

# INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA INIBITORI SGLT-2: UN'ANALISI DELL'FDA

*A cura della Dott.ssa Ada Vero*

## INTRODUZIONE

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) sono dei nuovi farmaci utilizzati nel diabete mellito di tipo 2 per i quali è stata dimostrata efficacia nel migliorare la prognosi cardiovascolare e renale <sup>1</sup>. Tuttavia, la Food and Drug Administration (FDA) nel giugno 2016 ha annunciato un aumento del rischio di danno renale acuto (AKI), in pazienti affetti da diabete trattati con inibitori SGLT2, condizione associata ad elevata morbilità e mortalità <sup>1,2,3</sup>. L'annuncio è stato fatto in seguito alla segnalazione di 101 casi di AKI, nell'intervallo temporale marzo 2013 - ottobre 2015, successivamente all'approvazione del primo inibitore di SGLT2, il canagliflozin. Novantasei dei 101 pazienti sono stati ricoverati in ospedale, 22 in terapia intensiva e 15 sottoposti ad emodialisi. Su 101 pazienti, 11 pazienti hanno avuto come complicanza una malattia renale cronica (CKD), 4 sono deceduti, gli altri sono andati in remissione. Tali esiti avversi conseguenti all'AKI sono in gran parte coerenti con i dati presenti in letteratura <sup>4</sup>. La comparsa di AKI in seguito all'utilizzo di inibitori di SGLT2 ha una correlazione (plausibilità) biologica. Tali farmaci infatti inducono diuresi osmotica glicosurica determinando contrazione del volume plasmatico e riduzione della pressione arteriosa sistemica, entrambi fattori di rischio noti per l'AKI. Al di là di queste azioni sistemiche, tuttavia, è stato dimostrato che gli inibitori SGLT2 hanno anche effetti sull'emodinamica intra-renale. In particolare, potenziano il meccanismo di feedback tubulo-glomerulare attraverso un maggiore apporto di sodio alla macula densa con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e riduzione della pressione intraglomerulare. La costrizione dell'arteriola afferente causa una diminuzione dell'iperfiltrazione glomerulare e aumenta il rischio di ischemia del tubulo renale. Inoltre, l'azione uricosurica degli inibitori SGLT2 è un fattore predisponente per l'AKI <sup>5</sup>. I timori sulla sicurezza dei farmaci inibitori SGLT2 sono stati in gran parte soppiantati dagli effetti favorevoli osservati in tre grandi studi randomizzati e controllati vs placebo, EMPA-REG OUTCOME<sup>6</sup> (empagliflozin), CANVAS Program<sup>7</sup> (canagliflozin) e DECLARE-TIMI 58<sup>8</sup> (dapagliflozin) che possono essere definiti "cardiovascular outcome trial" (CVOT). Questi tre studi non solo hanno mostrato una riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ma anche una riduzione del rischio di AKI, d'insufficienza renale terminale (ESKD) e morte per cause renali. Per approfondire le conoscenze sull'uso degli inibitori SGLT2, è stata condotta una meta-analisi dei tre studi CVOT per analizzare e confrontare la frequenza delle segnalazioni di eventi avversi da AKI in pazienti trattati con placebo e con un inibitore SGLT2.

## METODI

In questo studio è stata fatta una valutazione in accordo con il PRISMA statement, sugli esiti cardiovascolari e renali<sup>9</sup> dei tre studi: EMPA-REG Outcome<sup>10,11</sup>, CANVAS<sup>7,12</sup> and DECLARE-TIMI 58<sup>8</sup>. L'analisi si è concentrata sulle segnalazioni di AKI in tutti i CVOT randomizzati, controllati verso placebo condotti fino a febbraio 2019 e ha fornito tutte le informazioni sul rischio di AKI in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. L'insorgenza di AKI è stata segnalata come un evento avverso in tutti e tre gli studi. Già nei primi studi presenti in letteratura sono stati valutati gli eventi correlati all'utilizzo di questa classe terapeutica. In particolare, nello studio condotto da Körner et al.<sup>14</sup> è stato riportato un miglioramento dell'ossigenazione renale in seguito all'uso di florizina, precursore dei moderni inibitori SGLT2. Infatti, l'ischemia dovuta a scarsa perfusione del microcircolo è un fattore importante dell'AKI. L'attuale meta-analisi CVOT ha analizzato la riduzione di AKI in pazienti trattati con inibitori SGLT2 e i risultati sono coerenti con altri studi condotti in pratica clinica. Nello specifico, in un'analisi condotta negli Stati Uniti basata sui dati di due grandi database di assistenza sanitaria, l'hazard ratio per AKI è risultato dimezzato negli utilizzatori di inibitori di SGLT2 rispetto ai non utilizzatori<sup>15</sup>. Sono stati esclusi dall'analisi CVOT piccole meta-analisi condotte per valutare l'efficacia di inibitori di SGLT2. Negli studi più piccoli si sono osservate maggiori probabilità di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), infarto miocardico, ictus e mortalità rispetto allo studio CVOT<sup>16-18</sup>. In tali studi poca attenzione è stata rivolta all'AKI, nonostante sia un noto fattore di rischio per malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca e tassi maggiori di CKD, ESKD e decesso<sup>19</sup>. In contrasto con le preoccupazioni precedenti, i risultati dell'analisi CVOT confermano una riduzione del rischio di AKI in pazienti diabetici trattati con inibitori SGLT2 (tasso presunto di filtrazione glomerulare (eGFR) 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>13</sup>. I tassi di ESKD si aggirano intorno all'1% all'anno, l'AKI si aggira intorno al 7% all'anno, probabilmente a causa dell'aumento delle procedure invasive, dell'imaging, dell'invecchiamento della popolazione e della crescente diffusione del diabete<sup>20</sup>. La riduzione della probabilità di AKI tra i pazienti randomizzati a ricevere un inibitore SGLT2 è stata notevole (hazard ratio 0.66, intervalli di confidenza al 95%: 0.54 – 0.80). Solo nei due studi, DECLARE-TIMI 58 ed EMPA-REG, il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% è risultato inferiore a 1.

## CONCLUSIONI

La meta-analisi CVOT evidenzia una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia renale e malattia renale terminale, del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e dell'incidenza di eventi avversi MACE, infarto miocardico, ictus e mortalità. Nonostante gli avvertimenti sull'utilizzo di inibitori di SGLT2, la riduzione dell'incidenza, della morbilità e mortalità valutate in CVOT le preoccupazioni sulla sicurezza per questa classe di farmaci suggeriscono la necessità di studi clinici randomizzati e controllati per valutare l'utilizzo di SGLT2 in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Administration USFaD. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 2016.
2. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(4): 194-204.
3. Hsu CY. Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10): 1607-11.
4. Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, et al. Acute Kidney Injury Predicts Major Adverse Outcomes in Diabetes: Synergic Impact With Low Glomerular Filtration Rate and Albuminuria. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2333-40.
5. Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanaspá MA, Johnson RJ. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(12): 711-2.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-28.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-57.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2018.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016.
12. 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. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2018; 6(9): 691-704.
13. Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD011798.
14. Korner A, Eklof AC, Celsi G, Aperia A. Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes* 1994; 43(5): 629-33.
15. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. *Diabetes Care* 2017.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013.
17. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69- 79.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-42.
19. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5): 442-8.
20. James MT, Grams ME, Woodward M, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4): 602-12.