



Farmaci anti-proteinurici ed inibizione della progressione della CKD

Domenico Santoro

Dpt Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia

UOC Nefrologia e Dialisi

Università degli Studi di Messina

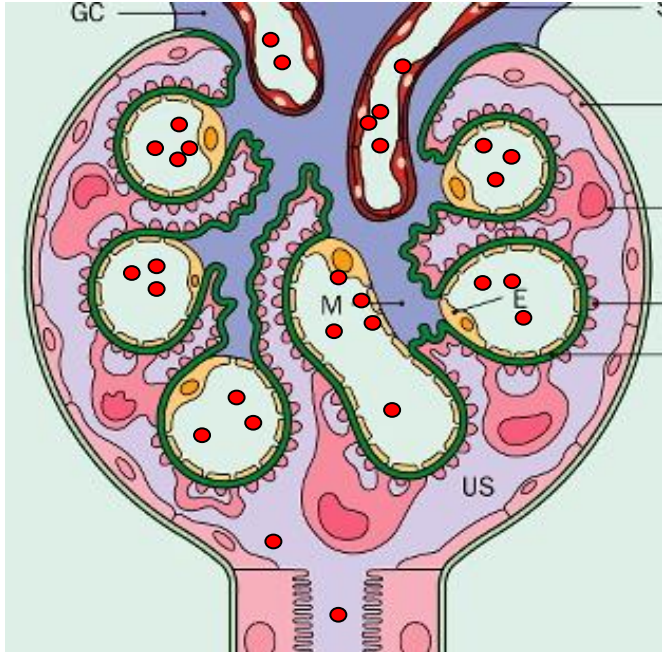
Riccione 15-17 Aprile, 2024



ANTE
Associazione Nazionale Tecnici Emodialisi



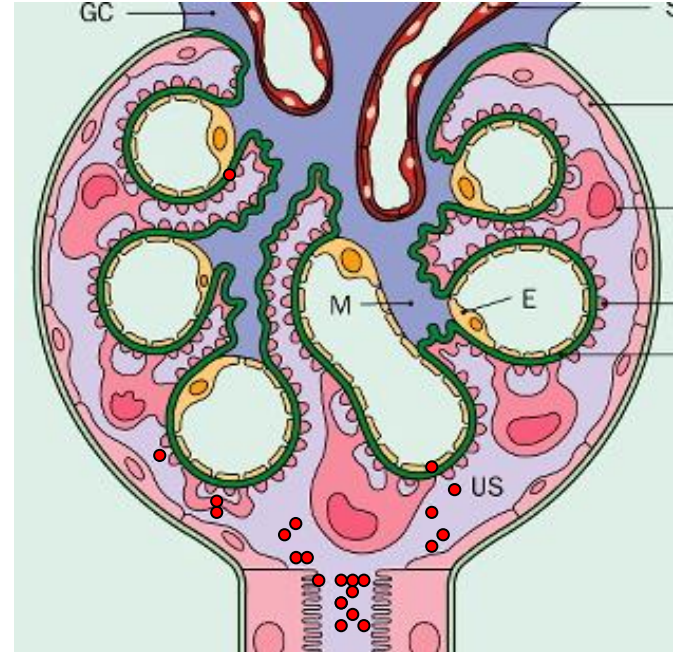
● Albumina



Danno barriera
di filtrazione



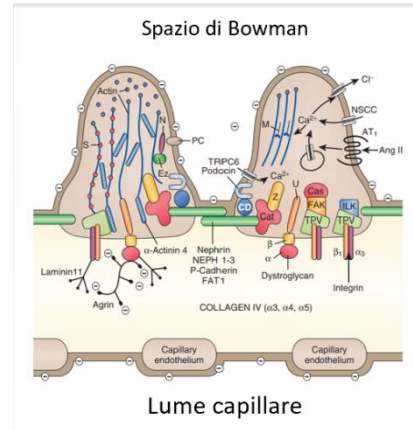
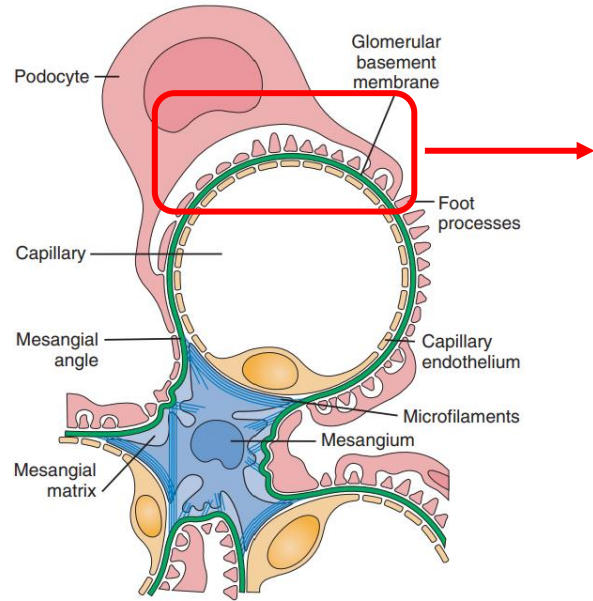
● Albumina



In condizioni fisiologiche, le **proteine a basso peso molecolare** e una **frazione di albumina** attraversano la barriera glomerulare e vengono completamente riassorbite dalle cellule tubulari.

L'escrezione urinaria di proteine **supera i 150-300 mg/24.**

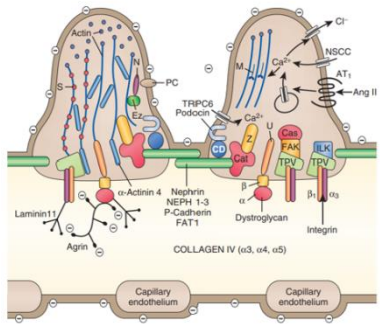
Barriera di filtrazione



Podociti
GBM
Cellule endoteliali



Spazio di Bowman



Lume capillare

Podociti

GBM

Cellule endoteliali



La proteinuria oltre ad essere un **marker di danno** ha anche un ruolo fondamentale nella **progressione dell'insufficienza renale**.

Review**Progression, remission, regression of chronic renal diseases***Piero Ruggenenti, Arrigo Schieppati, Giuseppe Remuzzi***Variazioni della proteinuria basale ed outcome renali in 11 trials in pazienti con nefropatia cronica non diabetica**

Riduzione della proteinuria	Miglior Outcome Renale	
	SI	NO
SI		
Trials	7	2
Pazienti	1710	39
NO		
Trials	0	2
Pazienti	0	638

Un'analisi aggregata di 2387 pazienti con insufficienza renale cronica inclusi in 11 studi

La riduzione della proteinuria era associata ad esiti renali migliori, indipendentemente dal trattamento.

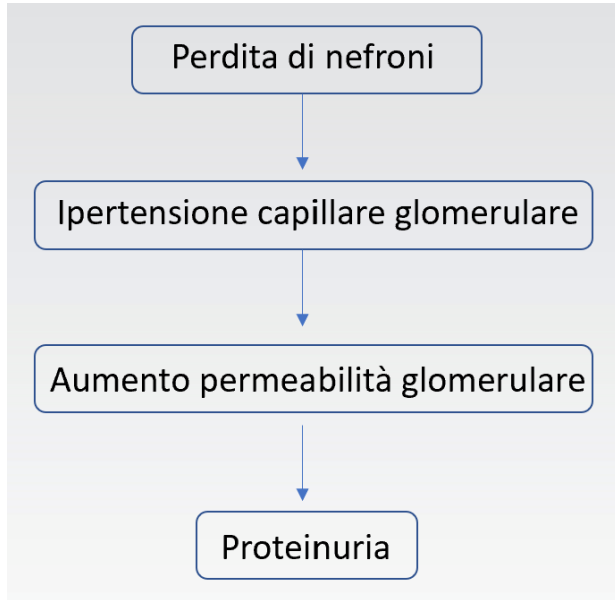
Un peggioramento della proteinuria non è mai stato associato a migliori risultati renali.

Meccanismi di progressione del danno renale indotto dalla
proteïnuria

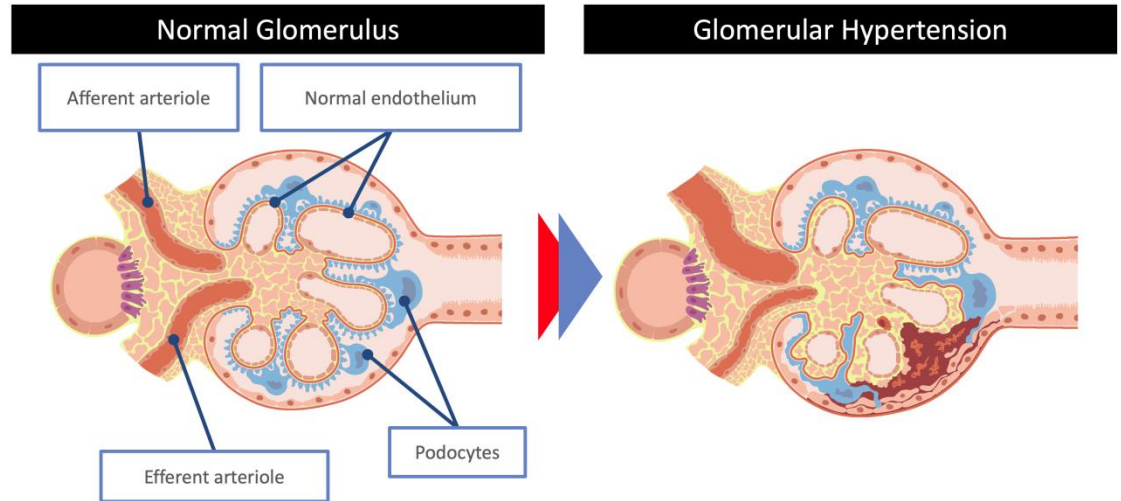
Strategie di protezione del danno renale attraverso una
riduzione della proteïnuria

Meccanismi di progressione del danno renale indotto dalla
proteinuria

Meccanismi di progressione del danno renale

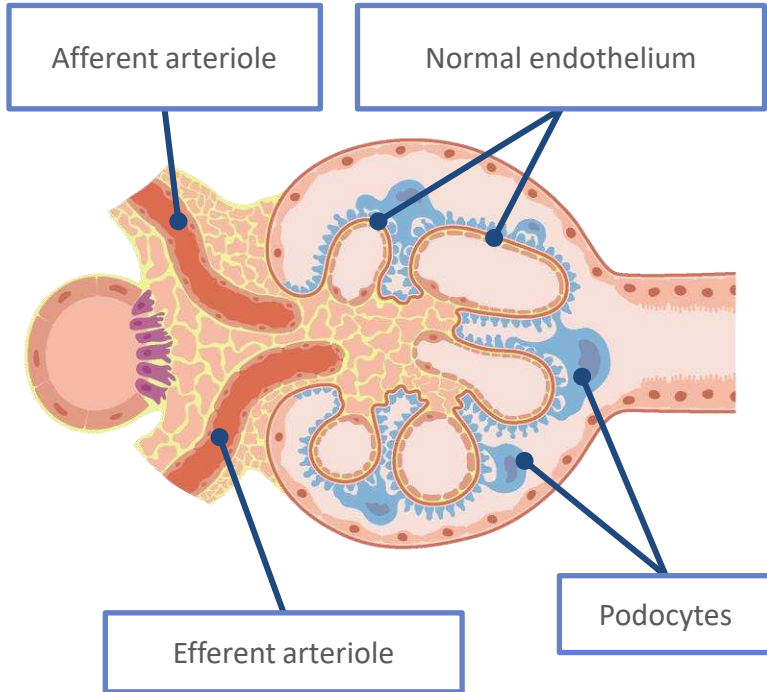


Morphological damage with glomerular hypertension

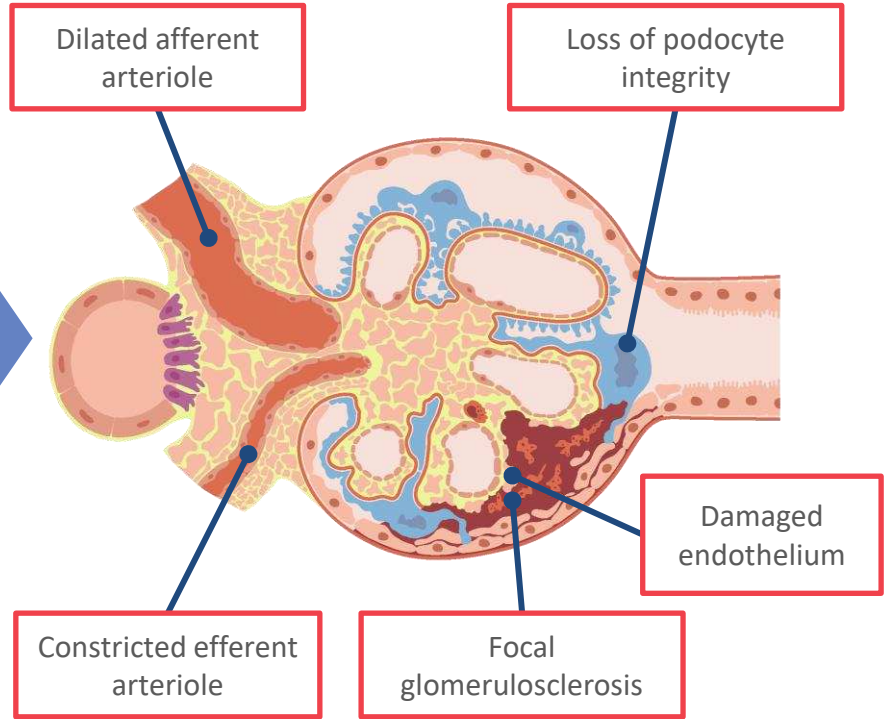


Morphological damage with glomerular hypertension

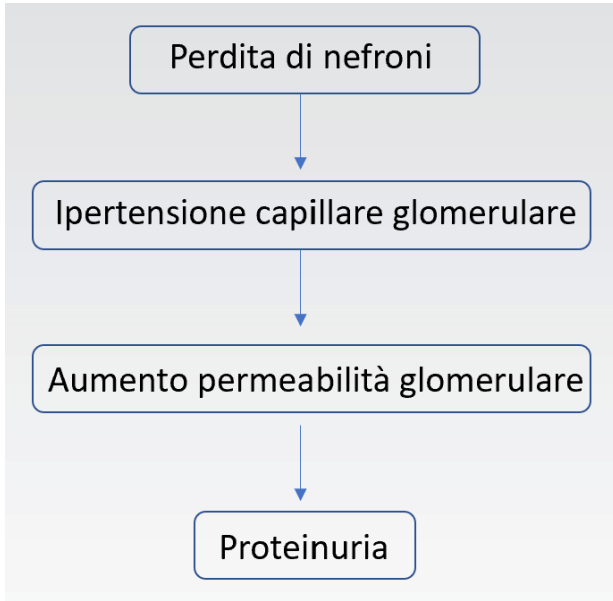
Normal Glomerulus



Glomerular Hypertension



Meccanismi di progressione del danno renale



Single-Nephron Glomerular Filtration Rate
in Healthy Adults

Ageing as human model of hyperfiltration

Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults

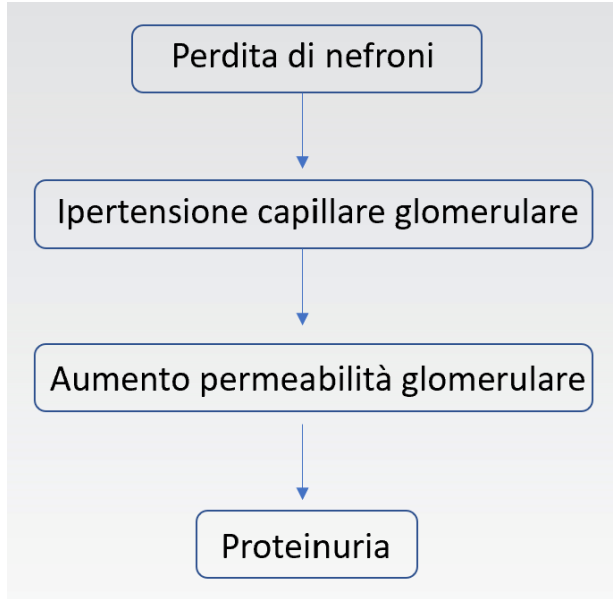
- 1388 living kidney donors
- CT scan of the kidney, iothalamate-mGFR, kidney biopsy at donation
- Number nephrons: kidneys cortical volume (CT) x glomerular density (biopsy)
- $\text{SNGFR} = \text{GFR}/\text{number of nephrons}$

Age Group	No. of Donors	No. of Nephrons	Single-Nephron GFR <i>nl/min</i>	Total GFR <i>ml/min</i>
18–29 yr				
30–39 yr				
40–49 yr	417	850,000±360,000	81±42	114±23
50–59 yr	300	810,000±360,000	80±40	106±20
60–64 yr	73	750,000±310,000	79±36	101±18
65–69 yr	56	720,000±260,000	76±33	95±17
70–75 yr	13	480,000±170,000	110±44	96±25

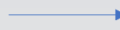
The limited GFR decrease in aging is the effect of higher SNGFR in remnant nephrons compensating the loss of nephrons induced by nephrosclerosis

-50% (No. of Donors, 40–49 to 50–59 yr)
+39% (Single-Nephron GFR, 40–49 to 70–75 yr)
-24% (Total GFR, 40–49 to 70–75 yr)

Meccanismi di progressione del danno renale



Stress meccanico



Ang-II e AT1

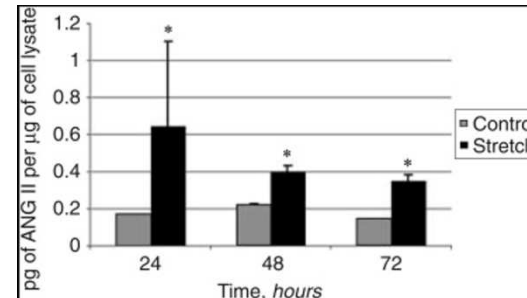
Lo sforzo meccanico aumenta la produzione di angiotensina II (Ang II) e l'espressione dei recettori di Ang II tipo 1 (AT1) nei podociti

Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain¹

Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 30-39

RAGHU V. DURVASULA, ARNDT T. PETERMANN, KEIJI HIROMURA, MARY BLONSKI, JEFFREY PIPPIN, PETER MUNDEL, RAIMUND PICHLER, SIAN GRIFFIN, WILLIAM G. COUSER, and STUART J. SHANKLAND

Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; and Department of Medicine, Division of Nephrology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

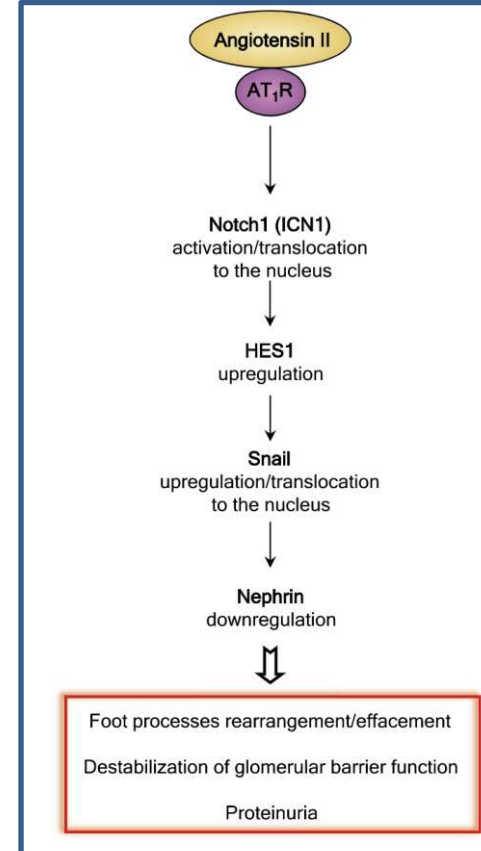


Angiotensin II Contributes to Diabetic Renal Dysfunction in Rodents and Humans via Notch1/Snail Pathway

Elena Gagliardini,* Norberto Perico,* Paola Rizzo,* Simona Buelli,* Lorena Longaretti,* Luca Perico,* Susanna Tomasoni,* Carla Zoja,* Daniela Macconi,* Marina Morigi,* Giuseppe Remuzzi,*¹ and Ariela Benigni*

The American Journal of Pathology, Vol. 183, No. 1, July 2013

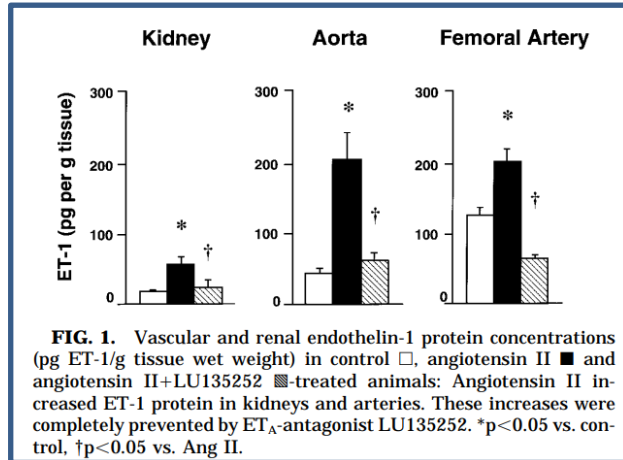
Ang II, dopo il legame con il recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R), induce una maggiore attivazione di Notch1. Notch1 attraverso il gene target a valle, HES1, aumenta l'espressione di Snail e la sua traslocazione nel nucleo, portando alla **sottoregolazione della nefrina**.



Angiotensin II Increases Vascular and Renal Endothelin-1 and Functional Endothelin Converting Enzyme Activity *in Vivo*: Role of ET_A Receptors for Endothelin Regulation

Matthias Barton, Sidney Shaw,* Livius V. d'Uscio, Pierre Moreau, and Thomas F. Lüscher
Cardiology, University Hospital Zürich, and Cardiovascular Research, Institute of Physiology, University of Zürich, CH-8091 Zurich; and Cardiology and *Department of Clinical Research, University Hospital Bern, Bern, Switzerland

BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS **238**, 861–865 (1997)
ARTICLE NO. RC977394



β-Arrestin-1 Drives Endothelin-1–Mediated Podocyte Activation and Sustains Renal Injury

Simona Buelli,* Laura Rosanò,† Elena Gagliardini,* Daniela Corna,* Lorena Longaretti,* Anna Pezzotta,* Luca Perico,* Sara Conti,* Paola Rizzo,* Rubina Novelli,* Marina Morigi,* Carlamaria Zoja,* Giuseppe Remuzzi,**† Anna Bagnato,† and Ariela Benigni*

*IRCCS–Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri,” Centro Anna Maria Astori, Bergamo, Italy; †Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italy; and ‡Unit of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;25(3):523-33.

BASIC RESEARCH

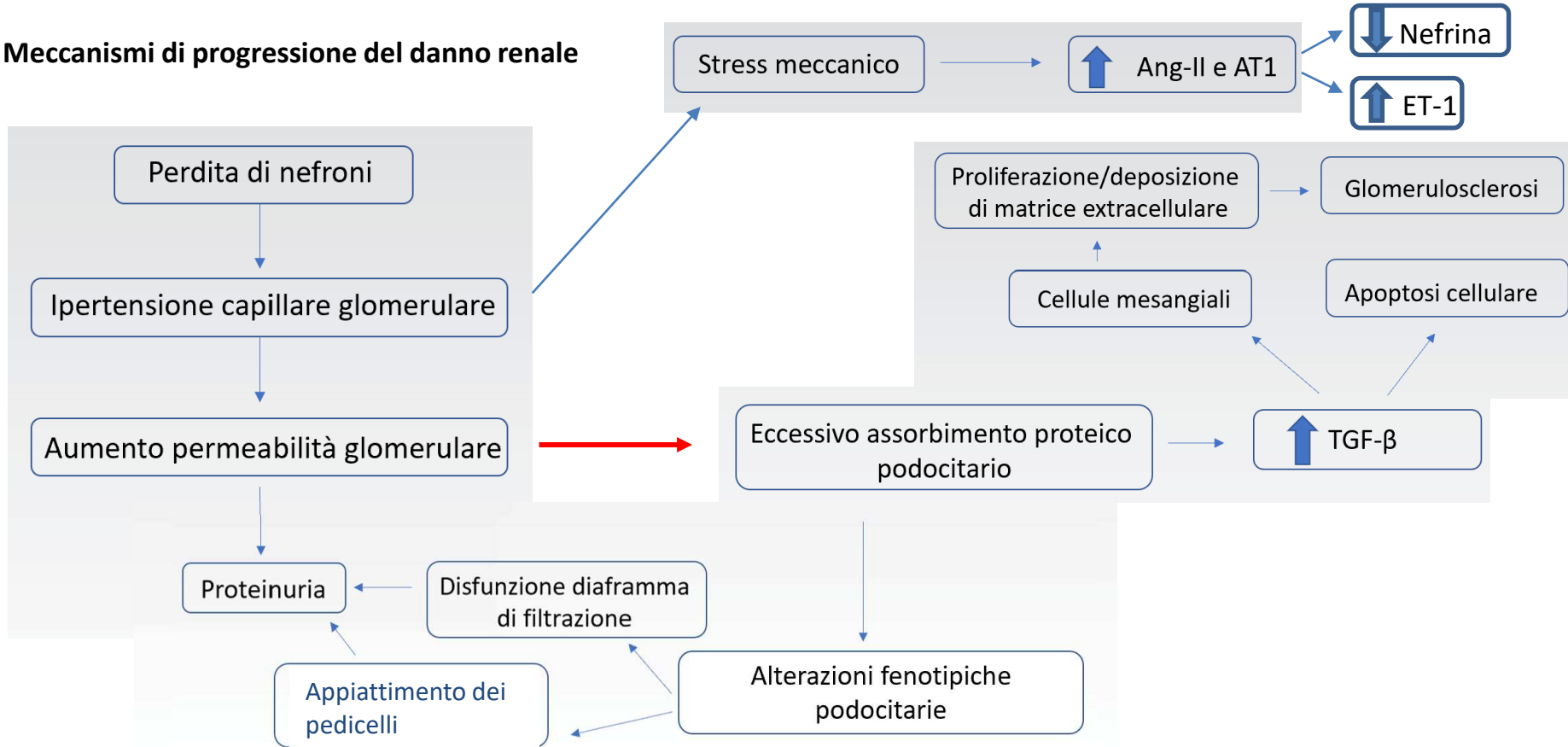
www.jasn.org

I podociti possiedono un sistema dipendente dall'endotelina (ET), che pare possa indurre un evento simile alla transizione epiteliale-mesenchimale.



Nei podociti di topo in coltura, ET-1 ha causato la perdita del marker di differenziazione dei podociti sinaptopodina e l'acquisizione del marker mesenchimale α-actina del muscolo liscio.

Meccanismi di progressione del danno renale



The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement

Wilhelm Kriz,¹ Isao Shirato,² Michio Nagata,³ Michel LeHir,⁴ and Kevin V. Lemley⁵

¹Centre for Biomedicine and Medical Technology Mannheim (CBTM), Anatomy and Developmental Biology, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ³Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba-City, Japan; ⁴Institute of Anatomy, University of Zurich, Zurich, Switzerland; and ⁵Division of Nephrology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California

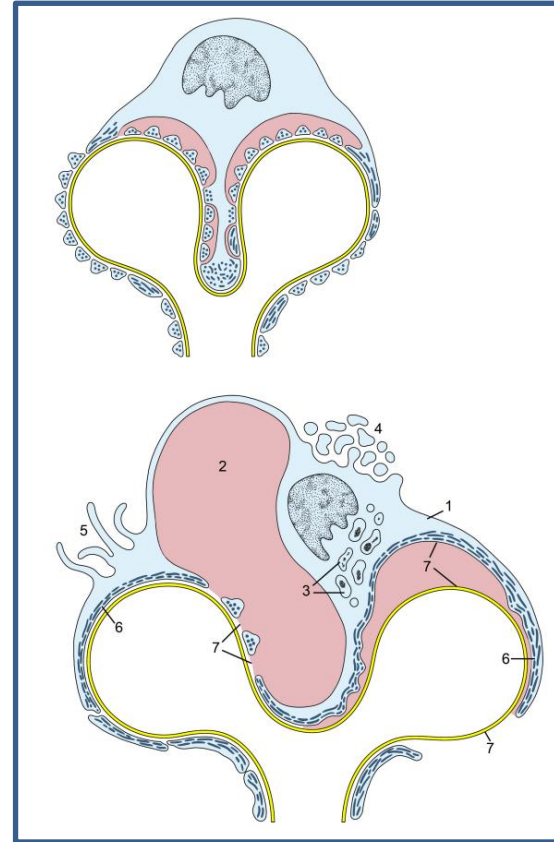
Submitted 22 August 2012; accepted in final form 3 December 2012

I podociti rispondono allo stress ed alle lesioni subendo diversi cambiamenti. Alcuni di questi probabilmente rappresentano una risposta protettiva, che, però, si esaurisce con il perpetuarsi dello stimolo lesivo.

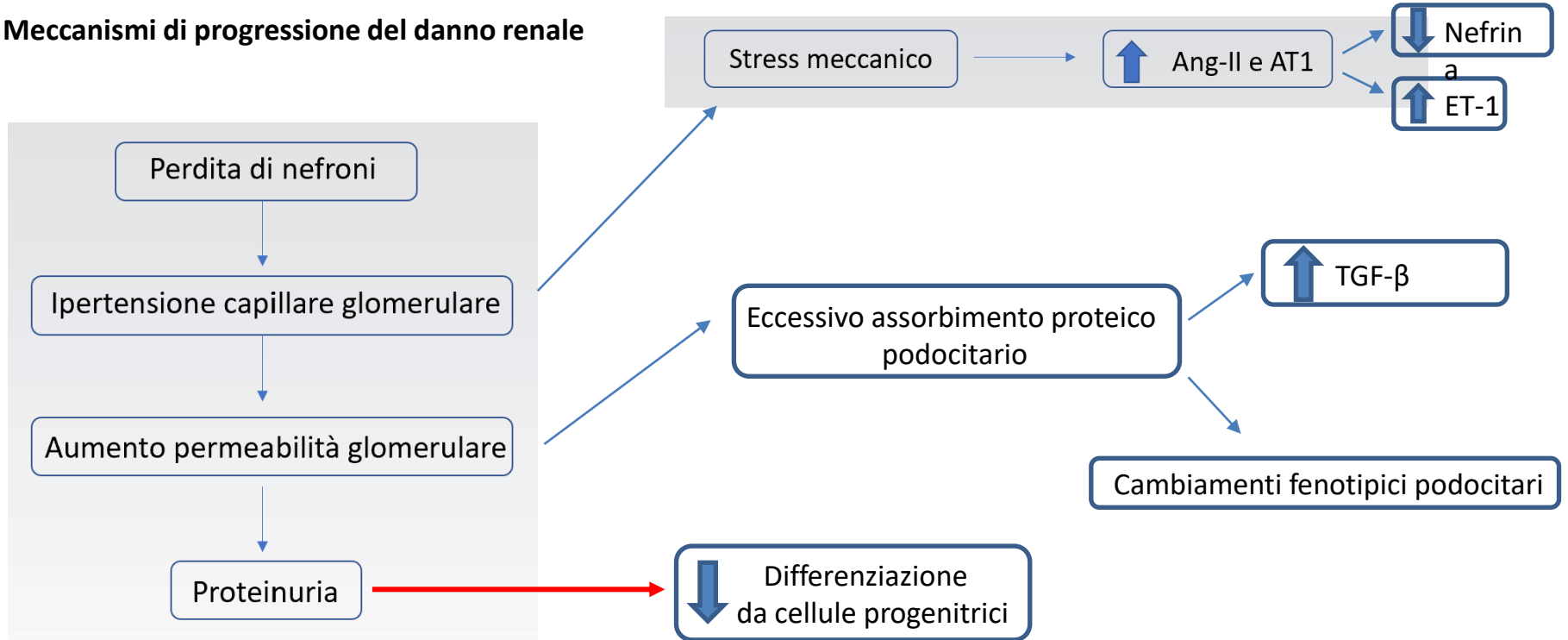
Oltre all'ipertrofia cellulare si può riscontrare:

- 1) l'attenuazione del corpo cellulare;
- 2) pseudocisti che si sviluppano fuori dallo spazio subpodocitario;
- 3) accumulo di elementi lisosomiali e/o autofagici;
- 4) eliminazione del citoplasma;
- 5) trasformazione dei microvilli;
- 6) appiattimento o fusione dei pedicelli;
- 7) aree denudate della GBM.

Cambiamenti fenotipici podocitari



Meccanismi di progressione del danno renale

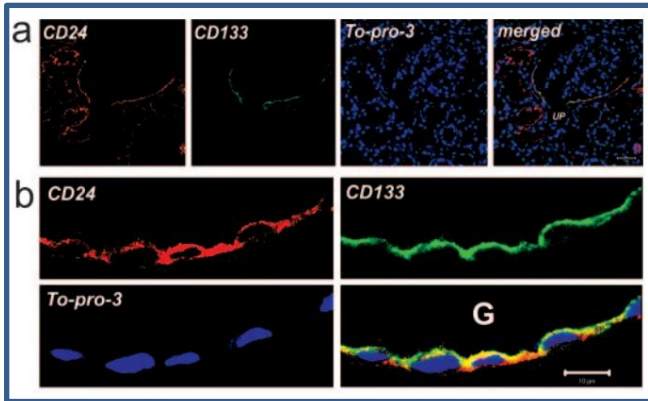


Meccanismi di progressione del danno renale

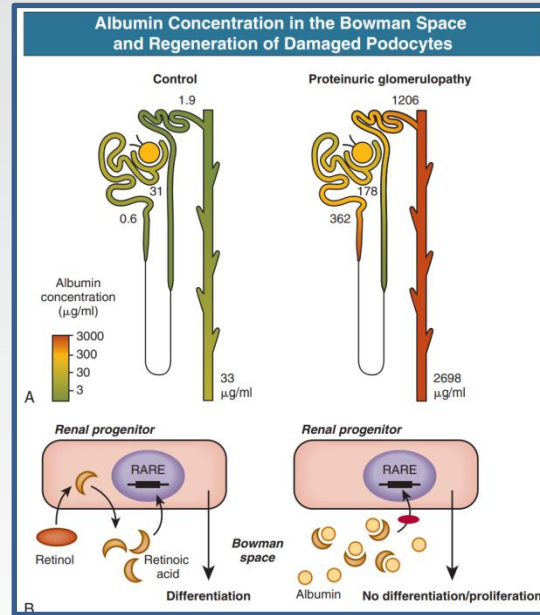
Isolation and Characterization of Multipotent Progenitor Cells from the Bowman's Capsule of Adult Human Kidneys

Costanza Sagrinati,* Giuseppe Stefano Netti,[†] Benedetta Mazzinghi,* Elena Lazzeri,* Francesco Liotta,* Francesca Frosali,* Elisa Ronconi,* Claudia Meini,* Mauro Gacci,[‡] Roberta Squecco,[§] Marco Carini,[‡] Loreto Gesualdo,[‡] Fabio Francini,[§] Enrico Maggi,* Francesco Annunziato,* Laura Lasagni,* Mario Serio,* Sergio Romagnani,* and Paola Romagnani*

*Excellence Center for Research, Transfer and High Education DENOthe, [†]Department of Medical and Surgical Critical Care, and [‡]Department of Physiological Sciences, University of Florence, Florence, and [§]Department of Biomedical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy



Co-espressione dei marcatori di cellule staminali CD24 e CD133 identifica un sottoinsieme di cellule epiteliali parietali nella capsula di Bowman di rene umano adulto.

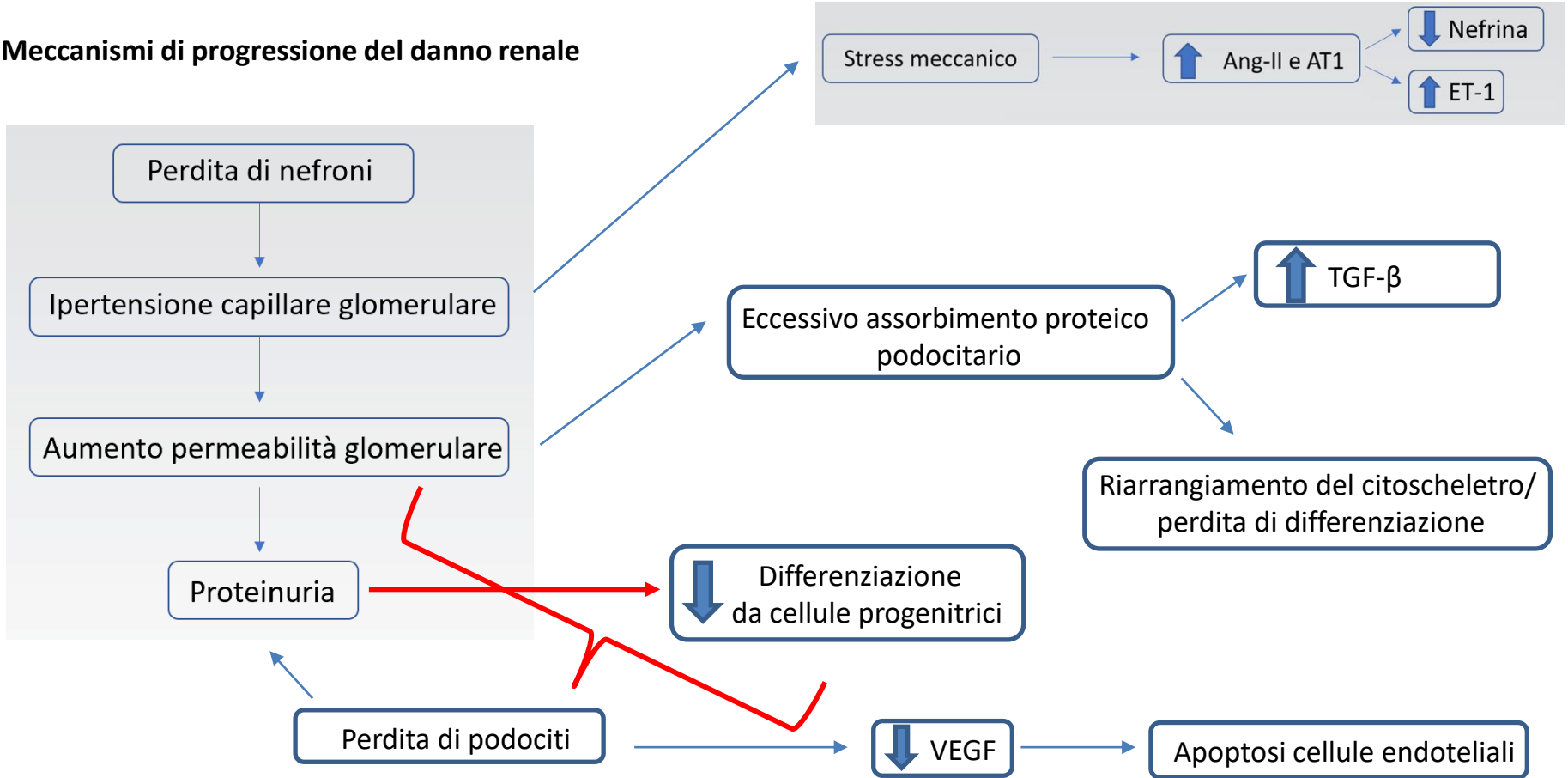


Aumento albuminuria

Sequestro acido retinoico

↓
Differenziazione da cellule progenitrici

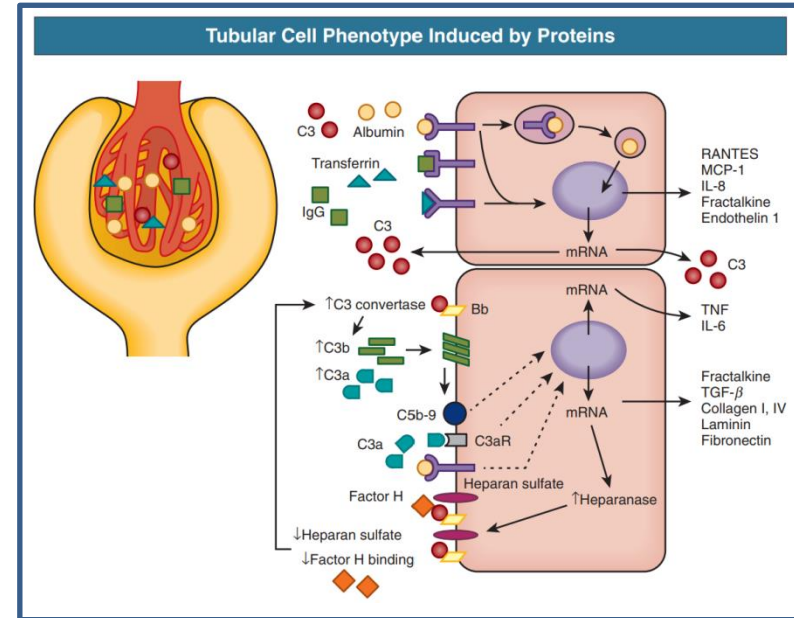
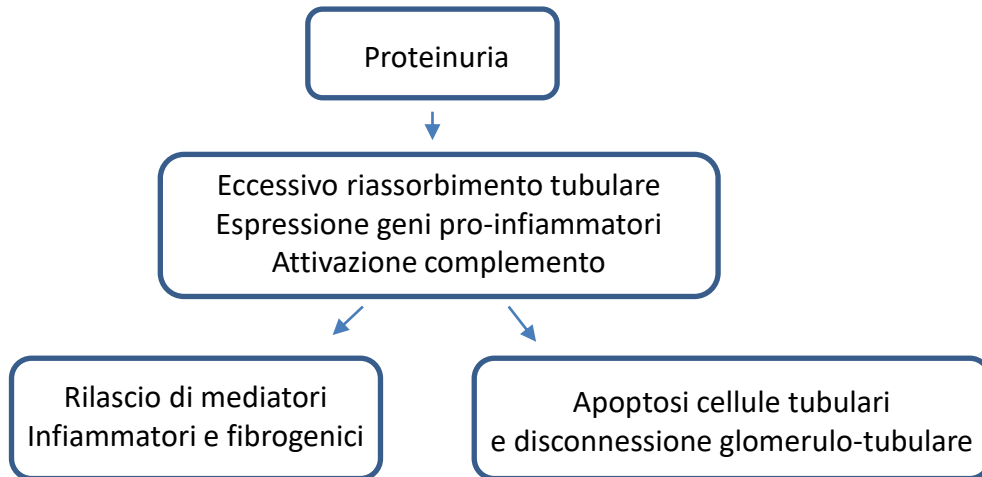
Meccanismi di progressione del danno renale



Effetti della malattia glomerulare sul compartimento tubulo-interstiziale

Le cellule dei tubuli prossimali renali hanno la capacità di riassorbire grandi quantità di albumina attraverso l'endocitosi mediata dal recettore della megalina e della cubilina.

Eccessivo assorbimento proteico al polo apicale delle cellule tubulari prossimali è associato a cambiamenti fenotipici caratteristici di un fenotipo pro-infiammatorio.

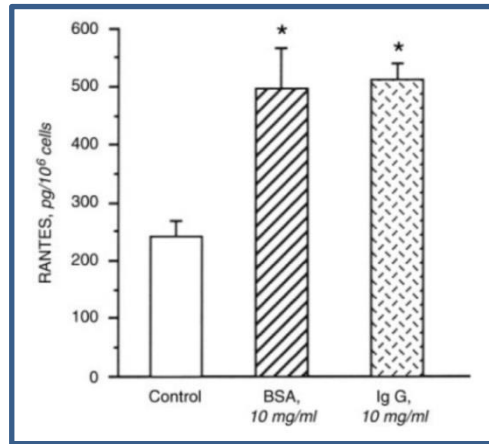


Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation

CARLA ZOJA, ROBERTA DONADELLI, STELLA COLLEONI, MARINA FIGLIUZZI, SAMANTHA BONAZZOLA, MARINA MORIGI, and GIUSEPPE REMUZZI

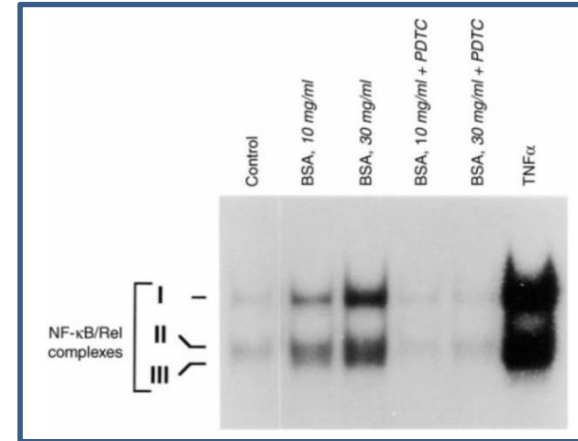
Kidney International, Vol. 53 (1998), pp. 1608–1615

Mario Negri Institute for Pharmacological Research, and Division of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy



Il sovraccarico proteico ha stimolato la produzione, da parte delle cellule tubulari prossimali, di RANTES, una chemochina dipendente dal fattore nucleare- κ B (NF- κ B) con una **potente attività chemiotattica per monociti/macrofagi e linfociti T**. L'effetto stimolante su RANTES non era specifico dell'albumina ma era condiviso dall'immunoglobulina (Ig G).

Indagini sui meccanismi molecolari alla base dell'induzione di un fenotipo infiammatorio in risposta alla proteinuria si sono concentrati sull'attivazione del **fattore nucleare del fattore di trascrizione kappa-B (NF- κ B)**.

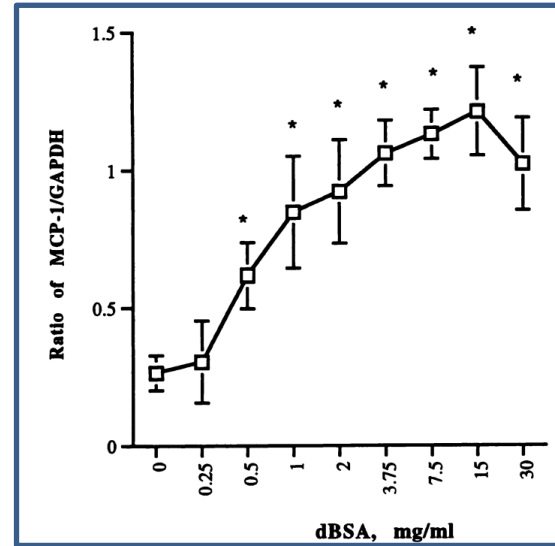


L'inibitore di NF- κ B **pirrolidina ditiocarbammato (PDTC)** ha ridotto significativamente la produzione di RANTES indotta da BSA.

Induction of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Proximal Tubule Cells by Urinary Protein

YIPING WANG, JUCHUAN CHEN, LIGUANG CHEN, YUET-CHING TAY,
GOPALA K. RANGAN, and DAVID C. H. HARRIS
University of Sydney and Department of Renal Medicine, Westmead Hospital, Westmead NSW 2145, Australia.

Un altro gene NF- κ B-dipendente, MCP-1, può essere rapidamente indotto in cellule tubulari prossimali di ratto in coltura da alte concentrazioni di albumina.



È quindi ragionevole ipotizzare che il sovraccarico proteico delle cellule tubulari prossimali si traduca in un percorso comune di attivazione di geni NF- κ B-dipendenti i cui prodotti proteici potrebbero svolgere collettivamente un ruolo determinante nel reclutamento di cellule infiammatorie nell'interstizio renale.

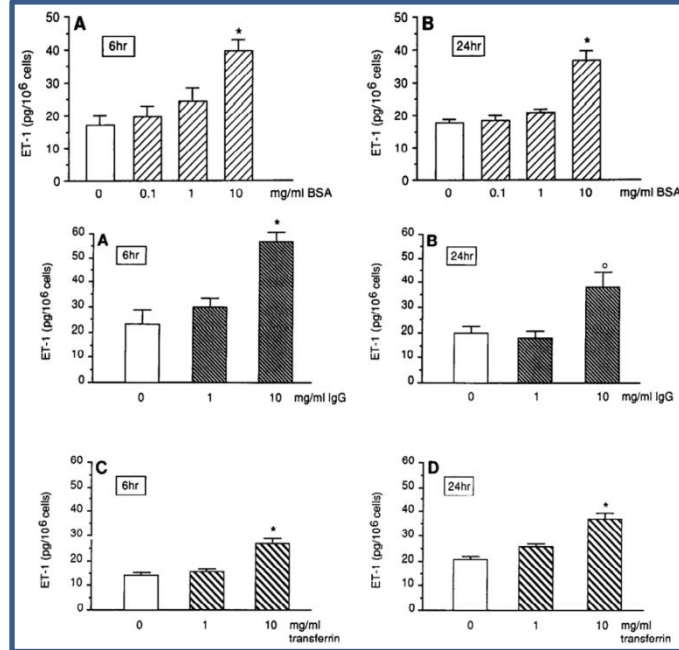
Proximal Tubular Cell Synthesis and Secretion of Endothelin-1 on Challenge With Albumin and Other Proteins

Carla Zoja, BiolSciD, Marina Morigi, BiolSciD, Marina Figliuzzi, BiolSciD, Isabella Bruzzi, PharmD, Simon Oldroyd, PhD, Ariela Benigni, BiolSciD, Pierre Ronco, MD, and Giuseppe Remuzzi, MD

L'eccesso di proteine urinarie può anche attivare un altro meccanismo di danno legato alla sintesi di endotelina-1 (ET-1).

Il sovraccarico proteico ha indotto un significativo aumento dose-dipendente della sintesi di ET-1 dalle cellule tubulari prossimali.

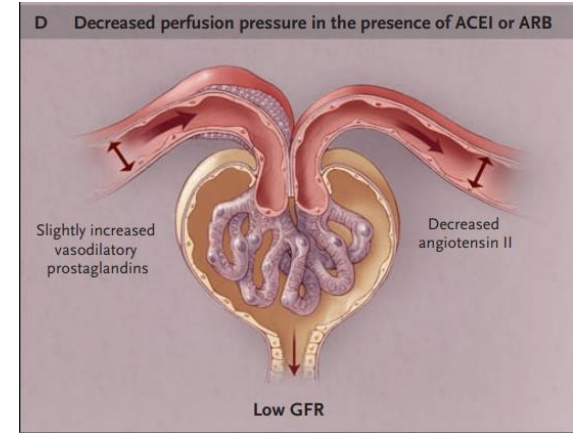
L'effetto stimolante sulla sintesi e sul rilascio di ET-1 tubulare non era specifico dell'albumina ma era condiviso dall'immunoglobulina (Ig) G e dalla transferrina.



Poiché ET-1 oltre alle sue proprietà vasoattive stimola l'infiltrazione dei macrofagi e promuove la proliferazione dei fibroblasti interstiziali e la sintesi della matrice extracellulare, una maggiore produzione tubulare di ET-1 potrebbe essere un fattore che media la fibrosi tubulo-interstiziale e la progressione della malattia renale.

Strategie di protezione del danno renale attraverso una riduzione della proteinuria

Gli studi che hanno portato alla comprensione dei meccanismi della proteinuria e dei mediatori alla base della progressione della malattia nelle nefropatie proteinuriche hanno migliorato l'efficacia degli **interventi reno-protettivi**.



In particolare, le applicazioni terapeutiche si sono basate prevalentemente sui pathways fisiopatologici (RAAS, Notch1, NF-kb etc..) innescati dalla proteinuria ed individuando dei possibili target, tra cui in particolare:

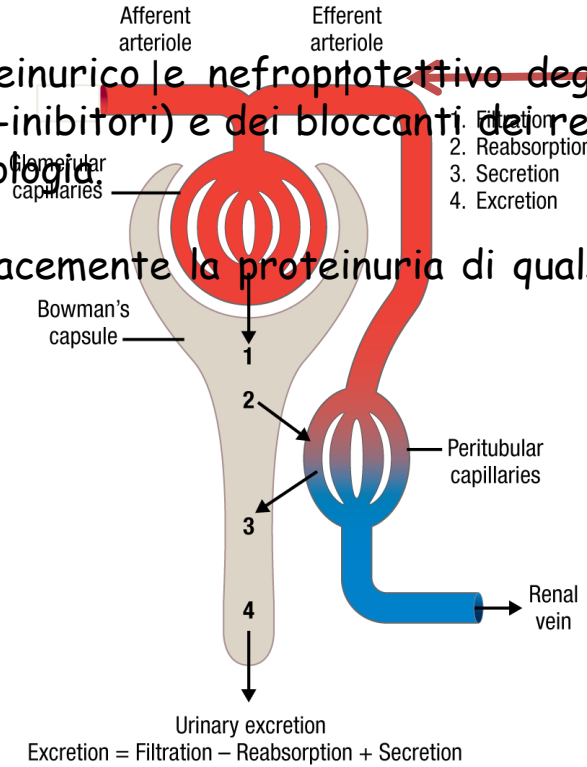
- 1) **Angiotensina-2 e RAAS in generale**
- 2) **Endotelina-1**

Reduction of Intraglomerular Pressure: Major Mechanism for Renal Protection

Anti-RAS

La scoperta dell'effetto antiproteinurico e nefroprotettivo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina è una pietra miliare chiave nella nefrologia. La loro azione primaria è ben nota: bloccando o riducendo l'effetto dell'angiotensina II sull'arteriola glomerulare efferente determinano una vasodilatazione e di conseguenza una minore pressione intraglomerulare, con conseguente riduzione del flusso all'interno de capillari glomerulari.

Entrambi gli agenti riducono efficacemente la proteinuria di qualsiasi causa migliorando gli outcomes renali.



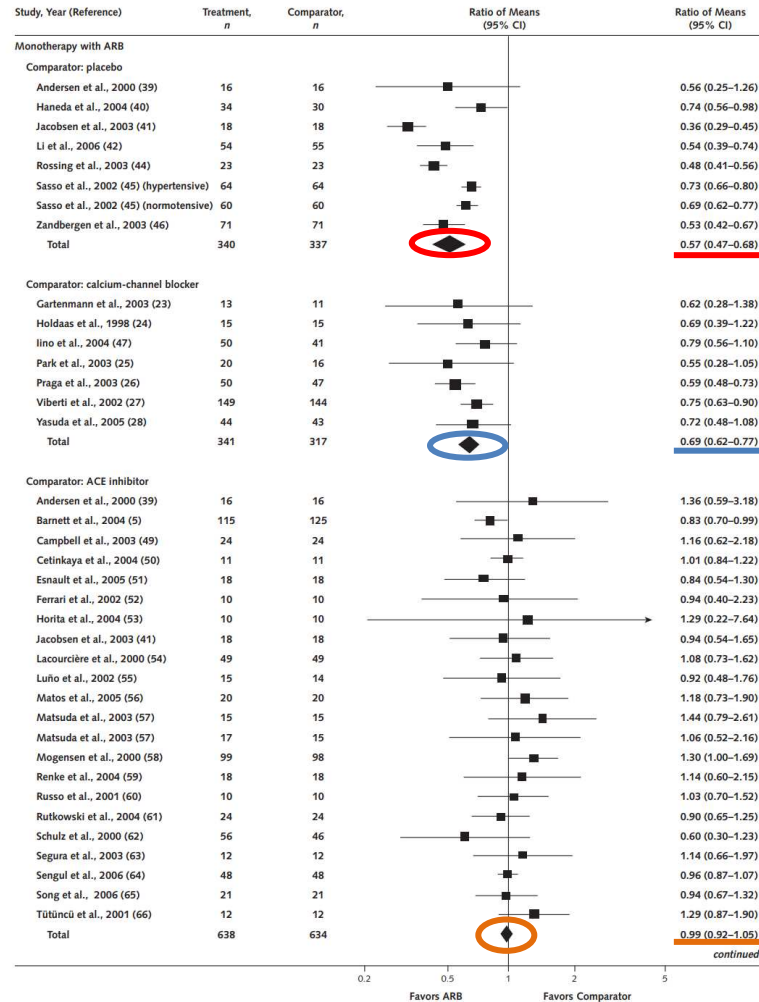
Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease

Regina Kunz, MD, MSc(Epi); Chris Friedrich, MD; Marcel Wolbers, PhD; and Johannes F.E. Mann, MD

Gli **ARB** hanno ridotto maggiormente la proteinuria rispetto al placebo o ai calcioantagonisti.

Gli **ARB** e gli ACE-inibitori hanno ridotto la proteinuria in misura simile.

Figure 1. Reduction in proteinuria at 1 to 4 months.



Management of proteinuria: blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system

Akshay Athavale

Advanced trainee in clinical pharmacology¹

Darren M Roberts

Clinical pharmacologist and Nephrologist²

¹ Drug Health Services and Clinical Pharmacology and Toxicology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney

² Departments of Clinical Pharmacology and Toxicology, and Renal Medicine and Transplantation, St Vincent's Hospital, Sydney

Sulla base delle considerazioni fisiopatologiche e dei risultati degli studi con ACEi e ARB è stata valutata l'inibizione combinata del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Razionale della terapia combinata:

- qualsiasi inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina è incompleta a causa della ridondanza.
- studi hanno dimostrato che il trattamento cronico con ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina provoca la fuga dell'aldosterone con concentrazioni plasmatiche che raggiungono i livelli pre-trattamento entro 6-12 mesi fino al 40% dei pazienti.
- il trattamento con un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina da solo non elimina completamente la proteinuria; l'aggiunta di un secondo inibitore della renina-angiotensina-aldosterone potrebbe fornire un'ulteriore riduzione.

Trials randomizzati controllati di combinazione del trattamento con ACE i e ARB

Study	Patients	Entry criteria	Treatment arms	Outcomes	Follow-up period (median)	Results
ONTARGET ²¹	25,620	Vascular disease or high-risk diabetes	<ol style="list-style-type: none">1. Telmisartan2. Ramipril3. Telmisartan + ramipril	Composite cardiovascular outcome (death, myocardial infarction, stroke and hospitalisation)	56 months	<p>No statistically significant difference in cardiovascular events between groups</p> <p>Higher incidence of hyperkalaemia, renal impairment, hypotension and syncope with combination treatment</p>

Tuttavia:

- la maggior parte dei partecipanti allo studio ONTARGET non presentava malattia renale cronica o albuminuria, pertanto era improbabile che venissero rilevati benefici clinici per i pazienti con malattia renale cronica albuminurica.
- le dosi di entrambi i farmaci sono state raddoppiate in seguito un breve periodo di rodaggio, che si traduce in una maggiore probabilità di sovratrattamento ed effetti avversi.

Trials randomizzati controllati di combinazione del trattamento con ACE i e ARB

Study	Patients	Entry criteria	Treatment arms	Outcomes	Follow-up period (median)	Results
VA NEPHRON-D ²⁴	1448	Type 2 diabetes and random urine ACR >33 mg/mmol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Losartan + placebo 2. Losartan + lisinopril 	First change in eGFR or decline of $\geq 50\%$ in eGFR, or end-stage kidney disease or death	26 months	Terminated early due to higher incidence of hyperkalaemia and acute kidney injury with combination treatment
LIRICO ²⁵	1243	Diabetes, ≥ 1 cardiovascular risk factor and a urine ACR >3.4 mg/mmol	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACE inhibitor* 2. Angiotensin receptor antagonist* 3. ACE inhibitor + angiotensin receptor antagonist 	<p>Composite cardiovascular outcome (death, myocardial infarction, stroke and hospitalisation)</p> <p>Doubling of serum creatinine or progression to end-stage kidney disease</p>	32 months	<p>No statistically significant differences in cardiovascular or renal outcomes between groups</p> <p>No statistically significant differences in adverse outcomes between groups</p>
VALID ²⁶	103	Type 2 diabetes, serum creatinine 159–309 micrommol/L and urine ACR >56 mg/mmol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Benazepril 2. Valsartan 3. Benazepril + valsartan 	Progression to end-stage kidney disease	41 months	<p>Reduced progression to end-stage kidney disease in valsartan alone group</p> <p>No statistically significant differences in adverse outcomes between groups</p>

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease



Fin qui, si può dunque concludere che:

Gli ARB e gli ACE-i riducono la proteinuria, indipendentemente dal grado di proteinuria e dalla malattia sottostante.

La riduzione della proteinuria da ARB e ACE-inibitori è simile, ma la loro combinazione è più efficace di entrambi i farmaci da soli, sebbene possa aumentare il rischio di iperkaliemia, lesione renale acuta ed ipotensione.

L'incertezza riguardo agli effetti avversi della terapia combinata limita l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica.

3.1: PREVENTION OF CKD PROGRESSION

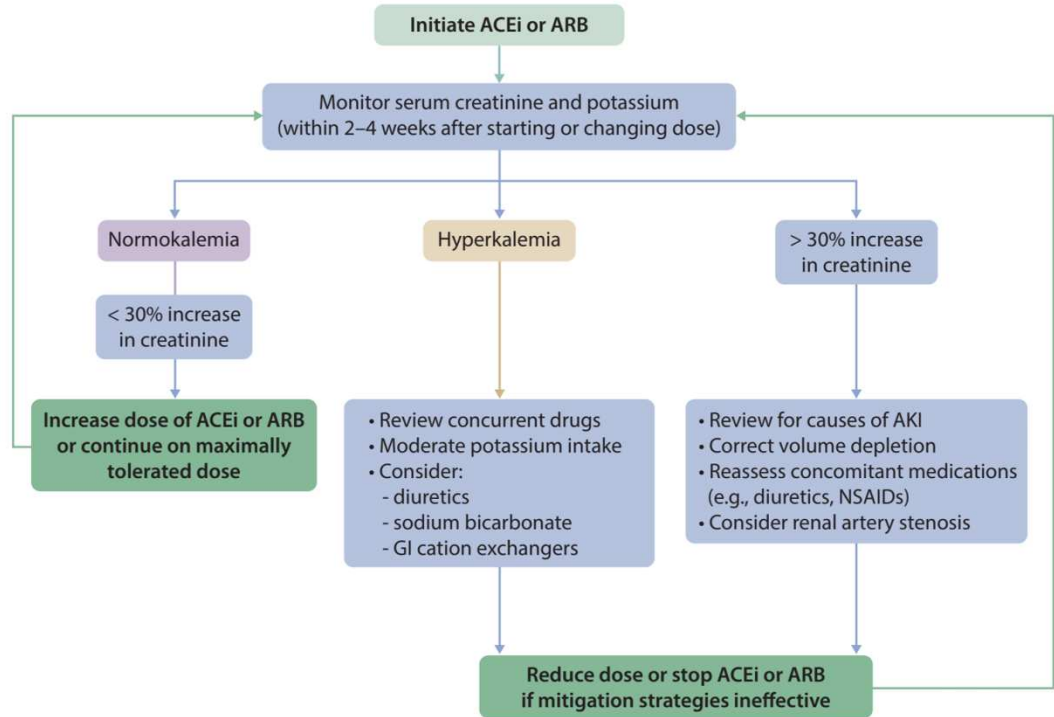
BP and RAAS interruption

- 3.1.1: Individualize BP targets and agents according to age, coexistent cardiovascular disease and other comorbidities, risk of progression of CKD, presence or absence of retinopathy (in CKD patients with diabetes), and tolerance of treatment as described in the KDIGO 2012 Blood Pressure Guideline. (*Not Graded*)
- 3.1.2: Inquire about postural dizziness and check for postural hypotension regularly when treating CKD patients with BP-lowering drugs. (*Not Graded*)
- 3.1.3: Tailor BP treatment regimens in elderly patients with CKD by carefully considering age, comorbidities and other therapies, with gradual escalation of treatment and close attention to adverse events related to BP treatment, including electrolyte disorders, acute deterioration in kidney function, orthostatic hypotension and drug side effects. (*Not Graded*)
- 3.1.4: We recommend that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion < 30 mg/24 hours (or equivalent*) whose office BP is consistently > 140 mm Hg systolic or > 90 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to maintain a BP that is consistently ≤ 140 mm Hg systolic and ≤ 90 mm Hg diastolic. (*1B*)
- 3.1.5: We suggest that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and with urine albumin excretion of ≥ 30 mg/24 hours (or equivalent*) whose office BP is consistently > 130 mm Hg systolic or > 80 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to maintain a BP that is consistently ≤ 130 mm Hg systolic and ≤ 80 mm Hg diastolic. (*2D*)
- 3.1.6: We suggest that an ARB or ACE-I be used in diabetic adults with CKD and urine albumin excretion 30–300 mg/24 hours (or equivalent*). (*2D*)
- 3.1.7: We recommend that an ARB or ACE-I be used in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion > 300 mg/24 hours (or equivalent*). (*1B*)
- 3.1.8: There is insufficient evidence to recommend combining an ACE-I with ARBs to prevent progression of CKD. (*Not Graded*)
- 3.1.9: We recommend that in children with CKD, BP-lowering treatment is started when BP is consistently above the 90th percentile for age, sex, and height. (*1C*)
- 3.1.10: We suggest that in children with CKD (particularly those with proteinuria), BP is lowered to consistently achieve systolic and diastolic readings less than or equal to the 50th percentile for age, sex, and height, unless achieving these targets is limited by signs or symptoms of hypotension. (*2D*)
- 3.1.11: We suggest that an ARB or ACE-I be used in children with CKD in whom treatment with BP-lowering drugs is indicated, irrespective of the level of proteinuria. (*2D*)

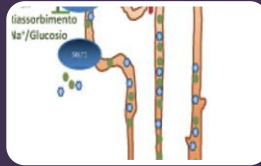


2021

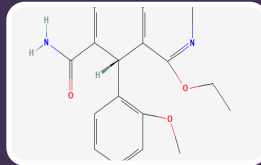
Recommendation 1.2.1: We recommend that treatment with (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated **(1B)**



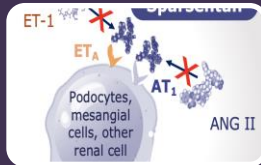
Nuove opportunità per le nefropatie proteinuriche



Inibitori dell'assorbimento del glucosio tramite SGLT2 nel tubulo prossimale



Nuovo antagonista non-steroido selettivo del recettore dei mineralcorticoidi

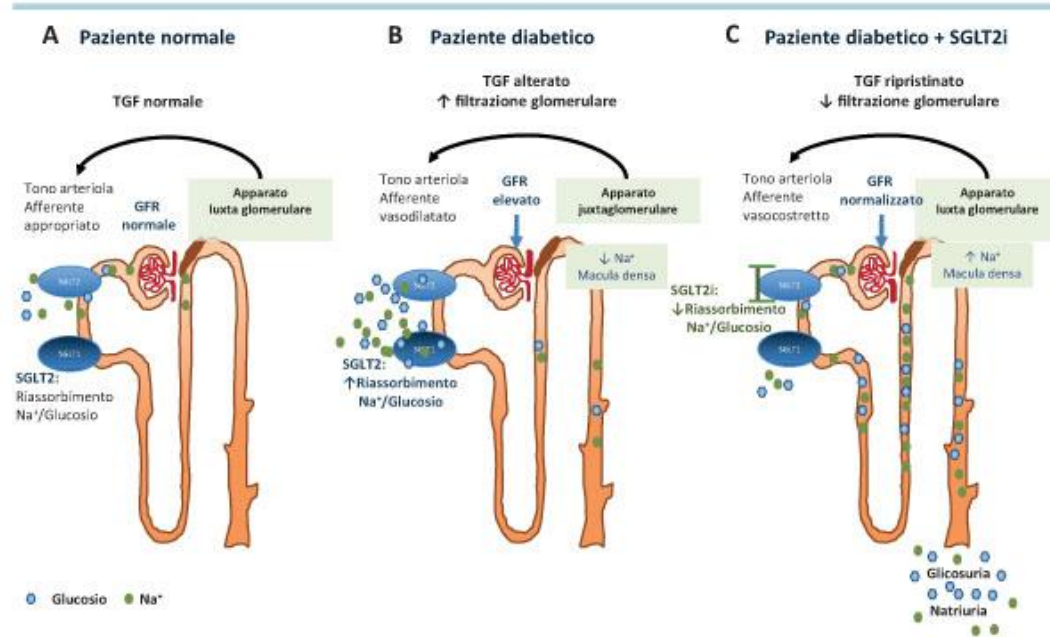


Doppio agonista recettoriale su ETa-a e AT-1

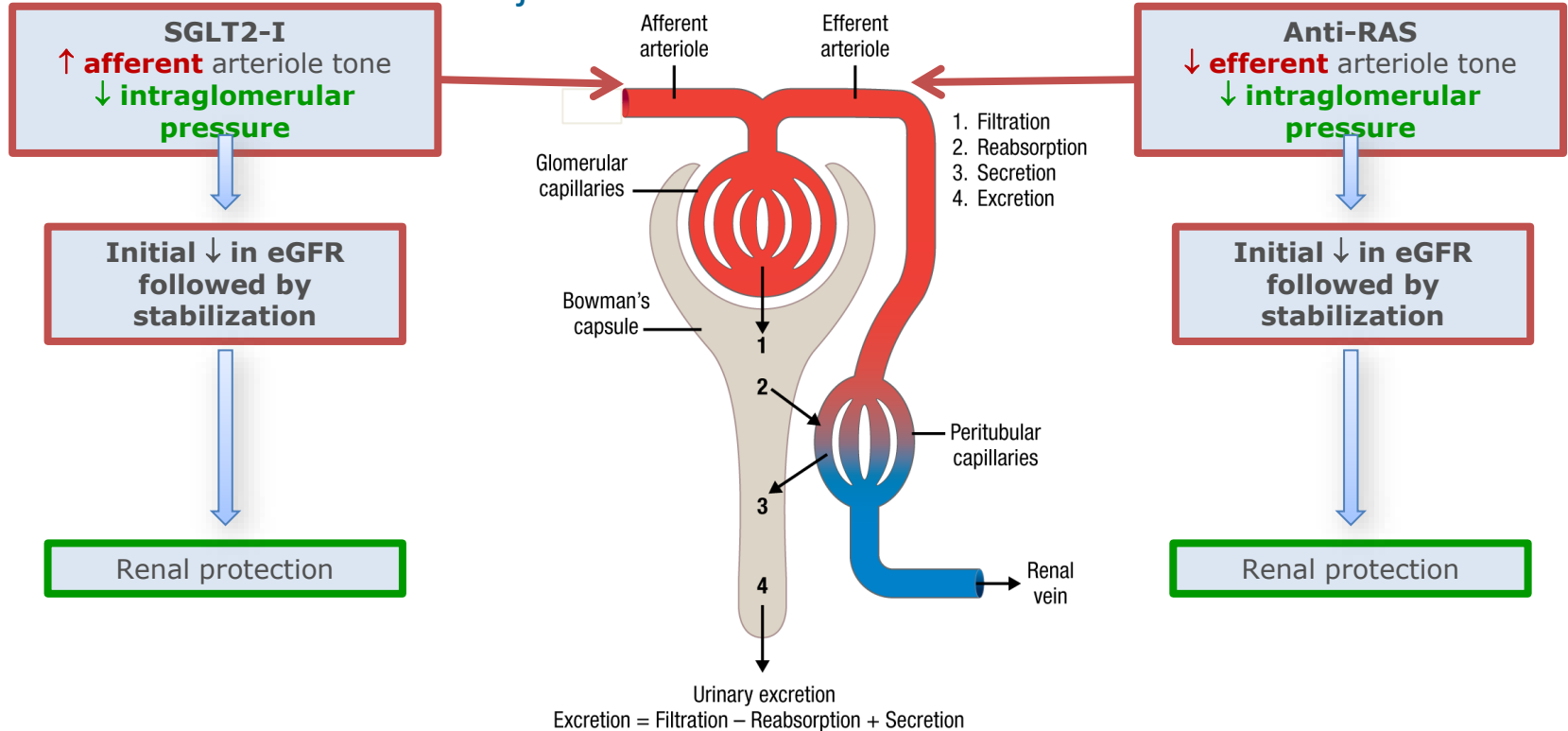
Inibitori del co-trasporto sodio-glucosio «SGLT2i».

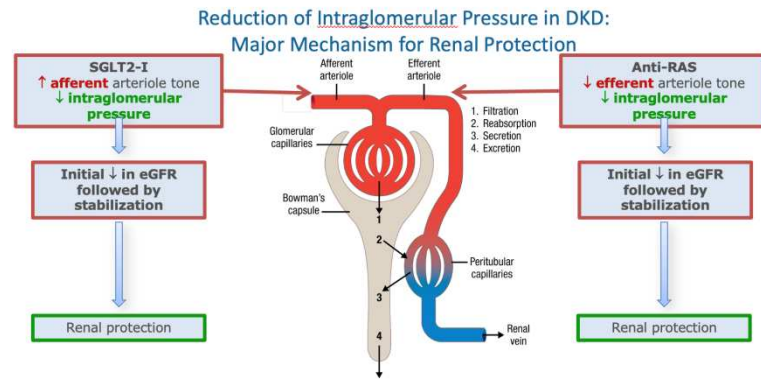
Il meccanismo principale alla base dell'effetto di questi agenti è, come gli inibitori del sistema dell'angiotensina, una riduzione della pressione intraglomerulare. Ciò deriva dal **blocco del co-trasportatore sodio-glucosio «SGLT2» nel tubulo prossimale**, che porta ad un aumento del sodio e del glucosio che raggiungono il tubulo distale.

A livello della macula densa, l'aumento di sodio innesca il feedback tubulo-glomerulare, causando una **vasocostrizione dell'arteriola glomerulare afferente** con riduzione della pressione intraglomerulare e riduzione dell'iperfiltrazione comunemente osservata nel diabete e in altre forme di CKD.



Reduction of Intraglomerular Pressure in DKD: Major Mechanism for Renal Protection





Molte altre vie possono anche contribuire agli effetti benefici di questi agenti, tra cui:

- 1) moderati miglioramenti della pressione sanguigna e del controllo glicemico,
- 2) aumento dell'ematokrito,
- 3) riduzione dell'acido urico,
- 4) riduzione dell'attività tubulare per ridotto riassorbimento del sodio con conseguente aumento dell'apporto di ossigeno al tessuto renale,
- 5) riduzioni delle citochine proinfiammatorie e profibrotiche e riduzione dello stress ossidativo.

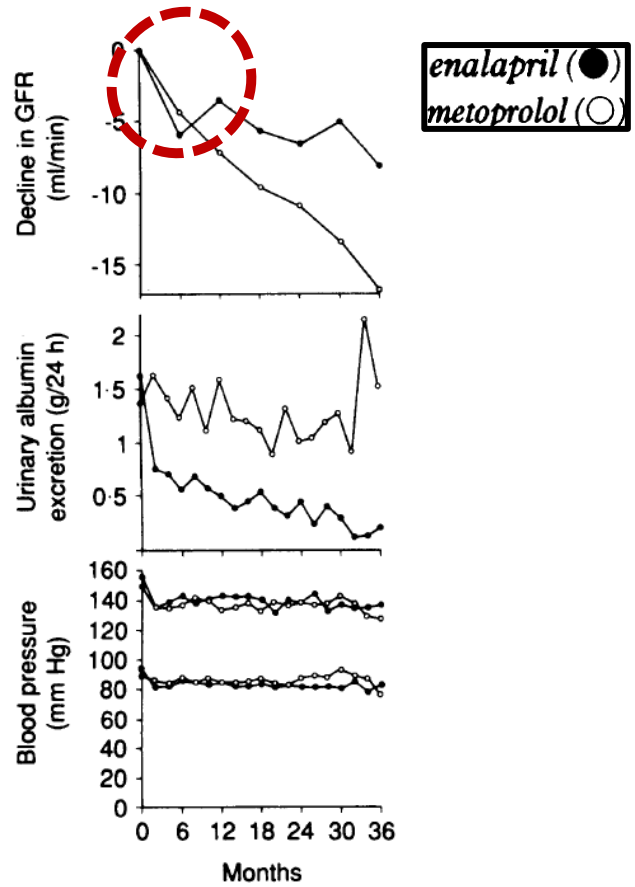
Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy

Staffan Björck, Henrik Mulec, Svend Aage Johnsen, Gunnela Nordén, Mattias Aurell

- 40 patients with insulin dependent diabetes, DN and low mGFR (47 mL/min/1.73m²)
- Randomization:
 - 22 to enalapril 10 mg/d
 - 18 to metoprolol 140 mg/d

Same for:

- ✓ Low-protein diet
- ✓ Low-sodium diet
- ✓ BP lowering agents

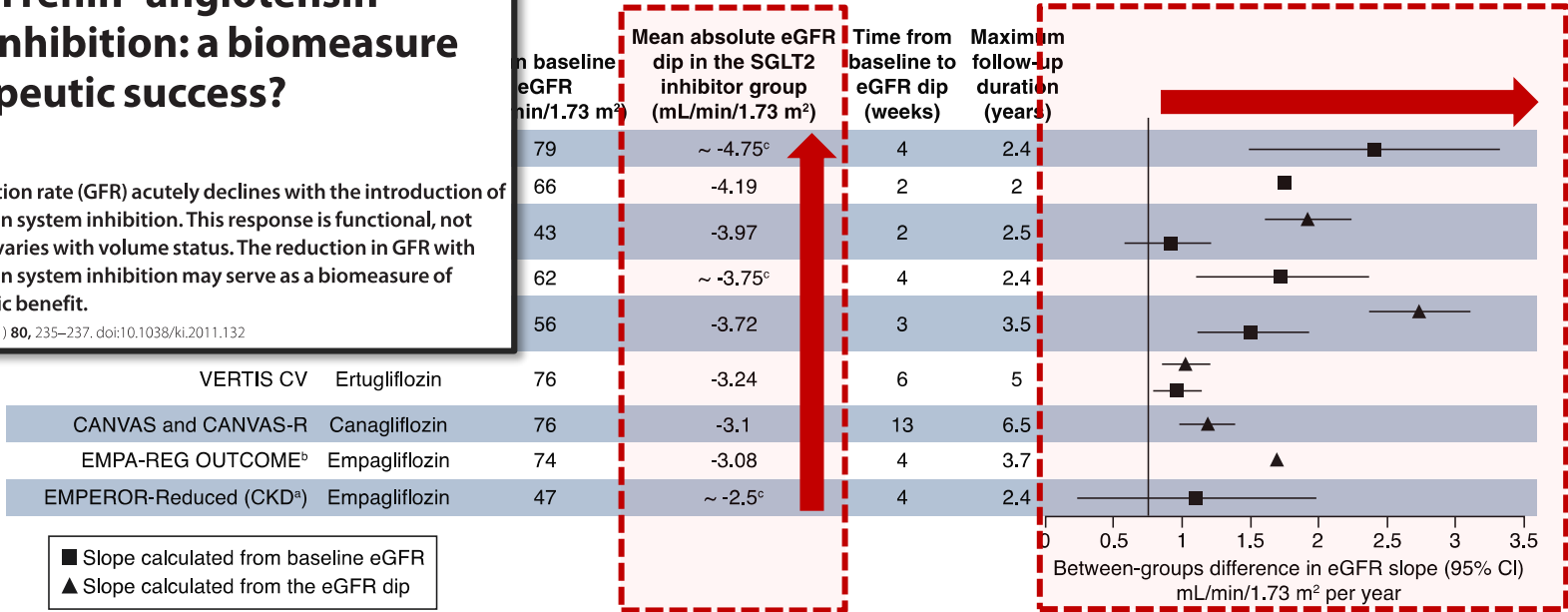


Acute fall in glomerular filtration rate with renin-angiotensin system inhibition: a biomeasure of therapeutic success?

Matthew R. Weir¹

Glomerular filtration rate (GFR) acutely declines with the introduction of renin-angiotensin system inhibition. This response is functional, not anatomical, and varies with volume status. The reduction in GFR with renin-angiotensin system inhibition may serve as a biomeasure of future therapeutic benefit.

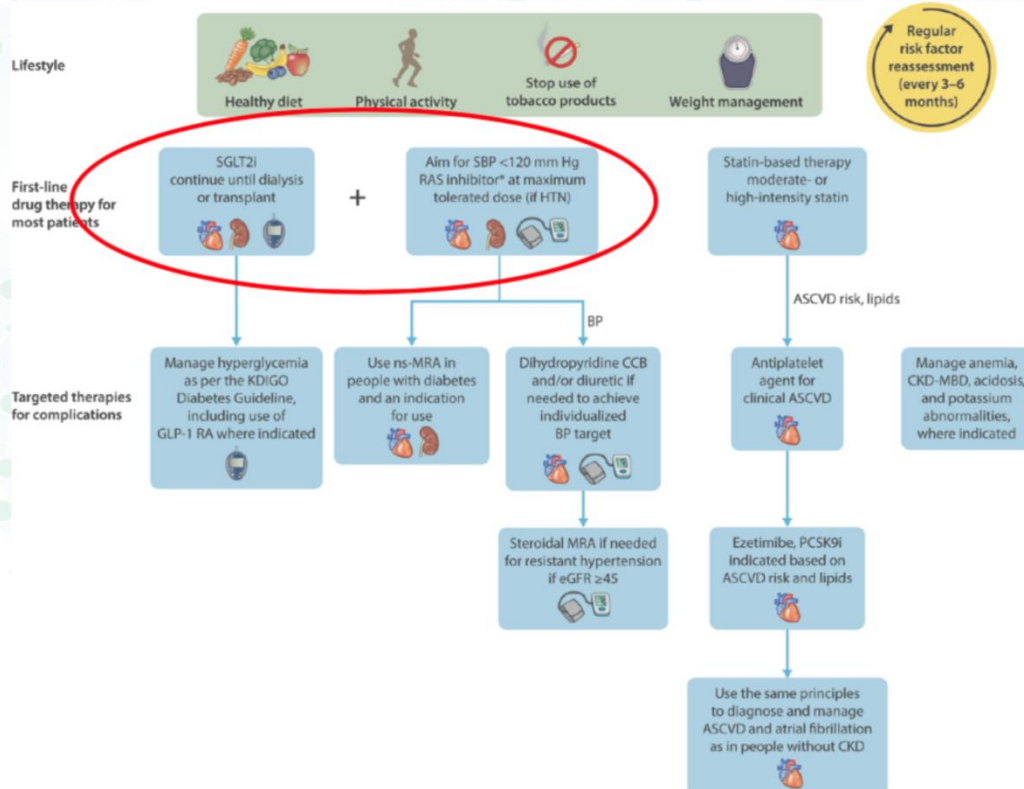
Kidney International (2011) **80**, 235–237. doi:10.1038/ki.2011.132



The initial eGFR dip (by 2 to 5 mL/min) heralds long-term nephroprotection

MANAGEMENT – RASi AND SGLT2i

Treatments that delay progression of CKD with a strong evidence base include RASi and SGLT2i. In people with CKD and heart failure, SGLT2i confer benefits irrespective of albuminuria.



3.7 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)

The Work Group concurs with the [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#), which stated: “We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with an SGLT2i (1A).”²³ However, in the present guideline, we offer a more general 1A recommendation for adults with CKD. We also highlight practice points from the KDIGO Diabetes guideline for diabetes management in CKD, which are also relevant for people with CKD without diabetes:

Recommendation 3.7.1: We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with an SGLT2i (1A).

→ Practice Point 3.7.1: Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below $20 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$, unless it is not tolerated or KRT is initiated.

→ Practice Point 3.7.2: It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when people may be at greater risk for ketosis).

Recommendation 3.7.2: We recommend treating adults with CKD with an SGLT2i for the following (1A):

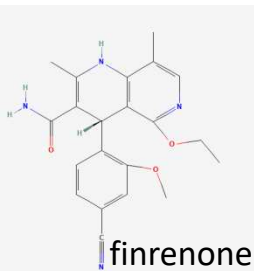
- eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with urine ACR $\geq 200 \text{ mg/g}$ ($\geq 20 \text{ mg/mmol}$), or
- heart failure, irrespective of level of albuminuria.

Practice Point 3.7.3: SGLT2i initiation or use does not necessitate alteration of frequency of CKD monitoring and the reversible decrease in eGFR on initiation is generally not an indication to discontinue therapy.

Recommendation 3.7.3: We suggest treating adults with eGFR 20 to $45 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$ with urine ACR $< 200 \text{ mg/g}$ ($< 20 \text{ mg/mmol}$) with an SGLT2i (2B).

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

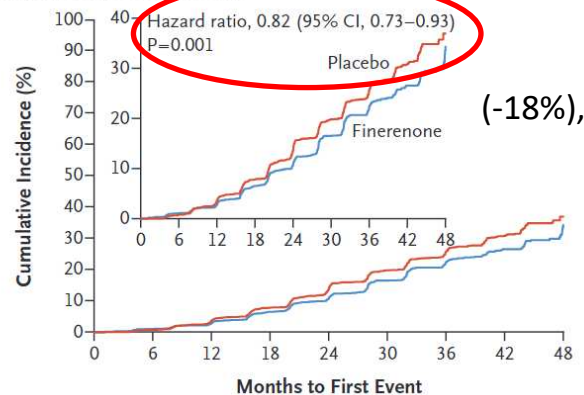
George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*



Studio clinico di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 5.734 pazienti con malattia renale diabetica .

Outcome	Finerenone (N=2833) no. of patients with event (%)	Placebo (N=2841) no. of patients with event (%)	Finerenone (N=2833) no. of patients with event per 100 patient-yr	Placebo (N=2841) no. of patients with event per 100 patient-yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite outcome	504 (17.8)	600 (21.1)	7.59	9.08	0.82 (0.73–0.93)	0.001
Kidney failure	208 (7.3)	235 (8.3)	2.99	3.39	0.87 (0.72–1.05)	—
End-stage kidney disease	119 (4.2)	139 (4.9)	1.60	1.87	0.86 (0.67–1.10)	—
Sustained decrease in eGFR to <15 ml/min/1.73 m ²	167 (5.9)	199 (7.0)	2.40	2.87	0.82 (0.67–1.01)	—
Sustained decrease of ≥40% in eGFR from baseline	479 (16.9)	577 (20.3)	7.21	8.73	0.81 (0.72–0.92)	—
Death from renal causes	2 (<0.1)	2 (<0.1)	—	—	—	—
Key secondary composite outcome	367 (13.0)	420 (14.8)	5.11	5.92	0.86 (0.75–0.99)	0.03
Death from cardiovascular causes	128 (4.5)	150 (5.3)	1.69	1.99	0.86 (0.68–1.08)	—
Nonfatal myocardial infarction	70 (2.5)	87 (3.1)	0.94	1.17	0.80 (0.58–1.09)	—
Nonfatal stroke	90 (3.2)	87 (3.1)	1.21	1.18	1.03 (0.76–1.38)	—
Hospitalization for heart failure	139 (4.9)	162 (5.7)	1.89	2.21	0.86 (0.68–1.08)	—
Death from any cause	219 (7.7)	244 (8.6)	2.90	3.23	0.90 (0.75–1.07)	—
Hospitalization for any cause	1263 (44.6)	1321 (46.5)	22.56	23.87	0.95 (0.88–1.02)	—
Secondary composite kidney outcome	252 (8.9)	326 (11.5)	3.64	4.74	0.76 (0.65–0.90)	—
Sustained decrease of ≥57% in eGFR from baseline	167 (5.9)	245 (8.6)	2.41	3.54	0.68 (0.55–0.82)	—

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

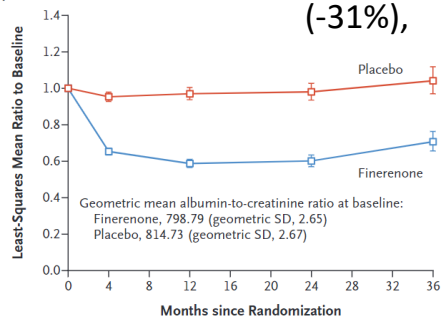
Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

Riduzione del 18% dell'outcome primario composto (uremia terminale, diminuzione sostenuta di almeno il 40% dell'eGFR rispetto al basale, o morte per cause renali) nel gruppo finerenone rispetto al gruppo placebo.

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

A Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio



No. of Patients

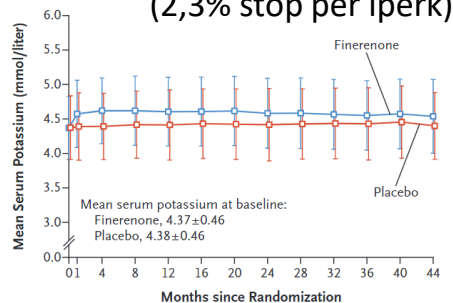
	0	4	12	24	36
Finerenone	2831	2725	2582	1841	856
Placebo	2840	2726	2598	1825	834

Mean Change from Baseline (percent)

	0	4	12	24	36
Finerenone	Ref.	-34.7	-41.3	-39.9	-29.3
Placebo	Ref.	-4.7	-3.0	-2.0	4.1

Rapporto albumina/creatinina urinaria media inferiore con finerenone rispetto al placebo.

B Mean Serum Potassium



No. of Patients

	0	4	12	24	36	44
Finerenone	2827	2708	2600	1872	882	344
Placebo	2831	2709	2596	1865	862	348

Mean Change from Baseline (mmol/liter)

	0	4	12	24	36	44
Finerenone	Ref.	0.25	0.24	0.21	0.21	0.20
Placebo	Ref.	0.02	0.04	0.05	0.07	0.07

Livello medio di potassio sierico più alto con finerenone rispetto a placebo.

Ha portato a sospensione del farmaco nel **2,3% vs 0,9% placebo**.

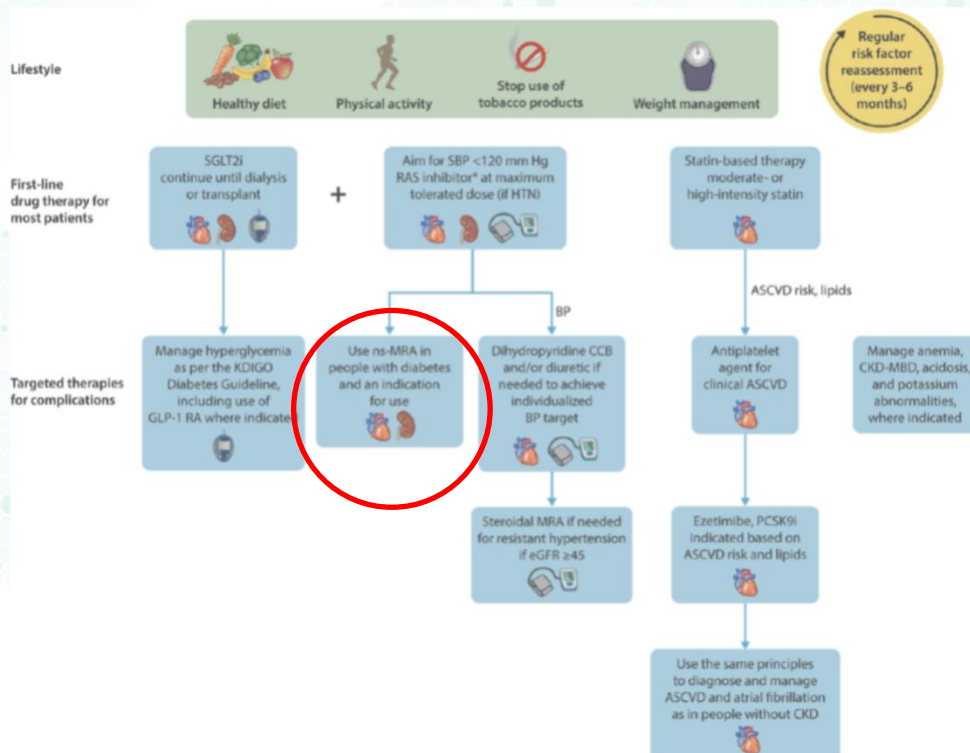
Table 2. Safety Outcomes.*

Event	Finerenone (N=2827)	Placebo (N=2831)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	2468 (87.3)	2478 (87.5)
Adverse event related to trial regimen	646 (22.9)	449 (15.9)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	207 (7.3)	168 (5.9)
Any serious adverse event†	902 (31.9)	971 (34.3)
Serious adverse event related to trial regimen†	48 (1.7)	34 (1.2)
Serious adverse event leading to discontinuation of trial regimen†	75 (2.7)	78 (2.8)
Investigator-reported hyperkalemia‡	516 (18.3)	255 (9.0)
Hyperkalemia related to trial regimen	333 (11.8)	135 (4.8)
Serious hyperkalemia‡	44 (1.6)	12 (0.4)
Hospitalization due to hyperkalemia	40 (1.4)	8 (0.3)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia	64 (2.3)	25 (0.9)
Investigator-reported hypokalemia	28 (1.0)	61 (2.2)
Investigator-reported renal-related adverse events		
Acute kidney injury§	129 (4.6)	136 (4.8)
Hospitalization due to acute kidney injury§	53 (1.9)	47 (1.7)
Discontinuation of trial regimen due to acute kidney injury§	5 (0.2)	7 (0.2)
Hospitalization due to acute renal failure¶	70 (2.5)	71 (2.5)
Discontinuation of trial regimen due to acute renal failure¶	31 (1.1)	36 (1.3)
Adverse events affecting ≥5% of patients in either group§		
Hyperkalemia	446 (15.8)	221 (7.8)
Nasopharyngitis	241 (8.5)	250 (8.8)
Hypertension	212 (7.5)	273 (9.6)
Anemia	209 (7.4)	191 (6.7)
Peripheral edema	186 (6.6)	304 (10.7)
Diarrhea	184 (6.5)	189 (6.7)
Upper respiratory tract infection	181 (6.4)	189 (6.7)
Glomerular filtration rate decreased	179 (6.3)	133 (4.7)
Urinary tract infection	179 (6.3)	192 (6.8)
Back pain	175 (6.2)	175 (6.2)
Hypoglycemia	151 (5.3)	194 (6.9)
Dizziness	146 (5.2)	153 (5.4)
Arthralgia	142 (5.0)	149 (5.3)
Bronchitis	134 (4.7)	151 (5.3)
Constipation	131 (4.6)	163 (5.8)
Pneumonia	128 (4.5)	181 (6.4)

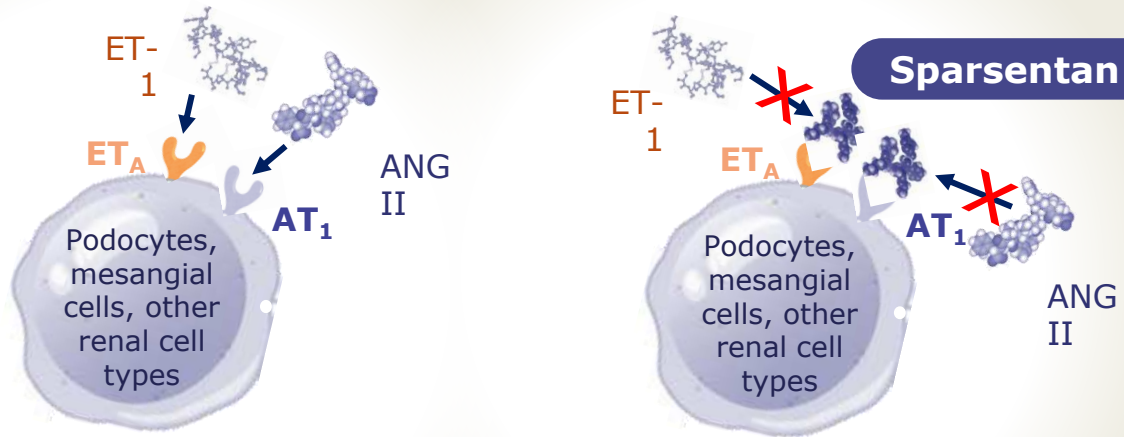
L'incidenza di eventi avversi che si sono verificati durante il periodo di trattamento è stata simile nei gruppi finerenone e placebo ed assenza di effetti collaterali sulla sfera sessuale

MANAGEMENT – COMPREHENSIVE TREATMENT STRATEGY

Treat people with CKD with a comprehensive treatment strategy to reduce risks of progression of CKD and its associated complications encompassing education, lifestyle, exercise, smoking cessation, diet, and medications, where indicated.

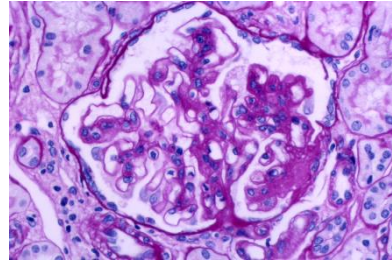
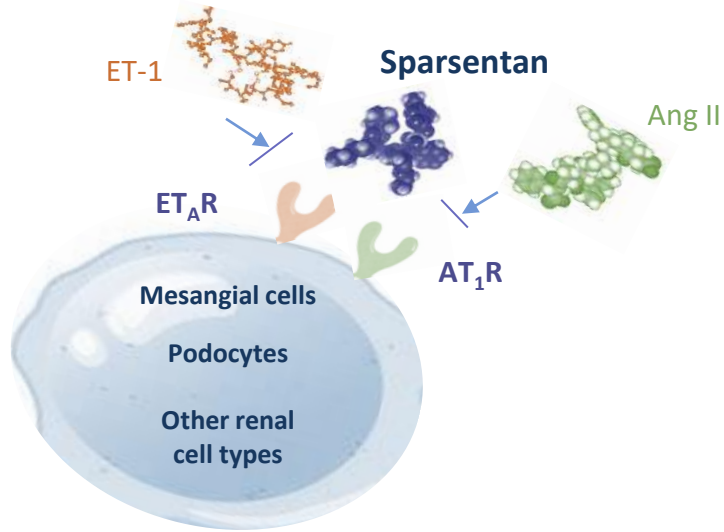


Sparsentan a dual ET_A receptor and AT₁ receptor blocker



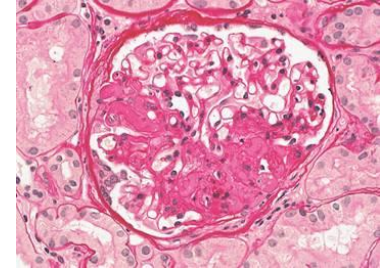
The sparsentan molecule* has regions with affinity for both ET_A R and AT_1 R, and can bind individually to either receptor to inhibit intracellular signaling¹⁻⁵

Sparsentan Is a Novel Dual Endothelin Angiotensin Receptor Antagonist (DEARA)



IgAN

PROTECT Trial



FSGS

DUPLEX Trial

Sulla base del significativo effetto antiproteinurico dimostrato da sparsentan nel trial PROTECT, lo scorso febbraio la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso l'approvazione accelerata del farmaco per il trattamento della proteinuria in pazienti adulti affetti da IgAN e a rischio di rapida progressione della malattia.

HOME TAKE MESSAGES

La maggior parte dei pazienti con malattia renale cronica tende a **progredire** verso la malattia renale allo stadio terminale.

Iperensione e proteinuria sono le due principali cause di danno renale progressivo e perdita di funzionalità renale.

La **riduzione della proteinuria**, indipendentemente dal trattamento, è **renoprotettiva**, così come un'efficace riduzione della pressione sanguigna.

Tra i diversi agenti antipertensivi, quelli che inibiscono il **sistema renina-angiotensina-aldosterone** sono i **più renoprotettivi** per il loro specifico effetto antiproteinurico.

Tra i nuovi farmaci, **gli SGLT2i pare abbiano eguagliato (se non superato) il potere nefroprotettivo** degli ACE-i ARB

Altri farmaci in studio sono rivolti contro **le vie secondarie** di lesione.

Trattamenti specifici per la malattia primaria e modifiche dello stile di vita non vanno mai ritardati

È necessaria la progettazione di nuovi protocolli in cui i **farmaci contro le vie secondarie di lesione vengano testati in associazione con i farmaci antiproteinurici** al fine di ridurre la progressione della malattia renale.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE