

## NOI STRATEGII TERAPEUTICE ÎN BOALA RENALĂ DIABETICĂ

## NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES IN DIABETIC KIDNEY DISEASE

**Laura Gîrdan<sup>1,2</sup>, Claudia Mihaela Gavriș<sup>1,2</sup>, Laurențiu Nedelcu<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină, Brașov, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, România

*Autor corespondent: Laura Gîrdan, email [laura.costachescu@unitbv.ro](mailto:laura.costachescu@unitbv.ro)*

**Abstract**

**Introduction:** Despite recent developments in therapeutic strategies that limit diabetic kidney disease (DKD) progression, with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) added to an optimized renin-angiotensin system (RAS) blockade, there is still a residual cardiorenal morbidity and mortality risk.

**Objectives:** In addition to reviewing the clinical evidence and current guidelines for the management of DKD, we aim to address novel therapeutic strategies, with ongoing clinical trials.

**Materials and methods.** We searched the literature using PubMed/MEDLINE, Google Scholar, ScienceDirect and ClinicalTrials.gov databases to identify current therapeutic strategies in DKD and ongoing clinical trials, respectively.

**Results:** Comprehensive care in patients with DKD includes drugs with proven kidney and heart protection, including RAS blockade, SGLT2i, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and other proposed nephroprotective therapies.

**Conclusion:** Novel therapies are emerging for patients with DKD, with cardiovascular impact and delay of chronic kidney disease progression.

**Rezumat**

**Introducere.** În pofida noilor strategii terapeutice de limitare a progresiei bolii renale diabetice (BRD), cu ajutorul inhibitorilor cotransportorului-2 de sodiu-glucoză (iSGLT2) și al inhibitorilor sistemului renină-angiotensină (SRA), există un risc rezidual de morbiditate și mortalitate cardiorenală.

**Obiective.** În completarea datelor rezultate din studii clinice și a ghidurilor actuale de management al BRD, noi strategii terapeutice au fost identificate, cu trialuri clinice în desfășurare.

**Material și metodă.** Am utilizat bazele de date PubMed/MEDLINE, Google Scholar, ScienceDirect și ClinicalTrials.gov pentru identificarea strategiilor terapeutice actuale cu impact cardiorenal în BRD, respectiv a trialurilor clinice în desfășurare.

**Rezultate.** Abordarea multimodală a pacienților cu BRD include terapii cu efect protector cardiovascular și renal, incluzând inhibitorii SRA, iSGLT2, agoniștii receptorului peptidului-1 asemănător glucagonului, finerenona - antagonist nonsteroidian al receptorului mineralocorticoid și alte terapii nefroprotectoare propuse în studii.

**Concluzii.** Noi terapii sunt dezvoltate pentru pacienții cu BRD, cu impact cardiovascular și întârzierea progresiei bolii cronice de rinichi

**Key-words:** *Diabetic kidney disease, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, finerenone*

**Cuvinte cheie:** *Boala renală diabetică, inhibitorii SGLT2, agoniștii receptorilor GLP-1, finerenona*

**Introducere**

Boala cronică de rinichi (BCR) apărută la pacienții diabetici cuprinde atât leziuni renale atribuite diabetului - boală renală diabetică

(BRD), cât și din cadrul altor substraturi patogenice - leziuni ale altor nefropatii, asociate sau nu celor de nefropatie diabetică. Aproximativ 20-40% dintre pacienții cu diabet zaharat (DZ)

dezvoltă BCR, iar BRD reprezintă principala cauză a BCR terminale (*Gheith O et al., 2016*).

Îngrijirea pacienților cu DZ și BCR este complexă și multidisciplinară, iar educația structurată a pacienților reprezintă un pilon terapeutic principal. Pacienții cu DZ și BCR prezintă risc crescut de complicații acute, precum episoadele hipoglicemice sau cetoacidoza și cronice – retinopatia, neuropatia, piciorul diabetic, BRD cu evoluție către necesitatea de suplere a funcției renale prin dializă sau transplant renal și multiplele complicații cardiovasculare – boala cardiovasculară aterosclerotică, infarctul miocardic, aritmiile, insuficiența cardiacă. În îngrijirea multimodală a pacientului cu DZ trebuie incluse screeningul periodic al acestor complicații și controlul factorilor de risc cardiovascular, precum hipertensiunea, dislipidemia, obezitatea și stilul de viață – dietă, fumat, activitate fizică (*KDIGO 2022*).

Mecanismele injuriei renale în BRD sunt complexe și incomplet elucidate. Acestea cuprind factori metabolici, hemodinamici, proinflamatori și profibrotici, cărora li se adaugă stresul oxidativ și mecanisme genetice și epigenetice (Figura 1).

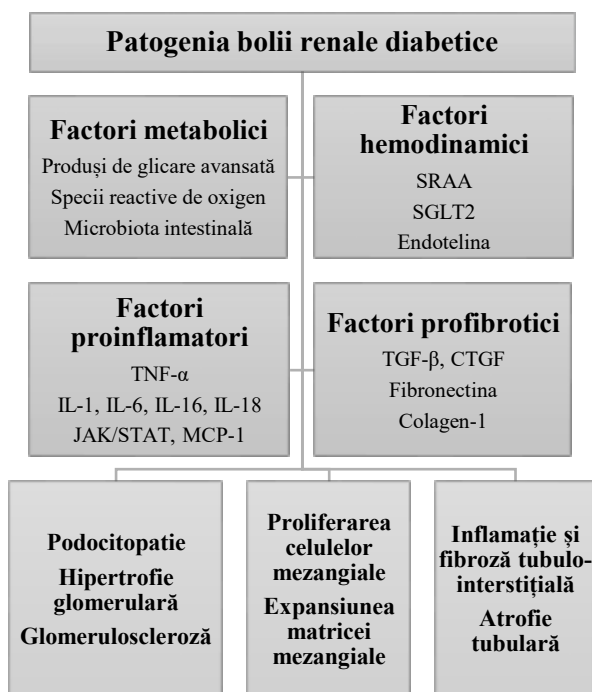


Fig. 1. Mecanisme patogene în boala renală diabetică

Tulburările metabolismului glucidic duc la formarea de produși de glicozilare avansată, cu

modificarea arhitecturii matricei extracelulare și a fenotipului celular, activarea căii polioliol, creșterea speciilor reactive de oxigen, rezultând disfuncție endotelială, creșterea activității protein-kinazei C, cu efect proinflamator (*Bhattacharjee N et al., 2016*). Producții de glicozilare avansată din alimentație, în special din alimentele înalt procesate, interacționează cu microbiota intestinală, cresc permeabilitatea intestinală și determină eliberarea de mediatori proinflamatori, cu translocarea acestora în circulația sistemică și inflamație intrarenală. Lipopolizaharidele din peretele bacteriilor Gram-negative intestinale se leagă de receptorul TLR-4 (*Toll-like receptor-4*), contribuind la eliberarea citokinelor și recrutarea celulelor proinflamatorii (*Watanabe K et al., 2023*).

Hiperfiltrarea glomerulară apare din primele stadii ale nefropatiei diabetice, rezultând din tulburări hemodinamice care cuprind activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care determină creșterea presiunii de filtrare prin vasoconstricție predominant pe arteriola eferentă și infiltrat macrofagic prin activarea aldosteronului, precum și activarea cotransportorului-2 de sodiu-glucoză, cu inhibarea mecanismului de feedback tubuloglomerular și generează inflamație și stres oxidativ. Are loc și activarea receptorilor de endotelină (activitatea biologică principală o are izoforma ET-1), care determină vasoconstricție intrarenală, inflamație și fibroză, stimulând expansiunea mezangială și injuria podocitară (*Tuttle KR et al., 2022*).

Mecanismele proinflamatorii includ activarea unor citokine proinflamatorii – TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), IL-1, IL-6, IL-16, IL-18, factori de creștere – VEGF (*vascular endothelial growth factor*), chemokine – MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), precum și a unor căi de semnalizare intracelulară – calea NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-B*) sau a căii JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), cărora li se adaugă factorii profibrotici – TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ), CTGF (*connective tissue growth factor*) – rezultând inflamație și fibroză renală (*Donate-Correa J et al., 2020*).

Toate aceste mecanisme sunt interrelaționate și li se adaugă factori genetici și epigenetici, disfuncția mitocondrială și autofagia podocitară și conduc în final la glomerul-

oscleroză, proliferare și expansiune mezangială, inflamație și fibroză tubulo-interstițială (Wang J et al., 2021).

### Obiectiv

În completarea datelor rezultate din studii clinice și a ghidurilor actuale de management al BRD, noi strategii terapeutice au fost identificate, cu trialuri clinice în desfășurare.

Vom face referire la măsurile farmacologice de reducere a riscului cardiovascular și de progresie a BCR, cuprinzând medicația de linia întâi conform ghidurilor actuale, terapiile adiționale cu efect protector cardiorenal dovedit, precum și mecanismele moleculare implicate în patogenia BRD și potențialele ținte terapeutice corespunzătoare.

### Material și metodă

Am utilizat bazele de date PubMed/MEDLINE, Google Scholar, ScienceDirect și ClinicalTrials.gov pentru identificarea strategiilor terapeutice actuale cu impact cardiorenal în BRD, respectiv a trialurilor clinice în desfășurare.

### Rezultate

#### **Medicația de primă linie la pacienții cu BCR asociată DZ de tip 2**

*Inhibitorii sistemului renină-angiotensină - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), antagoniștii receptorilor de angiotensină-II (sartani).*

Se recomandă tratamentul cu IECA sau sartan pacienților diabetici (DZ de tip 1 și de tip 2), hipertensivi, cu albuminurie >30 mg/zi sau raport albumină/creatinină urinară (RAC) >30 mg/g, cu titrarea dozei până la doza maximă admisă sau tolerată (ADA 2022, KDIGO 2022). De asemenea, tratamentul cu IECA/sartan poate fi luat în considerare și la pacienții normotensivi diabetici (DZ de tip 1 și de tip 2) cu albuminurie, pentru întârzierea progresiei BCR.

Albuminuria moderată sau severă asociază risc renal și cardiovascular. Inhibarea SRA scade hiperfiltrarea glomerulară, reducând proteinuria. De asemenea, inhibarea SRA reduce procesele proinflamatorii și profibrotice. Angiotensina II promovează generarea de specii reactive de oxigen și mediază influxul de calciu la nivel podocitar, contribuind la injuria renală din BRD (Ilatovskaya DV et al., 2018). Aldosteronul joacă, de

asemenea, un rol principal în patogenia BRD, prin stimularea unor factori de creștere precum inhibitorul activatorului plasminogenului tip 1 (PAI-1) și factorul de creștere și transformare  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), care promovează infiltratul macrofagic și fibroza renală (Ritz E et al., 2009). În cadrul studiului IRMA-2 a fost investigat rolul inhibiției SRA asupra dezvoltării sau progresiei BRD. Studiul a arătat o reducere a riscului de progresie a BCR ca urmare a tratamentului cu irbesartan la 2 ani, efectul fiind direct proporțional cu doza, însă independent de efectul hipotensor al acestuia (Parving HH et al., 2001). În trialul RENAAL, care a inclus pacienți cu DZ de tip 2 și BCR, cu albuminurie >1g/zi, tratamentul cu losartan a redus cu 16% incidența dublării creatinimiei, a insuficienței renale și a mortalității (Keane WF et al., 2003). Astfel, efectul nefroprotector se păstrează și în cazul pacienților cu albuminurie sever crescută, iar o scădere mai mare a albuminuriei la inițierea tratamentului se asociază cu rezultate mai bune pe termen lung (Heerspink HJL et al., 2019).

Efectul de reducere a albuminuriei este dependent de doză și se recomandă prescrierea IECA/ sartanilor la dozele maxime tolerate (Epstein Met al., 2015), fără întreruperea terapiei odată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară estimate (RFG<sub>e</sub>) – oprirea terapiei se corelează cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare majore sau de deces, fără diferență semnificativă statistic pentru riscul de BCR terminală (Qiao Y et al., 2020). La debutul terapiei este permisă o creștere <30% a creatinimiei la patru săptămâni. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește beneficiul diferitelor molecule, iar asocierea unui IECA cu un sartan nu este recomandată (KDIGO, 2022).

*Inhibitorii cotransportorului-2 de sodiu-glucoză (iSGLT2) - flozinele.*

Se recomandă tratamentul cu iSGLT2 pacienților cu BCR cu sau fără DZ de tip 2, cu RFG<sub>e</sub>  $\geq$ 20mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Tratamentul poate fi continuat și sub această valoare a RFG<sub>e</sub>, până la inițierea terapiei de substituție renală prin dializă sau transplant renal. Utilizarea acestor molecule la pacienții cu DZ de tip 1 nu este aprobată. iSGLT2 cu beneficii cardiorenale dovedite sunt canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin, rezultatele principalelor trialuri clinice randomizat controlate cu outcome primar renal – CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY -

fiind reprezentate în Tabelul I (Perkovic V et al., 2019, Heerspink HJL et al., 2020, Herrington WG et al., 2022).

Efectul nefroprotector al iSGLT2 a fost studiat ca outcome secundar și în alte trialuri clinice randomizat controlate (cu outcome primar cardiovascular). În studiul EMPA-REG OUTCOME, comparativ cu placebo, empagliflozin a redus riscul de progresie a BCR – definit ca progresia RAC >300 mg/g, dublarea creatininei serice, BCR terminală sau deces de cauză renală (HR: 0,61; 95% CI: 0,53-0,70) (Wanner C et al., 2018). În studiul CANVAS, canagliflozin a redus riscul de progresie al albuminuriei cu 27% (HR: 0,73; 95% CI: 0,67-0,79) și a redus riscul de progresie a BCR – definit ca scăderea RFGe cu  $\geq 40\%$ , BCR terminală sau deces de cauză renală (HR: 0,60; 95% CI: 0,47-0,77) (Neal B et al., 2017).

	CREDESCENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Medicament	Canagliflozin 100 mg/zi	Dapagliflo-zin 10 mg/zi	Empagliflo-zin 10 mg/zi
N	4401	4304	6609
RFGe la includere (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	30-90	25-75	$\geq 20$ -<45 sau $\geq 45$ -<90
RAC la includere (mg/g)	>300-5000	200-5000	$\geq 200$
Follow-up (ani)	2,6	2,4	2
Outcome primar	BCR terminală, dublarea creatininei serice sau deces de cauză renală sau CV: HR: 0,70; 95% CI: 0,59-0,82	Scădere persistentă cu $\geq 50\%$ a RFGe, BCR terminală, deces de cauză renală sau CV: HR: 0,61; 95% CI: 0,51-0,72	BCR terminală, RFGe persistent <10 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , scăderea persistentă a RFGe >40%, deces de cauză renală sau CV: HR: 0,72; 95% CI: 0,64-0,82
Outcome renal	BCR terminală, dublarea creatininei serice sau deces de cauză renală: HR: 0,66; 95% CI: 0,53-0,81	Scădere cu $\geq 50\%$ a RFGe, BCR terminală, deces de cauză renală: HR: 0,56; 95% CI: 0,45-0,68	BCR terminală, RFGe scăzută persistent <10 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , scăderea persistentă a RFGe >40%, deces de cauză renală: HR: 0,71; 95% CI: 0,62-0,81
Outcome secundar	Deces de cauză CV, IM, AVC: HR: 0,80; 95% CI: 0,67-0,95; spitalizare pentru IC: HR: 0,61; 95% CI: 0,47-0,80	Deces de cauză CV, spitalizare pentru IC: HR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,92	Spitalizare pentru IC, deces de cauză CV: nesemnificativ față de placebo: HR 0,84; 95% CI: 0,67-1,07; P=0,15

Tabelul I. Trialuri clinice cu outcome primar renal al iSGLT2

CV – cardiovascular; IM – infarct miocardic; AVC – accident vascular cerebral; IC – insuficiență cardiacă.

iSGLT2 își exercită efectele protectoare cardiovasculare și renale prin multiple mecanisme: natriureză - reducerea volemiei, a presiunii arteriale, scăderea presiunii intraglomerulare prin creșterea livrării de sodiu la nivelul maculei densa, cu activarea mecanismului de feedback

tubulo-glomerular și vasoconstricție la nivelul arteriolei aferente, rezultând scăderea proteiuriei; reducerea inflamației și a stresului oxidativ; ameliorarea oxigenării tisulare; scăderea stimulării sistemului nervos simpatic; efecte cardiovasculare directe – ameliorarea funcției cardiace, a disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale; îmbunătățirea controlului glicemic; efect uricozuric; reducerea greutateii corporale și stimularea lipolizei, ameliorarea utilizării substratului energetic – creșterea cetogenezei și scăderea activării căii mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) (Cherney DZI et al., 2021). Precauții sunt necesare în cazul pacienților cu risc de hipoglicemie, în special în cazul insulinoterapiei sau a tratamentului cu sulfonilureice, fiind necesară ajustarea dozelor. De asemenea, în cazul riscului de depleție volemică se vor ajusta dozele de diuretic sau ale medicației hipotensoare. În caz de deshidratare sau de post prelungit se întrerupe temporar medicația cu iSGLT2. La inițierea terapiei este acceptată o scădere a RFGe <30% (doar 4% dintre pacienții din lotul tratat cu canagliflozin în cadrul trialului CREDESCENCE au prezentat scăderea RFGe  $\geq 30\%$ ), iar scăderile persistente peste această valoare impun evaluarea statusului volemic (ajustarea dozelor terapiei diuretice concomitente) și excluderea nefrotoxicelor și a altei etiologii a injuriei renale acute. Potențialele contraindicații sunt reprezentate de: riscul de infecții genito-urinare, cetoacidoza diabetică, ulcerul plantar, imunosupresia (KDIGO 2022).

#### Metforminul.

În alegerea medicației hipoglicemice în DZ de tip 2 asociat cu BCR trebuie ținut cont de RFGe (la RFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sunt necesare ajustări ale dozelor) și se va lua în considerare reducerea riscului cardiovascular, de progresie a BCR, de hipoglicemie. Prima linie terapeutică în DZ de tip 2, în special asociat cu BCR este reprezentată de metformin și de iSGLT2, cărora li se pot adăuga alte terapii hipoglicemice pentru obținerea controlului glicemic optim – agonistii receptorului GLP-1, insulinoterapia, eventual inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4, sulfonilureicele, tiazolidindionele, inhibitorii de alfa-glucozidază (KDIGO 2022, ADA 2023). Tratamentul cu metformin este recomandat pacienților cu RFGe >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (sub



această valoare se întrerupe terapia), cu evaluarea raportului risc-beneficiu și reducerea dozelor la RFGe redusă; este necesară monitorizarea constantă a RFGe pe parcursul terapiei (*FDA Drug Safety Communication, 2017*). Metforminul are un rol modest în prevenția complicațiilor diabetului pe termen lung – spre deosebire de iSGLT2, care, deși sunt mai puțin eficiente în scăderea HbA1c, reduc evenimentele cardiovasculare majore și întârzie progresia BCR (*McGuire DK et al., 2021*).

### Terapii adiționale cu beneficiu cardiorenal

#### Antagoniștii nonsteroidieni ai receptorilor mineralocorticoizi.

Se recomandă tratamentul cu un antagonist nonsteroidian al receptorilor mineralocorticoizi pentru tratamentul pacienților cu DZ de tip 2 și BCR, cu RFGe  $\geq 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, cu albuminurie persistentă (>30 mg/g) și fără hiperpotasemie, în ciuda tratamentului cu doză maximă tolerată cu IECA/sartan. Inhibarea SRA a dovedit efecte benefice cardiovasculare și renale în trialurile clinice, însă există o supresie incompletă a nivelului seric de aldosteron (fenomen de “scăpare” al aldosteronului), astfel încât sunt necesare terapii adiționale pentru reducerea albuminuriei reziduale și ameliorarea fibrozei renale (*KDIGO 2022*).

Antagoniștii steroidieni ai receptorului mineralocorticoid – spironolactona, eplerenona – sunt utilizați în tratamentul insuficienței cardiace, hiperaldosteronismului sau hipertensiunii refractare, însă cresc riscul de hiperpotasemie (de 2-3 ori) și de injurie acută de rinichi (de 2 ori), iar studiile privind efectul nefroprotector au fost limitate (*Chung EY et al., 2020*). Inhibitorii nonsteroidieni ai receptorilor mineralocorticoizi – finerenona, esaxerenona – prezintă selectivitate mai crescută și reduc albuminuria, având un risc mai redus de hiperpotasemie (*Agarwal R et al., 2021*). Efectele cardio- și nefroprotectoare ale finerenonei au fost evaluate în două trialuri clinice randomizat controlate, rezultatele acestora fiind reprezentate în *Tabelul II* (*Bakris GL et al., 2020, Pitt B et al., 2021*).

Analiza combinată a celor două studii – FIDELITY – a demonstrat reducerea outcome-ului cardiovascular cu 14% în brațul celor tratați cu finerenonă (HR: 0,86; 95% CI: 0,78-0,95), indiferent de utilizarea concomitentă a iSGLT2 sau a AR GLP-1. De asemenea, această analiză a

demonstrat nefroprotecție, prin analiza outcome-ului renal, definit ca – BCR terminală, scăderea RFGe susținută cu >57% sau deces de cauză renală (HR: 0,77; 95% CI: 0,67-0,88), iar asocierea tratamentului cu un iSGLT2 reduce riscul de hiperpotasemie (*Agarwal R et al., 2021*).

Medicament	FIDELIO-DKD Finerenona	FIGARO-DKD Finerenona
N	5734	7437
RFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) sau RAC (mg/g) la înrolare	RFGe 25-<60 și RAC 30-<300 SAU RFGe 25-<75 și RAC 300-5000	RFGe 25-90 și RAC 30-<300 SAU RFGe $\geq 60$ și RAC 300-5000
Follow-up (ani)	2,6	3,4
Outcome primar	Renal	CV
Outcome secundar	CV	Renal
Outcome renal	BCR terminală, scădere susținută a eRFG $\geq 40\%$ , deces de cauză renală: HR: 0,82; 95% CI: 0,73-0,93	BCR terminală, scădere susținută a eRFG $\geq 40\%$ , deces de cauză renală: HR: 0,87; 95% CI: 0,76-1,01
Outcome CV	Deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal sau spitalizare pentru IC: HR: 0,86; 95% CI: 0,75-0,99	Deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal sau spitalizare pentru IC: HR: 0,87; 95% CI: 0,76-0,98

*Tabelul II. Trialuri clinice de studiu al finerenonei CV – cardiovascular; IM – infarct miocardic; AVC – accident vascular cerebral; IC – insuficiență cardiacă*

Și esaxerenona și-a demonstrat efectul nefroprotector, cu o incidență a hiperpotasemiei de 9% (*Ito S et al., 2020*).

Asocierea finerenonei cu un iSGLT2 a fost investigată doar în analize post-hoc și este anticipată scăderea incidenței hiperpotasemiei cu ajutorul acestei combinații, prin selectivitatea crescută pentru receptorii mineralocorticoizi și prin efectul kaliuretic al iSGLT2. Un trial clinic randomizat controlat – CONFIDENCE (*NCT05254002*) studiază asocierea finerenonei cu empagliflozin la pacienții cu BCR și DZ tip 2 (*Green JB et al., 2023*).

#### Agoniștii receptorului peptidului-1 asemănător glucagonului (AR GLP-1).

Tratamentul cu AR GLP-1 este recomandat pacienților cu DZ tip 2 și BCR care nu au atins țintele terapeutice cu metformin și iSGLT2 sau care au contraindicații de utilizare a acestor terapii, precum și pacienților la care se dorește scăderea ponderală (*ADA 2023*).

GLP-1 este un hormon incretinic secretat de intestin după ingestia de glucoză sau a altor

nutrienți, care stimulează secreția beta-insulară de insulină dependentă de glucoză și inhibă secreția de glucagon de la nivelul celulelor alfa pancreatice. De asemenea, întârzie golirea gastrică și scade apetitul. AR GLP-1 au așadar efect hipoglicemiant și determină scădere ponderală.

Trialurile clinice au demonstrat scăderea riscului de evenimente cardiovasculare majore, precum și scăderea albuminuriei și progresia BCR. Aceste studii au avut outcome primar cardiovascular, iar beneficiile renale au fost studiate ca outcome secundar. Rezultatele principalelor trialuri clinice randomizat controlate sunt reprezentate în *Tabelul III* (Mann JFE et al., 2019, Marso SP et al., 2016, Gerstein HC et al., 2019).

	LEADER	SUSTAIN	REWIND
Medicament	Liraglutida	Semaglutida	Dulaglutida
N	9340	3297	9901
RFGe la înrolare (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	≥15	Neraportat	≥15
Follow-up (ani)	3,8	2,1	5,4
Outcome CV	Deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal: HR: 0,87; 95% CI: 0,78-0,97	Deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal: HR: 0,74; 95% CI: 0,58-0,95	Deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal: HR: 0,88; 95% CI: 0,79-0,99
Outcome renal	Dezvoltarea abuminuriei severe persistente, dublarea persistentă a CrS, BCR terminală sau deces de cauză renală: HR: 0,78; 95% CI: 0,67-0,92	Abuminuria severă persistentă, dublarea persistentă a CrS, RFGe <45 mL/min, BCR terminală: HR: 0,64; 95% CI: 0,46-0,88	Dezvoltarea abuminuriei persistente cu RAC >339 mg/g, o scădere sustinută a RFGe >30%, BCR terminală: HR: 0,85; 95% CI: 0,77-0,93

*Tabelul III. Principalele trialuri clinice pentru agoniștii receptorului GLP-1*

CrS – creatinina serică; CV – cardiovascular; IM – infarct miocardic; AVC – accident vascular cerebral.

Studiul FLOW (NCT03819153) este un trial clinic randomizat controlat de fază 3b cu outcome primar renal al semaglutidei administrate săptămânal la pacienții cu DZ de tip 2 și RFGe 25-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sau cu albuminurie severă (Rossing P et al., 2023). Studiul de fază 3 REMODEL (NCT04865770) studiază efectele semaglutidei la pacienții cu DZ de tip 2 și BCR asupra inflamației, perfuziei și oxigenării intrarenale cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică și al biopsiei renale (Bjornstad P et al., 2022). Studiul SOUL (NCT03914326) este un studiu de fază 3 care evaluează beneficiul cardiovascular al semaglutidei orale la pacienții cu DZ de tip 2 (McGuire DK et al., 2023).

Un alt studiu important care confirmă efectul nefroprotector al AR GLP-1 este trialul AWARD-7, în care dulaglutida administrată săptămânal a fost comparată cu terapia cu insulină bazală glargin la pacienți cu BCR stadiile G3a-G4 (RFGe medie 38mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) și a demonstrat reducerea declinului RFGe pe o durată de 52 de săptămâni, în special în subgrupul cu albuminurie severă. Beneficiile au fost obținute cu scăderea similară a HbA1c și valori presionale similare în brațele cu tratament cu dulaglutidă vs. insulină glargin, însă cu înjumătățirea frecvenței hipoglicemiilor simptomatice în brațul cu dulaglutidă. În urma rezultatelor acestui studiu, dulaglutida a obținut aprobare de utilizare la valori RFGe de până la 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tuttle KR et al., 2018).

### *Noi terapii cu efect nefroprotector Tirzepatid.*

Principali hormoni incretinici sunt GLP-1 și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză – GIP (inițial denumit peptid inhibitor gastric). GIP este secretat de către celulele enteroendocrine K din intestinul subțire și stimulează secreția de insulină la nivelul celulelor beta și transcripția genei insulinei în funcție de glicemie. Recent, tirzepatid, un agonist dual al receptorilor GLP-1 și GIP, a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu DZ de tip 2 și a demonstrat eficacitate superioară în reducerea greutății corporale și non-inferioritate în reducerea HbA1c comparativ cu agoniștii receptorilor GLP-1 (Bulum T, 2022). Comparativ cu insulina glargine, tirzepatid a demonstrat scăderea cu 41% a riscului renal, definit ca – dezvoltarea abuminuriei severe, scăderii RFGe cu >40%, BCR terminală, deces de cauză renală (HR: 0.59; 95% CI: 0.43–0.80) (Heerspink HJL et al., 2022).

### *Antagoniștii receptorului de endotelină.*

Endotelina este un polipeptid vasoactiv care se găsește în 3 izoforme – ET-1, cu potențialul vasoconstrictor cel mai crescut, ET-2 și ET-3, care își exercită funcția biologică cu ajutorul receptorilor de endotelină A și B (ET<sub>A</sub> și ET<sub>B</sub>). Endotelina-1 poate activa ET<sub>A</sub> și ET<sub>B</sub>. Activarea ET<sub>A</sub> promovează vasoconstricția arteriolei aferente, disfuncția endotelială, inflamația, fibroza, cu hiperfiltrare glomerulară, injurie podocitară, proteinurie și degradarea funcției

renale. Activarea ET<sub>B</sub> are efect vasodilatator, natriuretic, antiproliferativ, antifibrotic.

Antagoniștii selectivi ai ET<sub>A</sub> ce au demonstrat beneficiu renal în studii sunt reprezentați de atrasentan, sitaxentan, avosentan, zibotentan. Efectul advers major al acestei clase terapeutice este reprezentat de hipervolemie. Sparsentan este un antagonist dual de receptor al endotelinei/angiotensinei-II tip 1 cu afinitate înaltă pentru ET<sub>A</sub>, blocând atât SRA, cât și endotelina și este studiat pentru efectul nefroprotector în glomeruloscleroza focală și segmentară și în nefropatia cu IgA (Martinez-Diaz I et al., 2023). Zibotentan este cel mai selectiv antagonist ET<sub>A</sub> (selectivitate ET<sub>A</sub>: ET<sub>B</sub> de 100000) și este studiat în combinație cu dapagliflozin (NCT06087835) la pacienții cu BCR (Provenzano M et al., 2021).

#### *Inhibitorii protein kinazei C.*

Activarea protein-kinazei C joacă un rol important în dezvoltarea complicațiilor microvasculare ale diabetului, prin stimularea stresului oxidativ, ceea ce alterează fluxul și permeabilitatea vasculară, stimulează acumularea de matrice extracelulară și angiogeneza. Au fost derulate multiple studii experimentale și clinice, în special cu inhibitori PKC-β – ruboxistaurina, însă rezultatele nu au fost concludente (Pan D et al., 2022).

#### *Alți agenți terapeutici.*

Baricitinib reprezintă un inhibitor al JAK1/JAK2 care a scăzut markerii inflamatori și albuminuria la pacienții cu DZ tip 2. Sunt necesare studii suplimentare pentru stabilirea rolului acestei terapii în întârzierea progresiei BCR (Tuttle KR et al., 2018).

Bardoxolone metil prezintă proprietăți antioxidative și antiinflamatorii prin activarea căii Keap1-Nrf2 și este investigat într-un trial clinic randomizat controlat (NCT03550443) la pacienții cu boală renală diabetică (Nangaku M et al., 2022).

Selonsertib, un inhibitor al ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), este de asemenea investigat pentru întârzierea progresiei BRD (Watanabe K et al., 2023).

#### **Discuții**

Pentru tratamentul pacienților cu BCR și DZ de tip 2 este necesară o abordare complexă de reducere a riscului cardiovascular și renal, cu

implementarea strategiilor de evaluare a factorilor de risc modificabili, incluzând dieta, activitatea fizică, oprirea fumatului, controlul greutatei, cărora li se adaugă terapii medicamentoase specifice de primă linie sau de control adițional al factorilor de risc. Sunt necesare însă trialuri clinice adiționale de control al riscului cardiovascular și al modalităților optime de inițiere, titrare, combinare a tuturor acestor opțiuni terapeutice, cu includerea pacienților cu DZ de tip 1, a pacienților aflați în program de dializă sau a celor cu transplant renal.

Sunt de asemenea necesare studii de lungă durată privind profilul de siguranță și eficacitatea tratamentului cu iSGLT2 și cu antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi nonsteroidieni la pacienții cu DZ de tip 2 și BCR avansată, precum și studii privind barierele de implementare clinică a acestor noi terapii. Este necesară cercetarea profilului de siguranță al terapiei cu iSGLT2 sau AR GLP-1 pentru pacienții cu DZ tip 1. De asemenea, tratamentul cu iSGLT2 a fost cercetat doar în studii reduse în cazul pacienților cu transplant renal.

#### **Concluzii**

Mai mult ca oricând, noi date reies din studiile clinice și experimentale pentru pacienții cu DZ și BCR, iar strategiile terapeutice sunt într-o dinamică accelerată de progresul descoperirii de potențiale terapii cu rol nefroprotector pentru această populație. Am prezentat modalitățile actuale de tratament în BRD, cu accent pe noile molecule, precum și pe modalitățile de asociere ale acestor noi terapii.

#### **Bibliografie**

- [1] Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021; 42(2): 152-161.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S1–S291.
- [3] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219-2229.
- [4] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update. *Eur J Pharmacol.* 2016; 791: 8-24.
- [5] Bjornstad P, Cherney D, Lawson J, et al. MO399:



- Remodel: A Mechanistic Trial Evaluating the Effects of Semaglutide on the Kidneys In People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022; gfac070.013.
- [6] Bulum T. Nephroprotective Properties of the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *Biomedicines*. 2022; 10(10): 2586.
- [7] Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; 6(1): 74-77.
- [8] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin-angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10(10): CD007004.
- [9] Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, et al. Inflammatory targets in diabetic nephropathy. *J. Clin. Med*. 2020; 9:458.
- [10] Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015; 21(11 Suppl): S212-S220.
- [11] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-130.
- [12] Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol*. 2015; 5(1): 49-56.
- [13] Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COMbinatioN effect of FInerenone anD EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38(4): 894-903.
- [14] Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 128-139.
- [15] Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):774-785.
- [16] Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1436-1446.
- [17] Ilatovskaya DV, Blass G, Palygin O, et al. A NOX4/TRPC6 Pathway in Podocyte Calcium Regulation and Renal Damage in Diabetic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2018; 29, 1917-1927.
- [18] Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15(12): 1715-1727.
- [19] Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing endstage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003; 63: 1499-1507.
- [20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(4S): S1-S127.
- [21] Mann JFE, Fonseca V, Mosenson O, et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018; 138(25): 2908-2918.
- [22] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844.
- [23] Martínez-Díaz I, Martos N, Llorens-Cebrià C, et al. Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3427.
- [24] McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 10.1111/dom.15058.
- [25] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors with Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(2): 148-158.
- [26] Nangaku M, Takama H, Ichikawa T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with diabetic kidney disease: Design and baseline characteristics of AYAME study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2022; gfac242.
- [27] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(21): 2099.
- [28] Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complica-



- tions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 973058.
- [29] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 870–878.
- [30] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 691–704.
- [31] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385(24): 2252-2263.
- [32] Provenzano M, Pelle MC, Zaffina I, et al. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Nephroprotection in Diabetic Patients: More Than a Challenge. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4; 8: 654557.
- [33] Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons with Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(5): 718-726.
- [34] Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009, 24, 2302–2305.
- [35] Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2023; gfad009.
- [36] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(2): 117-127.
- [37] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2022, 102, 248–260.
- [38] Tuttle KR, Brosius FC, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(11): 1950-1959.
- [39] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605-617.
- [40] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function, 2017. Accesat 10 mai 2023, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>.
- [41] Wang J, Xiang H, Lu Y, et al. New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease. *Biomed Pharmacother*. 2021; 141: 111918.
- [42] Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(11):2755-2769.
- [43] Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(1):570.

**Contribuția autorilor:** conceptualizare LG, CMG, LN; designul cercetării: LG, validarea metodologiei: LG, CMG, LN; culegerea datelor: LG, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: LG, CMG, LN; scriere-pregătirea textului inițial LG, revizuire și editare: CMG, LN.

**Surse de finanțare:** niciuna.

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.