltrazione glomerulare. L'albuminuria, a sua volta, attiva infiammazione, fibrosi e danno tubulo-interstiziale. L'eccesso di TGF- β e fenomeni di senescenza cellulare inducono iperplasia delle cellule tubulari, danno tubulo-interstiziale e fibrosi, favorendo episodi di insufficienza renale acuta e promuovendo l'instaurarsi di conseguenze tardive che, attraverso vari meccanismi come ipossia e apoptosi, evolvono verso l'insufficienza renale terminale. Il tono endogeno e l'attivazione terapeutica del sistema GLP-1/GLP-1R possono inibire il riassorbimento nel tubulo prossimale, la crescita tubulare e l'iperfiltrazione glomerulare, con azione antinfiammatoria sul rene. Gli SGLT2 inibitori, dal canto loro, riducono il riassorbimento tubulare (e quindi il carico di lavoro del tubulo) e modulano il filtrato glomerulare. (da Vallon V, Docherty NG. *Intestinal regulation of urinary sodium excretion and the pathophysiology of diabetic kidney disease: a focus on glucagon-like peptide 1 and dipeptidyl peptidase 4*. Exp Physiol 2014;99:1140-5, mod.).

dall'ipossia e aumentare la sua tolleranza all'ischemia, spiegando il rallentamento del declino del GFR unito alla ridotta incidenza di AKI, osservate nell'EMPA-REG OUTCOME.

Questi dati, puntualmente confermati dallo studio CANVAS, suggerirebbero un effetto nefroprotettivo di classe. Aspettiamo i risultati dello studio DECLARE, condotto con dapagliflozin, attesi nel 2019, per rafforzare ulteriormente l'indicazione all'uso di questi farmaci nel paziente nefropatico, anche indipendentemente dalla ridotta azione anti-iper-glicemizzante.

Conclusioni

La storia naturale della nefropatia diabetica nel T2D è profondamente mutata negli ultimi 15 anni, verosimil-

mente per l'impatto dei trattamenti. Questo si è tradotto nell'identificazione di nuovi aspetti fenotipici e nella conoscenza di nuovi meccanismi fisiopatologici.

È auspicabile che, nel prossimo futuro, una conoscenza più approfondita di questa temibile complicanza, unita alla disponibilità di nuovi farmaci quali i GLP-1 analoghi e gli SGLT2 inibitori (di cui la Figura 2 illustra una serie di possibili azioni nefroprotettive), permetta di identificare e trattare precocemente i soggetti a rischio, riuscendo a ridurre drasticamente il numero dei pazienti che vanno incontro a insufficienza renale terminale.

Conflitto di Interessi

Nessuno.

Bibliografia

- 1 Winocour PH. *Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care.* *Diabet Med* 2017;35:300-5.
- 2 Pálsson R, Patel UD. *Cardiovascular complications of diabetic kidney disease.* *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:273-80.
- 3 Gregg EW, Williams DE, Geiss L. *Changes in diabetes-related complications in the United States.* *N Engl J Med* 2014;371:286-7.
- 4 Bhupathiraju SN, Hu FB. *Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications.* *Circ Res* 2016;118:1723-35.
- 5 Kimmelstiel P, Wilson C. *Intercapillary lesions in the glomerulus.* *Am J Pathol* 1936;12:83-97.
- 6 Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. *Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria.* *Diabetologia* 1996;39:1569-76.
- 7 Singh P, McDonough AA, Thomson SA. *Metabolic basis of solute transport.* In: Taal MW, Chertow GM, Mersden PA, et al., Eds. *Brenner and Rector's, the kidney.* Philadelphia, PA: Elsevier 2016, pp. 122-43.
- 8 Saad S, Zhang J, Yong R, et al. *Role of the EGF receptor in PPARγ-mediated sodium and water transport in human proximal tubule cells.* *Diabetologia* 2013;56:1174-82.
- 9 Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, et al. *Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1049-56.
- 10 Zhan M, Brooks C, Liu F, et al. *Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology.* *Kidney Int* 2013;83:568-81.
- 11 Orphanides C, Fine LG, Norman JT. *Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-β1-independent mechanism.* *Kidney Int* 1997;52:637-47.
- 12 Mimura I, Nangaku M. *The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease.* *Nat Rev Nephrol* 2010;6:667-78.
- 13 Najafian B, Kim Y, Crosson JT, et al. *Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy.* *J Am Soc Nephrol* 2003;14:908-17.
- 14 Tessari P. *Nitric oxide in the normal kidney and in patients with diabetic nephropathy.* *J Nephrol* 2015;28:257-68.
- 15 Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, et al. *Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury.* *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F721-33.
- 16 Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, et al. *Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
- 17 Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes.* *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- 18 Thomas MC, Maclsaac RJ, Jerums G, et al. *Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON]).* *Diabetes Care* 2009;32:1497-502.
- 19 Penno G, Solini A, Bonora E, et al. *Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes.* *J Hypertens* 2011;29:1802-9.
- 20 Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. *Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study.* *Diabetes Care* 2012;35:2317-23.
- 21 Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, et al. *Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin.* *J Am Soc Nephrol* 2016;27:482-94.
- 22 Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, et al. *Proximal tubule dysfunction is associated with podocyte damage biomarkers nephrin and vascular endothelial growth factor in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study.* *PloS One* 2014;9:e112538.
- 23 Maclsaac RJ, Premaratne E, Jerums G. *Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C.* *Clin Biochem Rev* 2011;32:61-7.
- 24 Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. *A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure.* *JAMA* 2011;305:1553-9.
- 25 De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. *Serum Uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1921-9.
- 26 Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, et al. *Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies.* *BMJ* 2017;357:j2376.
- 27 Maclsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. *Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? Diabetes Care* 2006;29:1560-6.
- 28 Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. *Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study.* *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:63.
- 29 Colhoun HM, Marcovecchio ML. *Biomarkers of diabetic kidney disease.* *Diabetologia* 2018;61:996-1011.
- 30 Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D, et al. *Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic*

- patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:71-6.
- 31 Waikar SS, Sabbisetti V, Arnlov J, et al. *Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies*. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1460-70.
- 32 Looker HC, Colombo M, Hess S, et al. *Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes*. *Kidney Int* 2015;88:888-96.
- 33 Pena MJ, Heinzel A, Heinze G, et al. *A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes*. *PLoS One* 2015;10:e0120995.
- 34 Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, et al. *Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CAC-TI study*. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1189-96.
- 35 Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, et al. *Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1563-70.
- 36 Lindhardt M, Persson F, Züribig P, et al. *Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients, a sub-study of the DIRECT-Protect 2 study*. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1866-73.
- 37 Zhang Y, Zhang S, Wang G. *Metabolomic biomarkers in diabetic kidney diseases – a systematic review*. *J Diabetes Complications* 2015;29:1345-51.
- 38 Simpson K, Wonnacott A, Fraser DJ, et al. *MicroRNAs in diabetic nephropathy: from biomarkers to therapy*. *Curr Diabetes Rep* 2016;16:35.
- 39 *Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes (Dap-Kid)* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914691>. Accessed 17 Oct 2017).
- 40 Marques C, Mega C, Gonçalves A, et al. *Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals*. *Mediators Inflamm* 2014;2014:538737.
- 41 Sancar-Bas S, Gezginci-Oktayoglu S, Bolkent S. *Exendin-4 attenuates renal tubular injury by decreasing oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice*. *Growth Factors* 2015;33:419-29.
- 42 Hirano T, Mori Y. *Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in experimental animals*. *J Diabetes Investig* 2016;7(Suppl 1):80-6.
- 43 Tonnejck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. *Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Diabetologia* 2016;59:1412-21.
- 44 Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial*. *Diabetes Care* 2015;38:696-705.
- 45 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Investigation. *Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.
- 46 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- 47 Gallo LA, Wright EM, Vallon V. *Probing SGLT-2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences*. *Diab Vasc Dis Res* 2015;2:78-89.
- 48 Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. *Correction of hyperglycaemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats*. *J Clin Invest* 1987;79:1510-5.
- 49 Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. *Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice*. *PLoS One* 2014;9:e100777.
- 50 Gembaradt F, Bartaun C, Jarzeb-ska N, et al. *The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:317-25.
- 51 Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. *Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes*. *PLoS One* 2016;11:e0165703.
- 52 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. *Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- 53 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.