

SGLT2-i e Progressione della Malattia Renale nel Diabete di Tipo 2

MECCANISMI NEFROPROTETTIVI DEGLI SGLT2 INIBITORI

Catania 29 Febbraio 2020

Gabriella Gruden

Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Gabriella Gruden dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Lilly Boheringher
- Mundipharma

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



QNOW

L'effetto protettivo sul rene degli SGLT2-i è dovuto alla loro capacità di ridurre glicemia, pressione arteriosa sistemica e peso corporeo?

- ☐ Sì
- ☐ No
- ☐ Non so

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



SGLT2 INIBITORI

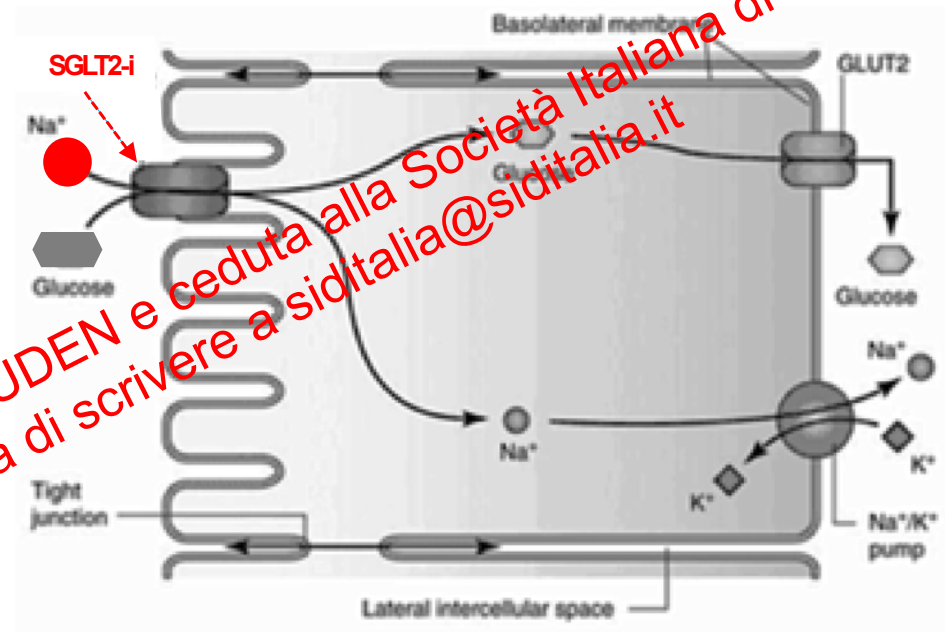
↓ Pressione
Arteriosa

↓ Glicemia

↓ Peso Corporeo

↑ Natriuresi

↑ Glicosuria



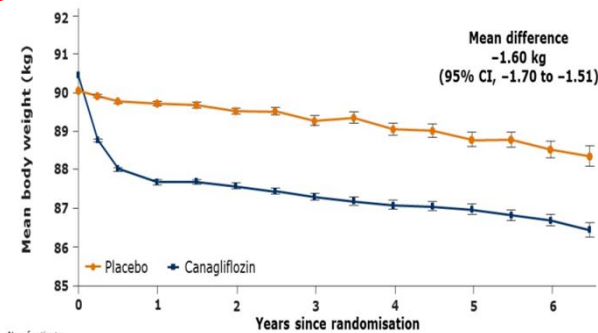
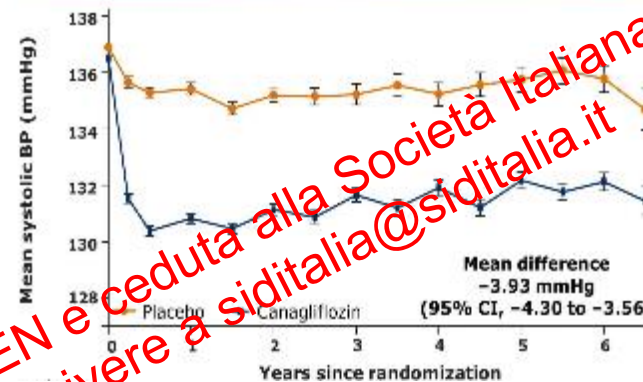
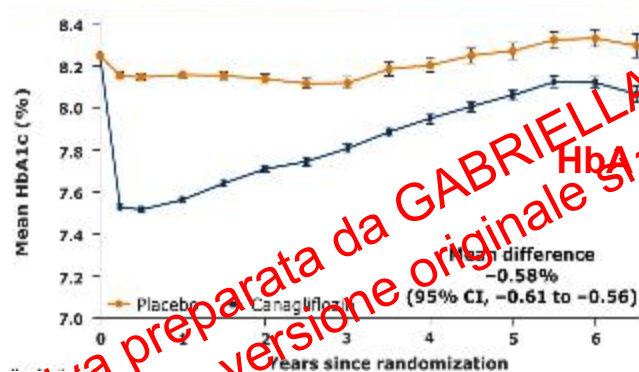
Tubulo Proximale



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

FATTORI DI RISCHIO DELLA ND

- HbA1C
- Peso Corporeo
- Pressione Arteriosa

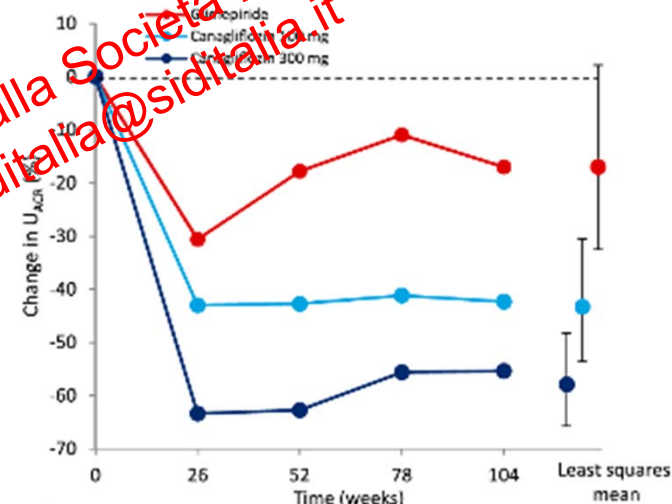
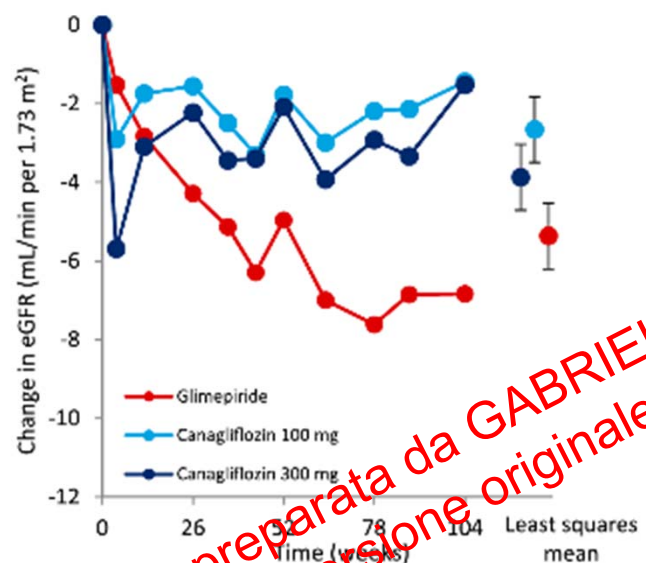


PAOS

Peso

FATTORI DI RISCHIO DELLA ND

- ✓ Analisi post-doc
- ✓ CANTATA-SU

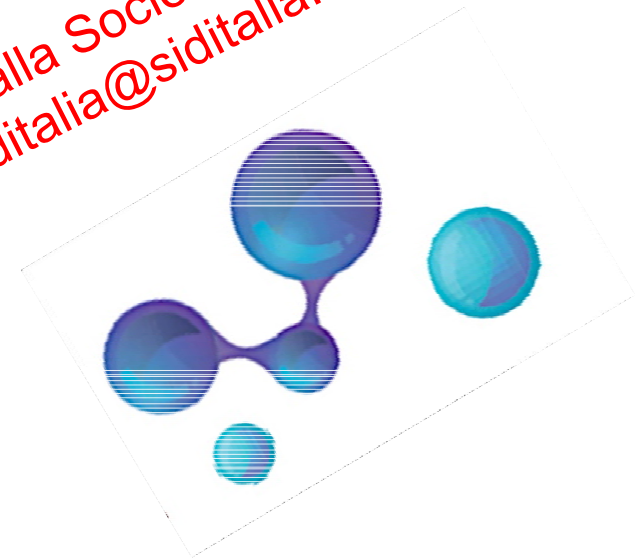


n					
Glimepiride	65	65	57	52	45
Canagliflozin 100 mg	68	68	64	56	52
Canagliflozin 300 mg	66	66	63	52	45

MECCANISMI ?

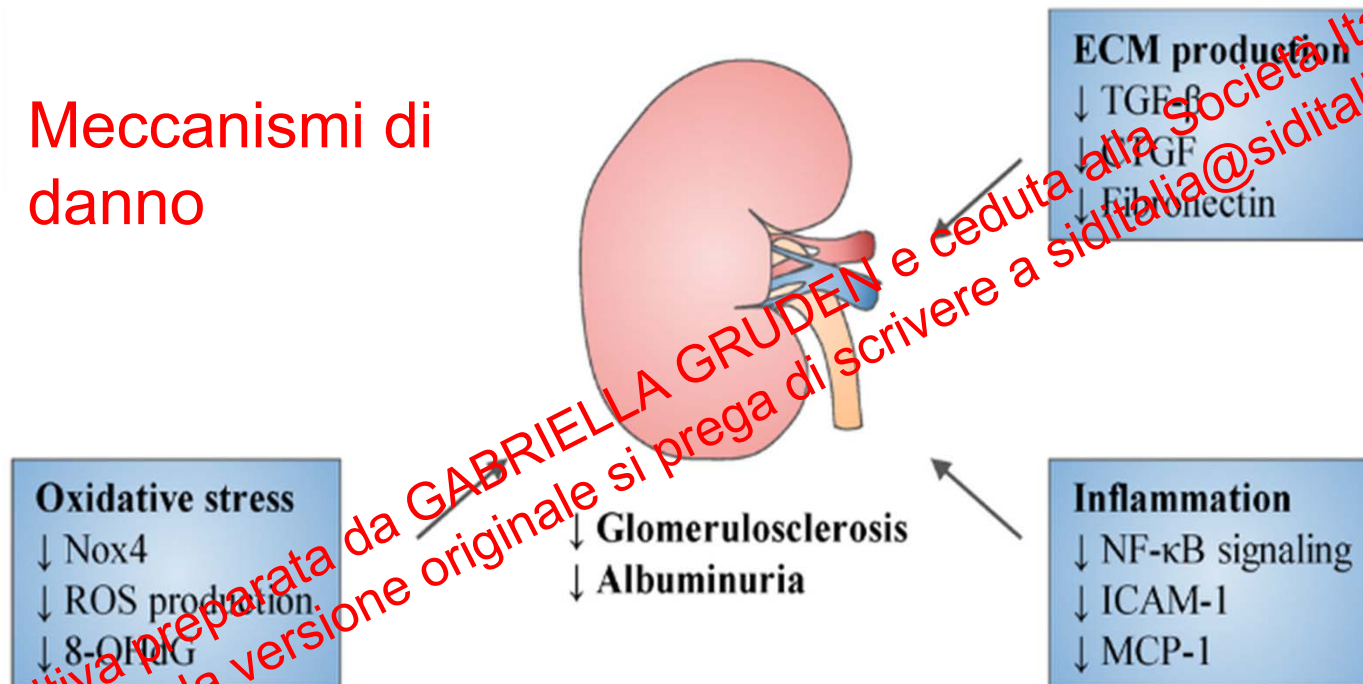
- ✧ Fattori di rischio
- ✧ Pathways di danno renale
- ✧ Emodinamico
- ✧ Ipossia
- ✧ NHE3

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



DANNO RENALE NELLA ND

Meccanismi di danno



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



ND SPERIMENTALE

Active Treatment	Animal Model	Study Design	Study Duration	Functional and structural effects	Mechanisms
Empagliflozin ⁴	Type 1 DM (eNOS-KO STZ mice)	Empagliflozin 10 mg/kg/day vs. insulin	19 weeks	= Albuminuria = Glomerulosclerosis = Tubular atrophy	
Empagliflozin ¹⁶	Type 2 DM (db/db mice)	Empagliflozin 10 mg/kg/day vs. metformin	10 weeks	= Albuminuria = Glomerulosclerosis = Kidney growth	↓ Fibrosis (fibronectin TGF-β)
Dapagliflozin ²	Type 2 DM (OLEFT rats)	Dapagliflozin 1 mg/kg/day vs. voglibose	12 weeks	↓ Albuminuria ↓ Mesangial ↓ Interstitial fibrosis	↓ RAS activation ↓ Oxidative stress ↓ Inflammation
Dapagliflozin ⁶	Type 1 DM (Akita mice)	Dapagliflozin 1 mg/kg/day vs. insulin	12 weeks	↓ Albuminuria ↓ Interstitial fibrosis	↓ Interstitial inflammation ↓ Fibrosis (TGF-β1) ↓ Oxidative stress
Dapagliflozin ¹⁷	Type 2 DM (db/db mice)	Dapagliflozin 2 mg/kg/day vs. pioglitazone	9 weeks	= Albuminuria = Mesangial Expansion = Podocyte loss = Proteinuria = Hyperfiltration = Renal injury	
Luseogliflozin ³	Type 1 DM and hypertension (STZ-Dahl Salt- sensitive rats)	Luseogliflozin 10 mg/kg/day vs. insulin	8 weeks	= Albuminuria = Hyperfiltration = Renal injury	
Luseogliflozin ⁸	Type 2 DM (T2DM rats)	Luseogliflozin 10 mg/kg food vs. insulin	12 weeks	↓ eGFR decline ↓ Glomerulosclerosis, ↓ Renal fibrosis	↓ Nephron excretion
Ipragliflozin ¹⁵	Type 2 DM (BTBR ob/ob mice)	Ipragliflozin 4 mg/kg/day vs. 30% calorie restriction	18 weeks	↓ Albuminuria ↓ Hyperfiltration ↓ Mesangial expansion	↓ TCA cycle ↓ Oxidative stress



Placebo



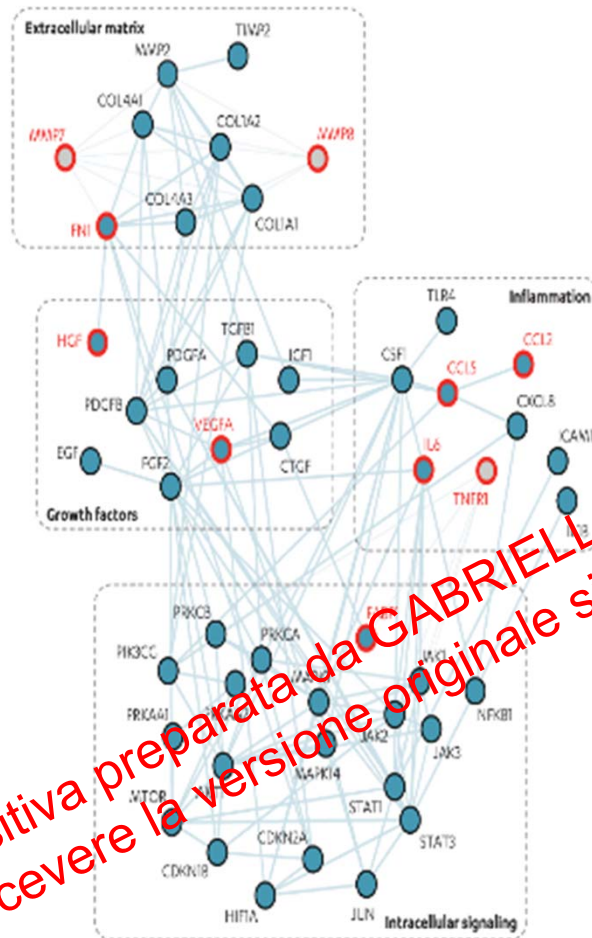
SGLT2i



Glycemia =

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

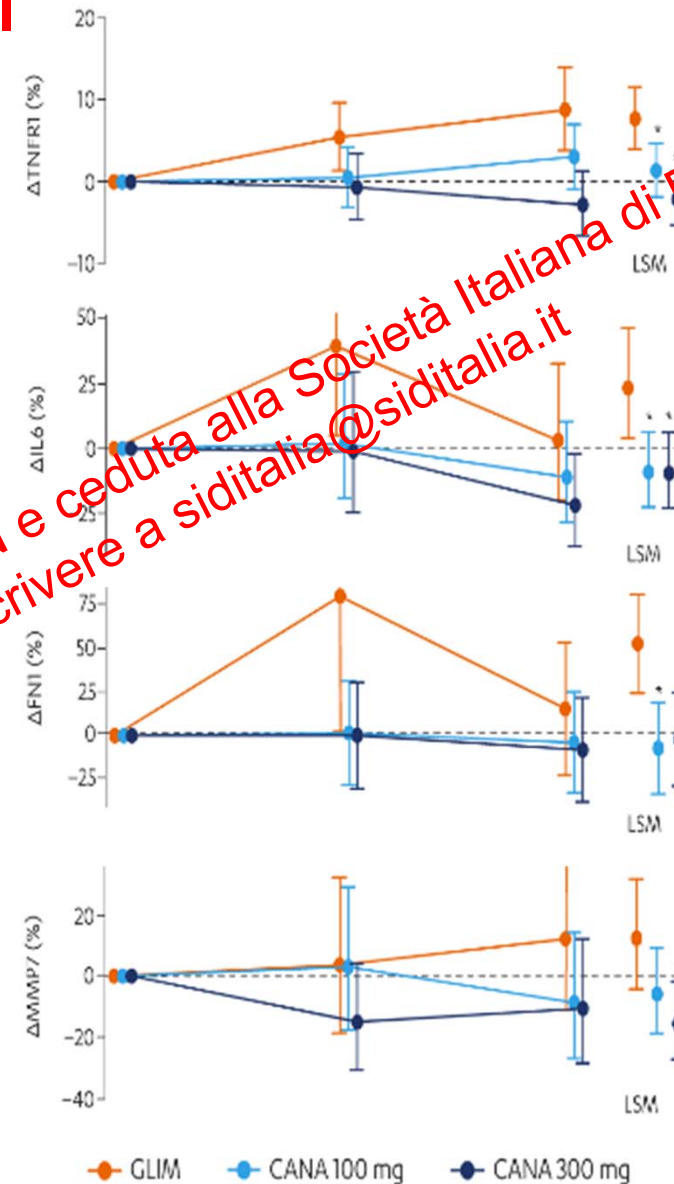
CANTATA-SU: BIOMARCATORS



TNFR1

IL-6

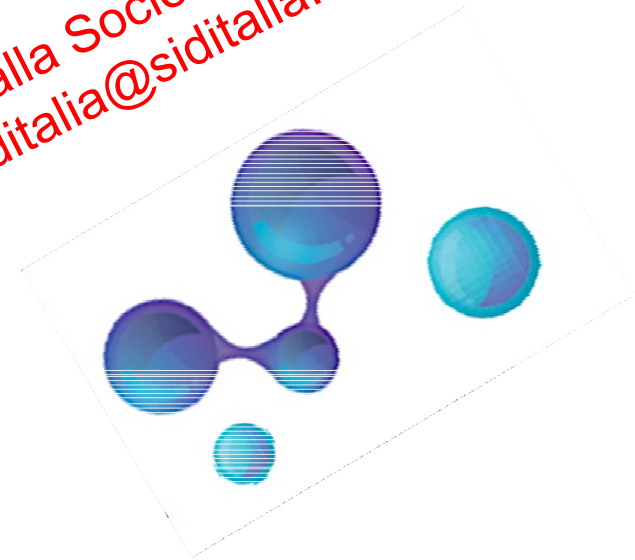
MMP7



MECCANISMI ?

- ✧ Fattori di rischio
- ✧ Pathways di danno renale
- ✧ **Emodinamico**
- ✧ Ipossia
- ✧ NHE3

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



EMODINAMICA GLOMERULARE

Vasodilatazione
A afferente

Vasocostrizione
A efferente

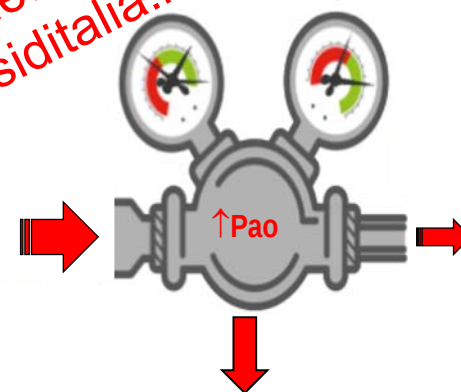


Aumento P_{GC}

Aumento SN-GFR

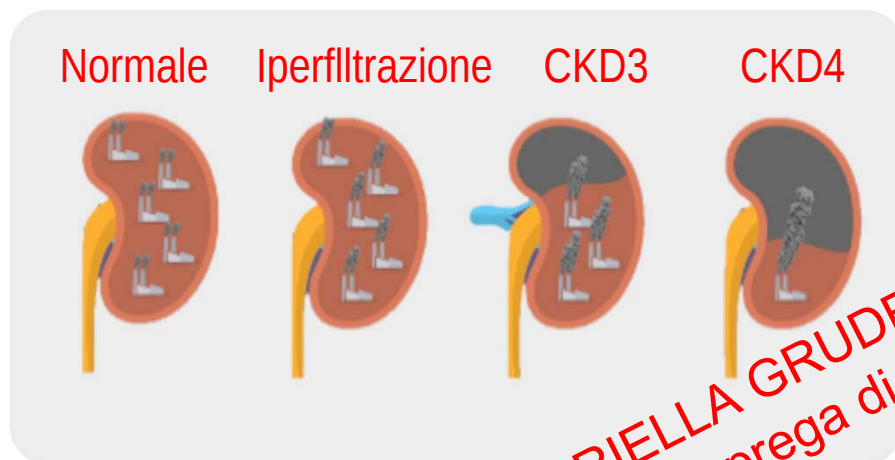
Danno Glomerulare

$$GFR = \uparrow SN-GFR \times \downarrow N^{\circ}$$



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

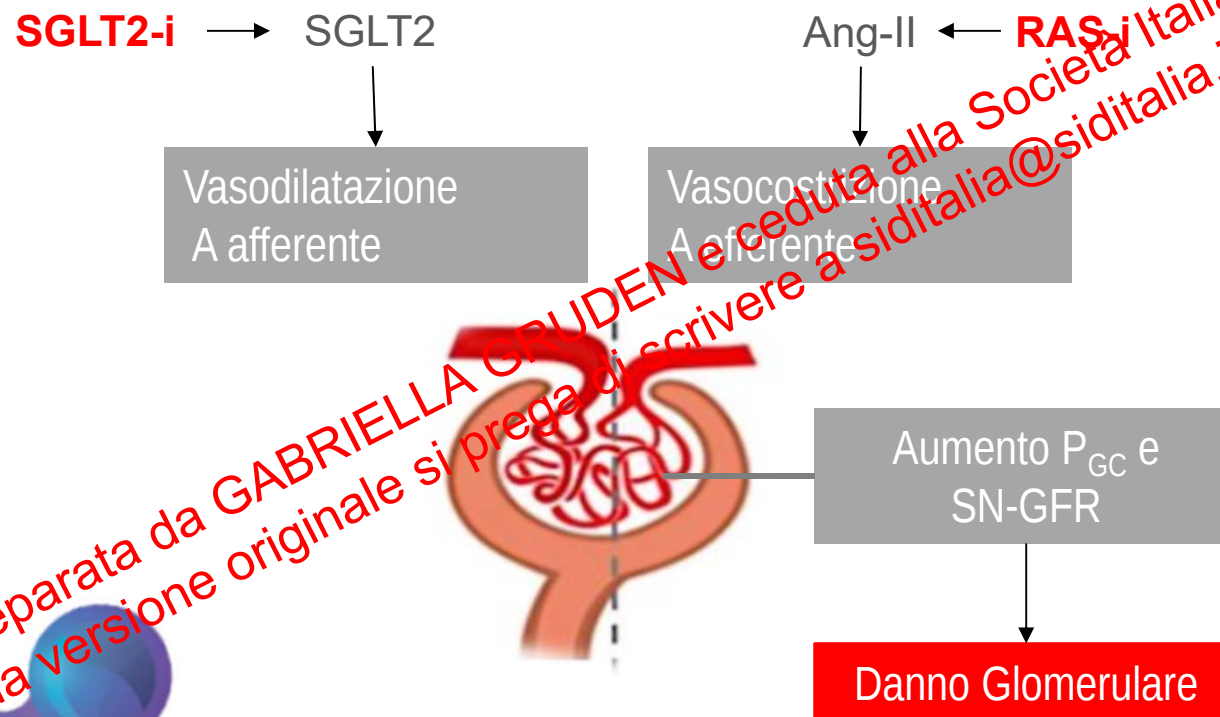
SNGFR E DANNO RENALE



Meccanismo di inesorabile progressione
del danno renale

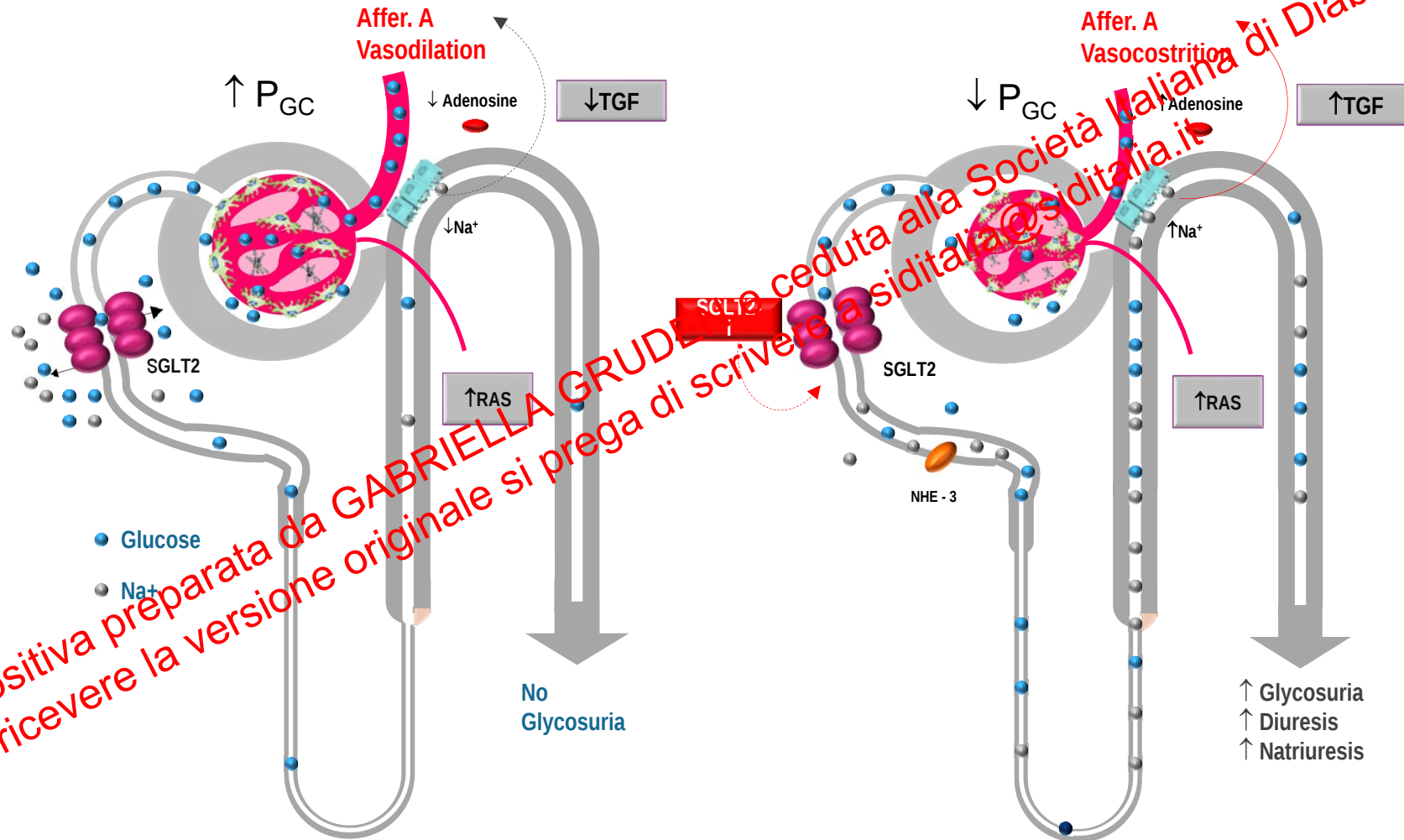


DIABETE ED EMODINAMICA GLOMERULARE

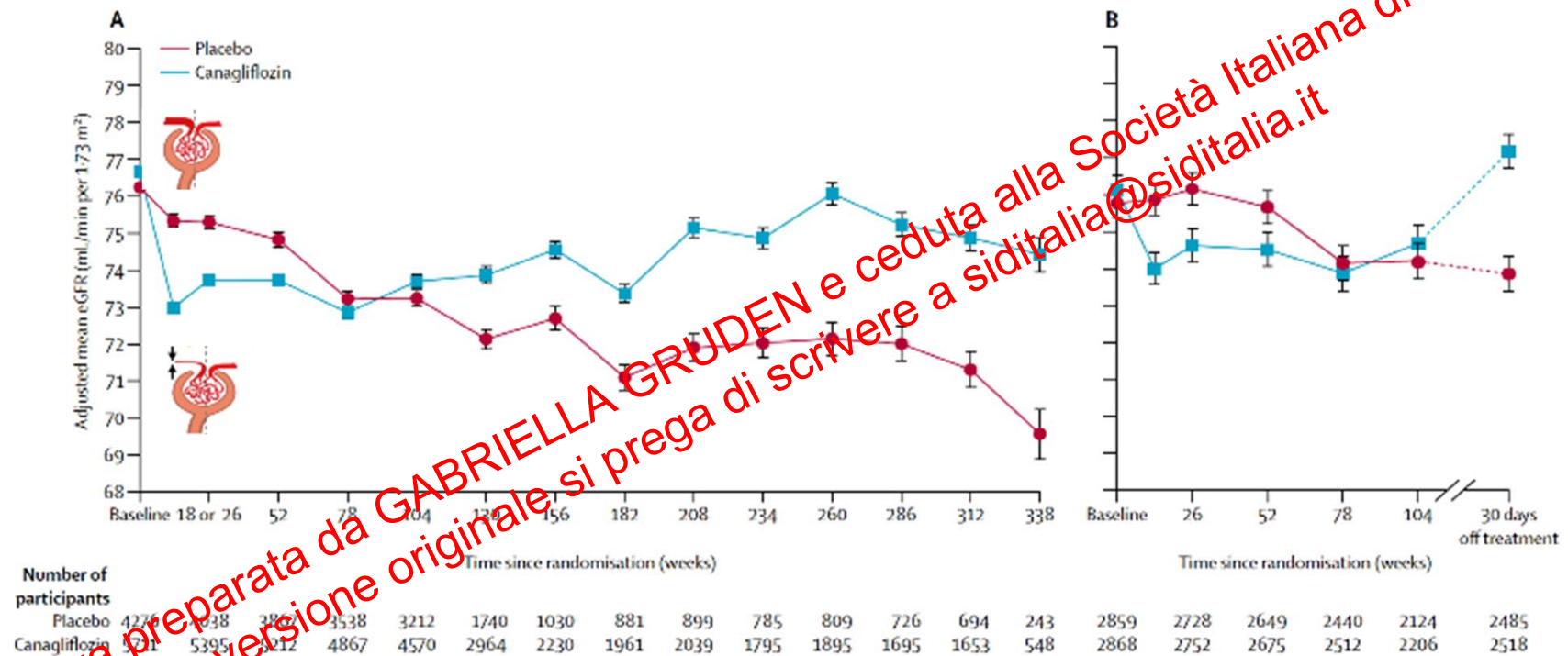


Diapositiva preparata da GABRIELLA CRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

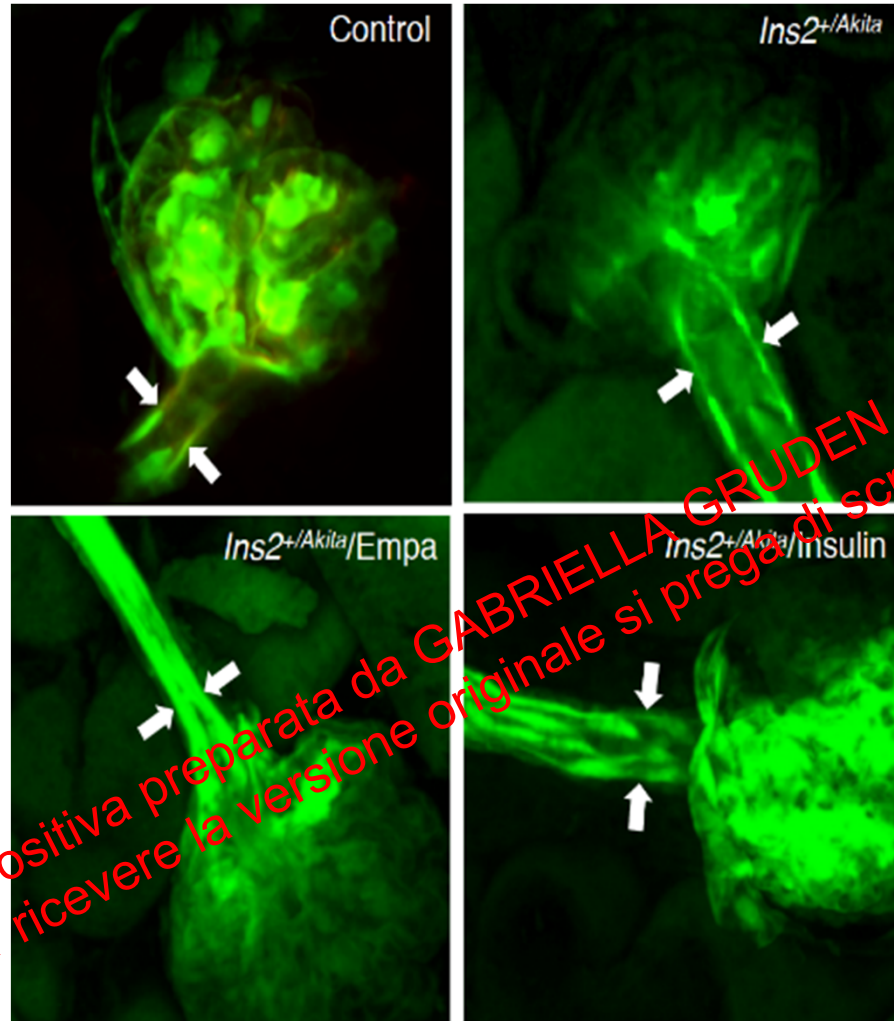
IPERFILTRAZIONE e SGLT2i



eGFR Over Time: CANVAS Program



REAL-TIME: MICROSCOPIA MULTIFOTONICA



Arteriola
afferente

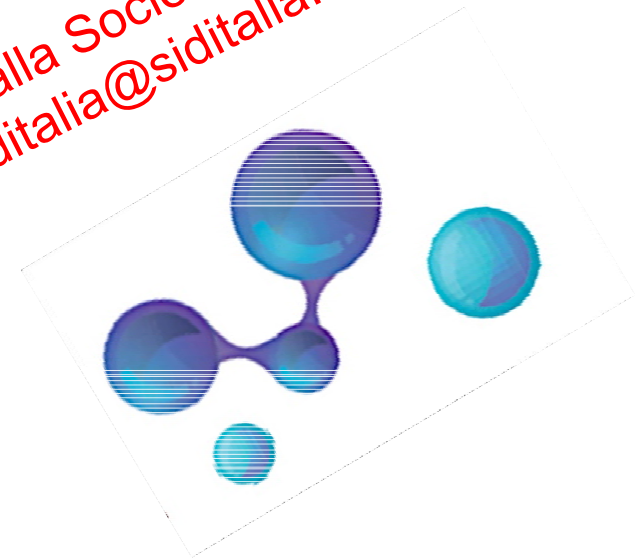
Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



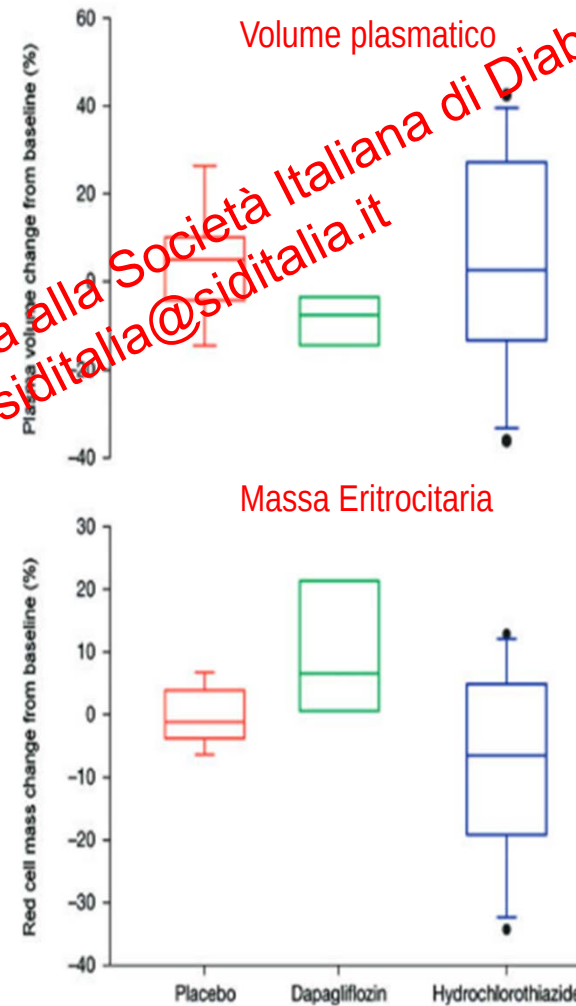
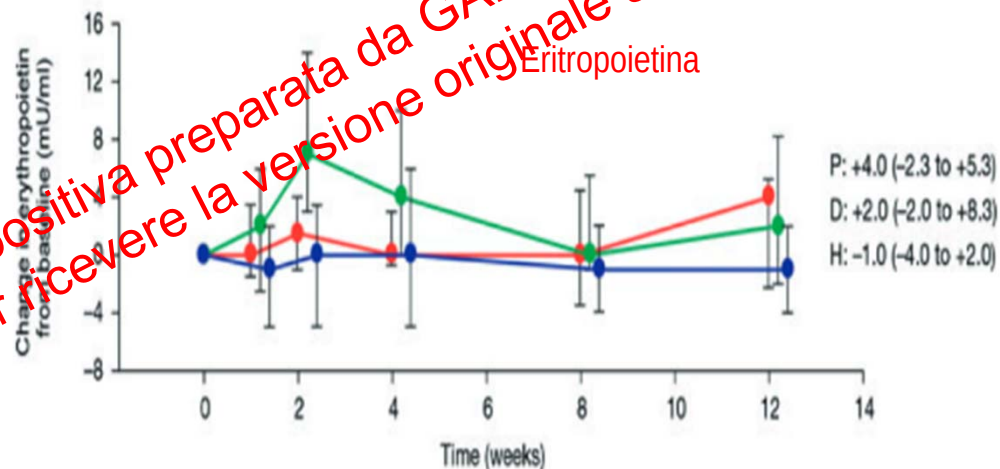
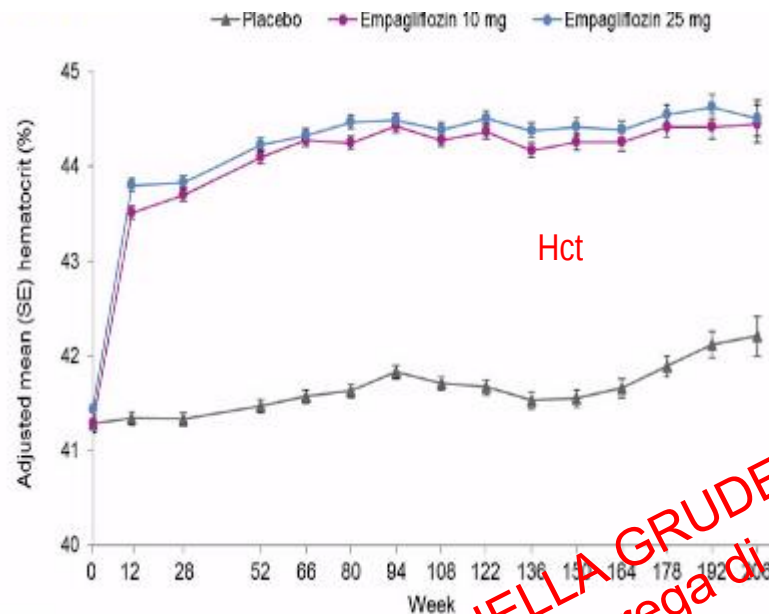
MECCANISMI ?

- ✧ Fattori di rischio
- ✧ Pathways di danno renale
- ✧ Emodinamico
- ✧ **Ipossia**
- ✧ NHE3

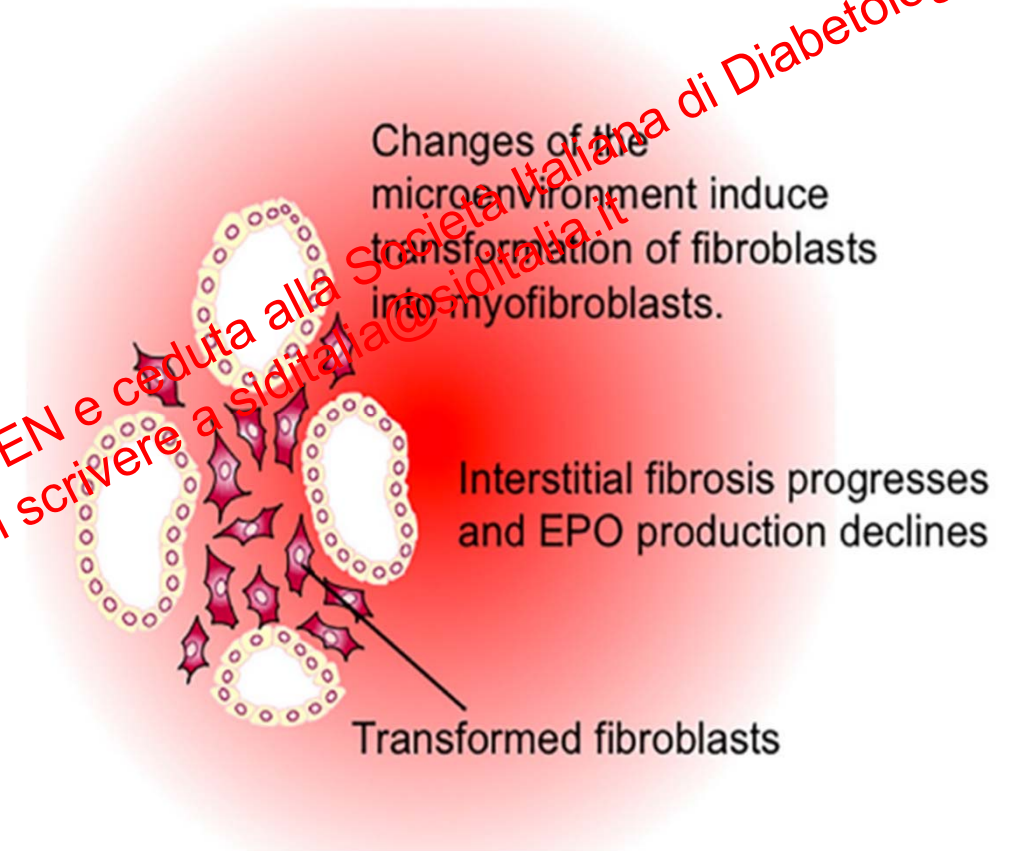
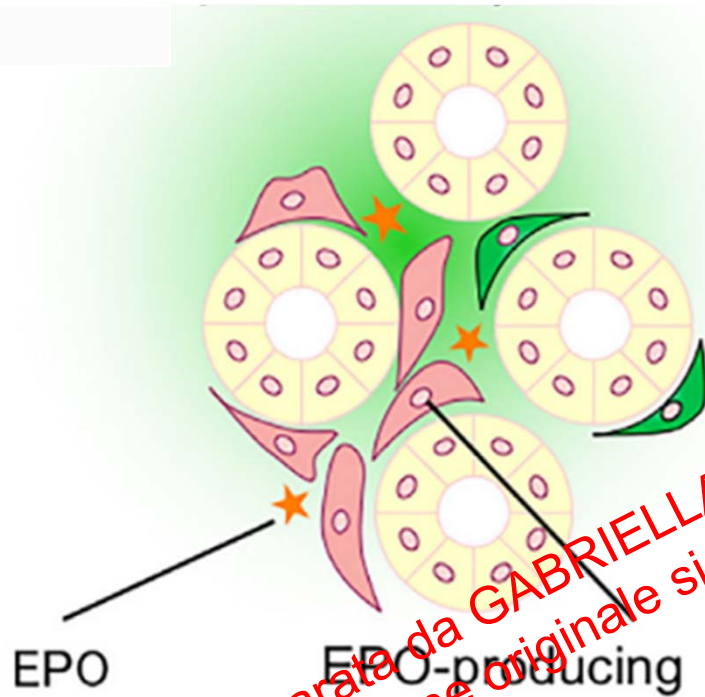
Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



ERITROPOIETINA - EPO



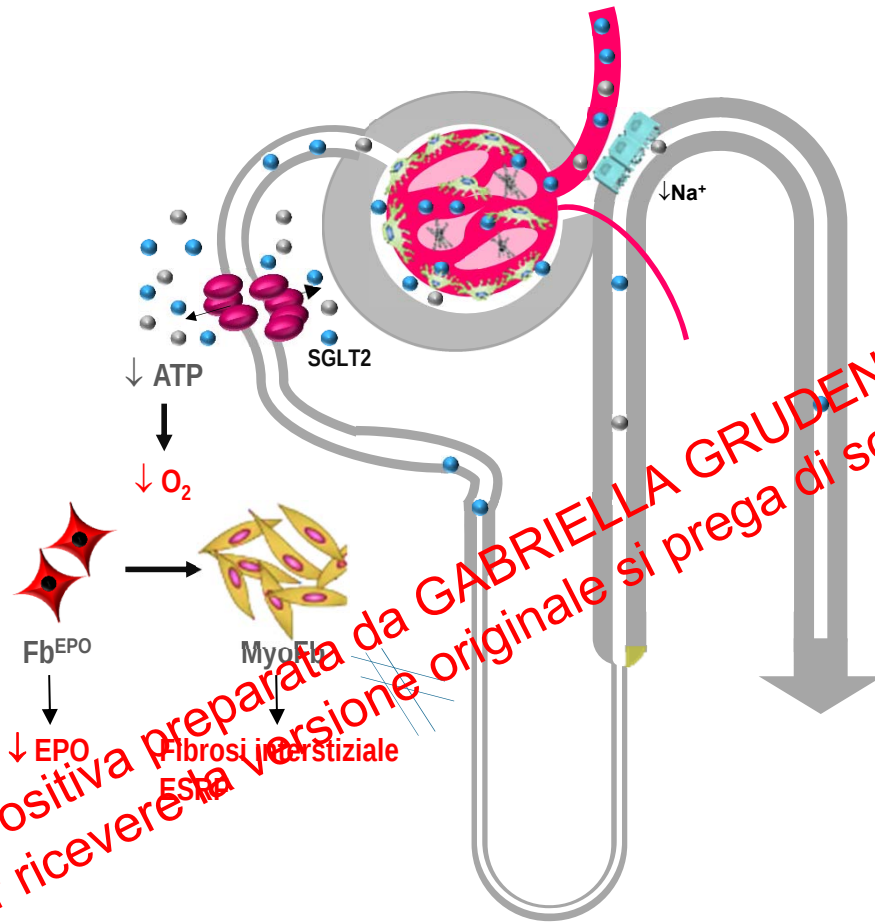
FIBROBLASTI - EP



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



IPOTESI DELL'IPOSSIA

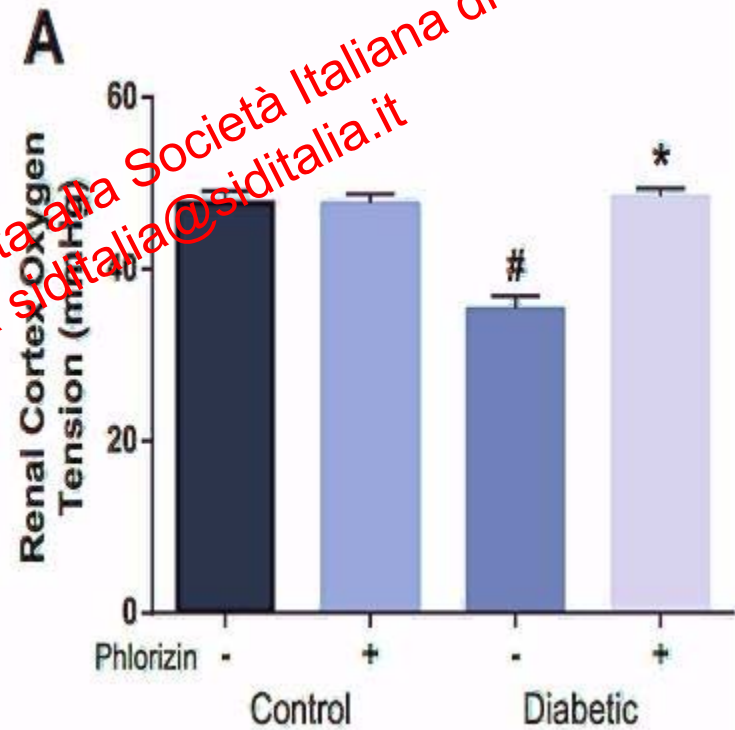
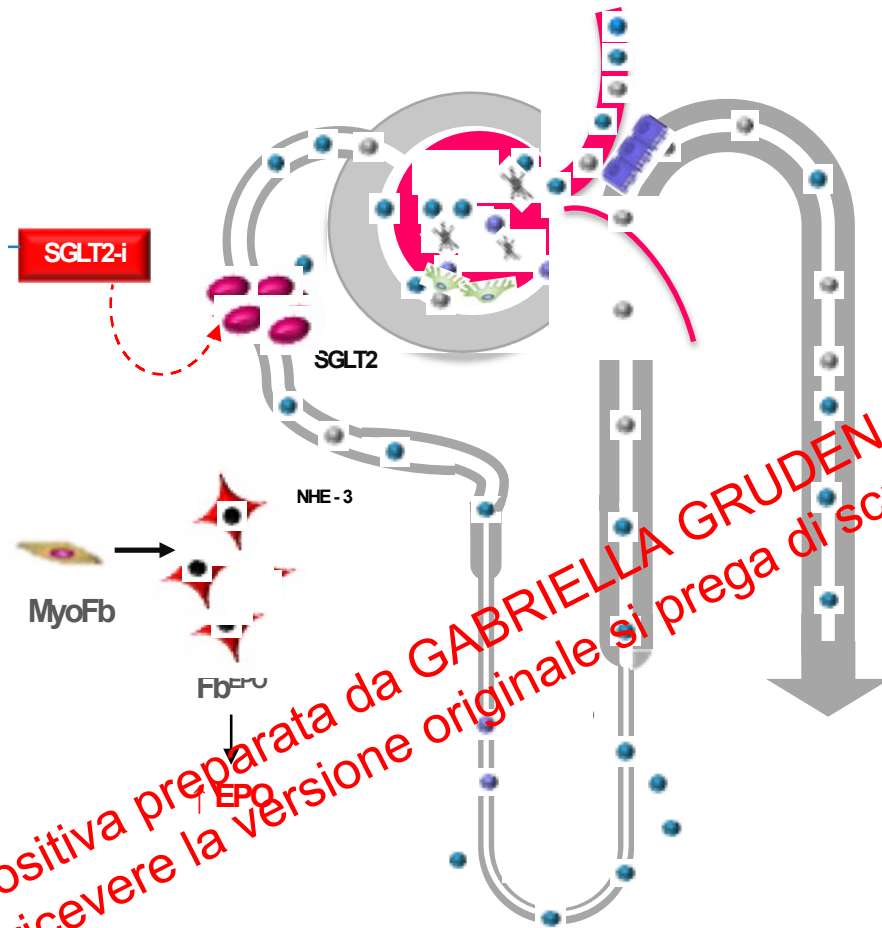


- Riassorbimento Na-Glucoso TP
- Elevato consumo O₂
- Ipossia tubulo-interstiziale
- Fibroblasti^{EP} → miofibroblasti



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e condotta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

IPOTESI DELL'IPOSSIA



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@sidiitalia.it



MECCANISMI ?

- ✧ Fattori di rischio
- ✧ Pathways di danno renale
- ✧ Emodinamico
- ✧ Ipossia
- ✧ **NHE3**

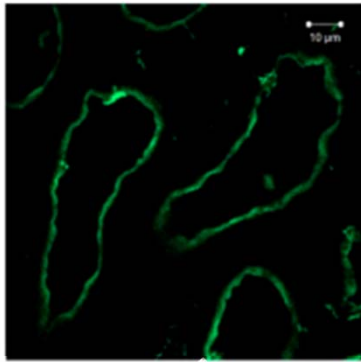
Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



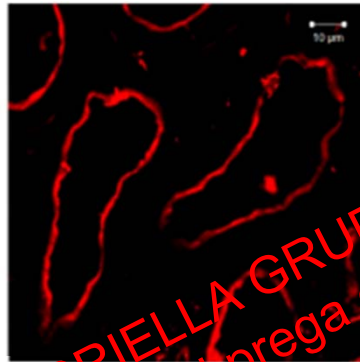
POMPA SODIO-IDROGENO

Colocalizzazione NH3 e SGLT2 nel TP

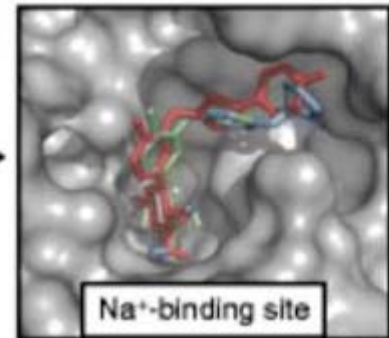
NHE-3



SGLT2



SGLT2i inibiscono antiporto Na-H
effetto off-target



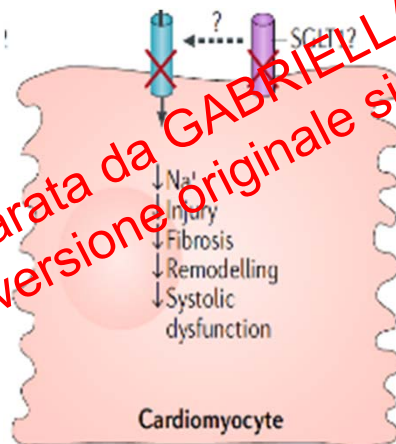
Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

POMPA SODIO-IDROGENO

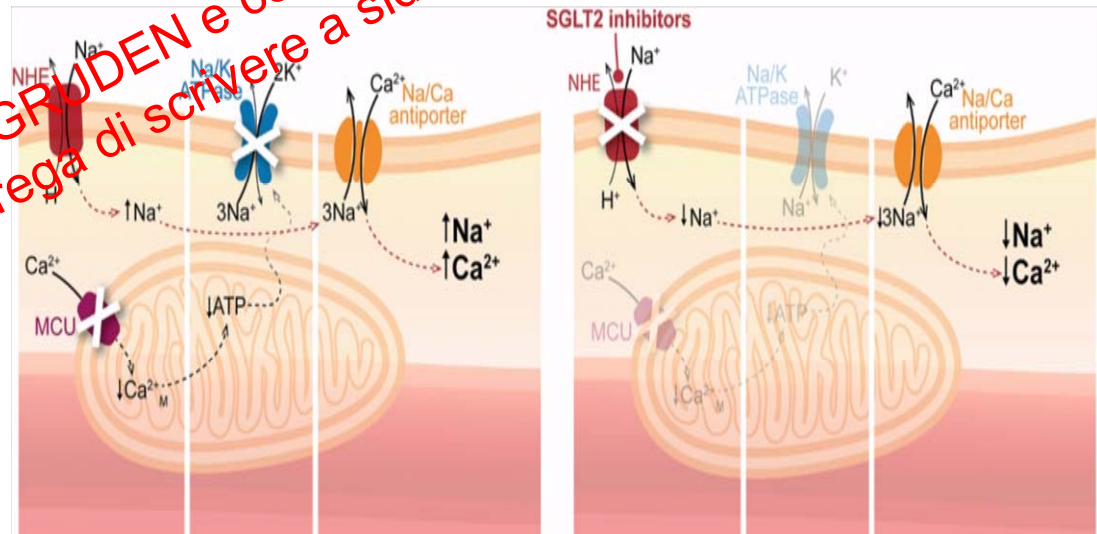
NHE3-Rene - Feed-back tubulo-glomerulare

SGLT_i

NHE1-Cuore



Proposed 'off-target' effect of SGLT2 inhibition in the heart via SGLT1 and NHE



Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da GABRIELLA GRUDEN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

VI RINGRAZIO PER
L'ATTENZIONE

