

CASO CLINICO

Effetto antiproteinurico di dulaglutide in IgAN trattata con SGLT2i e RAASi

Antiproteinuric effect of dulaglutide in IgAN treated with SGLT2i and RAASi

Maria Elena Malighetti¹

¹Ambulatorio di Diabetologia, Casa di Cura Ambrosiana - Cesano Boscone (MI).

Corresponding author: mariaelena.malighetti@gmail.com

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is a common glomerulonephritis, but its treatment remains matter of debate. Renin-angiotensin inhibitors (RAASi) and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are increasingly used because of a better benefit/safety balance in comparison with systemic steroids and immunosuppressive treatments. In this article, we analyze the antiproteinuric effect of a GLP1-RA in a diabetic patient with biopsy-proven nephrotic IgA-related nephropathy. In the patient dulaglutide was added to the previous treatment with angiotensin II receptor antagonists and SGLT2-i. We documented a rapid meaningful reduction of proteinuria which has returned to normal. Considering the beneficial effects of GLP1-RA in diabetes related chronic kidney disease, the present case report supports the notion that these drugs could also represent a beneficial treatment option in IgA nephropathy.

KEY WORDS IgA nephropathy; dulaglutide; DAPA-CKD; EMPA-KIDNEY; diabetes.

Riassunto

La Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) è una glomerulonefrite relativamente frequente, ma il suo trattamento rimane materia di dibattito. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina, RAASi, e gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio tipo 2, SGLT2i, sono sempre più utilizzati poiché hanno un miglior rapporto rischio/beneficio rispetto ai trattamenti immunosoppressivi e steroidei.

In questo articolo si analizza l'effetto antiproteinurico di un GLP1-RA in una paziente diabetica con IgAN, confermata da una biopsia renale. Nella paziente è stata avviata terapia con dulaglutide in aggiunta al trattamento in atto con RAASi ed SGLT2-i.

Si è osservata una rapida e significativa riduzione della proteinuria, che è andata poi a normalizzarsi.

Considerando gli effetti positivi dei GLP1-RA nella nefropatia diabetica, questo caso clinico va a supportare l'idea che questa classe di farmaci po-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Malighetti ME. Effetto antiproteinurico di dulaglutide in IgAN trattata con SGLT2i e RAASi. JAMD 27:262–266, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.4.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2024

Accepted January, 2025

Published March, 2025

Copyright © 2024 ME. Malighetti. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

trebbero rappresentare un'opzione terapeutica anche in altre glomerulopatie come la IgA nephropathy.

PAROLE CHIAVE IgA nephropathy; dulaglutide; DAPA-CKD; EMPA-KIDNEY; diabete.

Introduzione

La IgA nephropathy (IgAN) è la malattia glomerulare più frequente al mondo. Il suo decorso clinico è variabile, ma nella maggior parte dei casi si verifica un declino della funzionalità renale e le strategie di trattamento non sono cambiate molto negli ultimi 2 o 3 decenni. Pazienti a maggior rischio di insufficienza renale progressiva sono i soggetti con ipertensione arteriosa, proteinuria >1 g/die e ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) alla diagnosi⁽¹⁾. Non esistono terapie specifiche per la IgAN e ad oggi non ci sono prove sufficienti per l'uso aggiuntivo di agenti immunosoppressori, antiipiastrinici o anticoagulanti. Il ruolo della terapia immunosoppressiva rimane controverso ed è solitamente riservato ai pazienti che non rispondono alle misure di supporto⁽²⁾. L'approccio terapeutico consolidato per la maggior parte dei pazienti consiste nell'applicare misure di supporto che includono l'uso del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)^(1,2) e più recentemente gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio 2 (SGLT2i), come evidenziato dagli studi DAPA-CKD⁽³⁾ e EMPA-KIDNEY⁽⁴⁾.

Oltre alle glifozine, esiste un'altra classe di farmaci con un comprovato effetto nefroprotettivo utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, i GLP1-receptor agonist (GLP1-RA), che hanno ridotto significativamente il rischio di outcome renale composito (macroalbuminuria, declino dell'eGFR, progressione verso l'insufficienza renale, morte per insufficienza renale)⁽⁵⁻⁸⁾. Attualmente questa classe farmacologica rientra nei quattro pilastri del trattamento della nefropatia diabetica insieme a SGLT2i, bloccanti del sistema RAAS e finerenone. Oltre all'azione ipoglicemizzante dei GLP-1RA, sembrano intervenire numerosi altri meccanismi che sostengono gli effetti di questi agenti sulla funzione renale. I GLP-1RA abbassano la pressione sanguigna sia a causa della perdita di peso che a causa di effetti diretti sul rene. In effetti, è stato riportato che i GLP-1RA promuovono la natriuresi e la diuresi grazie all'inibizione dello scambiatore sodio-idrogeno 3, nelle cellule tubulari prossimali renali e modelli preclinici suggeriscono che i GLP-1RA esercitano effetti

antinfiammatori e diminuzione dello stress ossidativo nei reni.

Caso clinico

In considerazione di un precedente caso di un uomo con IgAN, già in terapia con empagliflozin a cui era stata aggiunta dulaglutide con normalizzazione dei valori di proteinuria persistente fino a 3 anni⁽⁹⁾, la presenza di diabete anche nel caso che vado ad illustrare ha consentito la possibilità di prescrivere una combinazione di tre farmaci con dimostrata efficacia nefroprotettiva (ACE-I, SGLT2i e GLP1-RA).

Si tratta di una donna nata nel 1964, affetta da diabete mellito di tipo 2 dal 2020, ipertensione arteriosa (in terapia con telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 12,5 mg), dislipidemia (in trattamento con atorvastatina 20 mg), sindrome delle apnee notturne (OSAS) in cPAP, giunta alla mia osservazione per la prima volta a giugno 2021. Gli esami portati in visione (Tabella 1) mostravano già macroalbuminuria (324 mg/g), con eGFR nella norma (89,3 ml/min/1.73m²), buon compenso glicemico (emoglobina glicata, HbA1c 50 mmol/mol) e valori di colesterolo LDL a target (43.6 mg/dl). Non erano presenti altre complicanze micro e macrovascolari riferibili alla patologia diabetica. Veniva aggiunta alla metformina in uso al dosaggio di 1,5 g al dì, il dapagliflozin al dosaggio di 10 mg per l'effetto nefroprotettivo. A dicembre 2021, la macroalbuminuria non solo persisteva, ma era in peggioramento (459,9 mg/g) come anche la funzionalità renale (eGFR 48,8 ml/min/1.73m²) (Tabella 1). Richiedevo una visita nefrologica, tenuto conto anche che la paziente aveva sviluppato proprio in quei giorni una porpora agli arti inferiori e considerando la presenza di macroalbuminuria pochi mesi dopo l'esordio del diabete che faceva supporre una eziologia differente dalla nefropatia diabetica. Il nefrologo prontamente decideva per una la biopsia renale eseguita a marzo 2022 il cui esito istologico risultava compatibile con glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA con associate lesioni di sclerosi segmentaria focale (vasculite IgA). I colleghi nefrologi consigliavano quindi una dieta normosodica aproteica, mantenendo la terapia in atto con sartano e con SGLT2i in considerazione dell'ulteriore peggioramento della macroalbuminuria (625,3 mg/g) (Tabella 1). Al successivo controllo di dicembre 2022, il compenso glicemico risultava ottimale (HbA1c 36 mmol/mol), la pazien-

Tabella 1 | Modifica della terapia, esami ematici e parametri antropometrici nella paziente donna.

DATE	06/2021	12/2021	05/2022	12/2022	12/2023	12/2024
THERAPY	METF 1,5 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	METF 1 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	METF 1 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg
eGFR ml/ min/1.73m ²	89,3	48,8	59,9	52,4	44	29,3
albuminuria mg/g crea	324	459.9	625.3	317.5	64.1	9
HbA1c mmol/mol	50	57	39	36	34	36
BMI kg/mq	43.34	42.97	38.57	33.42	37.46	34.89
PA mmHg	130/80	130/75	120/75	130/80	130/90	120/85

METF: metformina; DAPA: dapagliflozin; TELMI: telmisartan; DULA: dulaglutide; HbA1c: emoglobina glicata; BMI: body mass index; PA: valori pressori.

te aveva perso peso in modo significativo (BMI da 43,34 a 33,42 kg/mq), pur mantenendo un BMI compatibile con obesità, ma, visto il persistere di macroalbuminuria (317,5 mg/g) con riduzione del filtrato glomerulare, sempre compatibile con CKD IIIA (eGFR 52,4 ml/min/1.73m²) (Tabella 1), aggiungevo dulaglutide (al dosaggio di 0,75 mg a settimana per un mese, poi potenziato a 1,5 mg) e sospendevo la metformina. Sebbene la paziente abbia dimostrato una scarsa adesione alla dieta nei mesi successivi e abbia recuperato circa 10 kg di peso (BMI 37,46 kg/mq), nonostante l'assunzione settimanale di GLP-1-RA, il compenso glicemico risultava ottimale, i valori pressori e l'assetto lipidico risultavano a target per tutto il periodo di osservazione e gli esami mostravano un viraggio da macro a microalbuminuria (64,1 mg/g) a dicembre 2023 e a normoalbuminuria (9 mg/g) a dicembre 2024 (Tabella 1). La funzionalità renale in termini di eGFR invece dopo un iniziale peggioramento di lieve entità accelerava la curva di decrescita all'ultimo controllo di dicembre 2024 (29,3 ml/min/1.73m²), complice a mio avviso anche l'avvio di dieta chetogenica da parte del dietologo, che è stata prontamente sospesa.

Discussione

La diagnosi di nefropatia non diabetica è stata sospettata in considerazione della progressione della proteinuria nonostante l'avvio di dapagliflozin, la comparsa di porpora agli arti inferiori e la breve durata di diabete. Visto che il risultato con l'aggiunta di dapagliflozin non era stato soddisfacente e si assisteva anche ad una progressione del declino della funzionalità renale, è stata aggiunta la dulaglutide per il noto effetto di riduzione della proteinuria e di

rallentamento del declino del filtrato glomerulare nel paziente diabetico, tenendo anche conto dell'esperienza maturata in un caso precedente di IgA nephropathy.

La IgAN è la forma primaria di malattia glomerulare più comune al mondo e comporta un elevato rischio di insufficienza renale nel corso della vita. La biopsia renale rimane il test diagnostico gold standard per l'IgAN e anche le caratteristiche istologiche hanno dimostrato di predire in modo indipendente l'esito. La proteinuria e la pressione sanguigna sono i principali fattori di rischio modificabili per la progressione della malattia. Nessun biomarcatore specifico per l'IgAN è stato ancora convalidato per la diagnosi, la prognosi o il monitoraggio della risposta alla terapia.

Le terapie protettive renali, tra cui interventi sullo stile di vita e inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, costituiscono i capisaldi di una terapia di supporto ottimizzata. La pressione sanguigna deve essere controllata (obiettivo 120-130 mmHg sistolica e 80 mmHg diastolica), andando a prediligere i RAASi. Anche per i pazienti con proteinuria >0,5 g/giorno, pur senza ipertensione, si raccomanda l'introduzione di un RAASi. Si raccomanda inoltre una modifica dello stile di vita (esercizio fisico, calo ponderale, cessazione del fumo, restrizione del sodio) e in studi pubblicati alla fine degli anni '90 del secolo scorso è stato dimostrato un effetto benefico di una dieta ipoproteica in modelli animali⁽¹⁰⁾. L'accelerazione negli ultimi mesi della progressione del declino dell'eGFR nella paziente potrebbe essere spiegata quindi anche dal fatto che la paziente, a cui inizialmente è stata proposta una dieta ipoproteica, sia stata posta in dieta chetogenica da settembre a dicembre 2024. Il valore di eGFR che a settembre 2024 risultava di 38

ml/min/1.73m² passava a dicembre 2024 a 29,3 ml/min/1.73m² pur avendo mantenuto la terapia in atto e i valori pressori risultassero ottimali.

Proteinuria e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) sono gli unici biomarcatori convalidati, rispettivamente precoce e tardivo, per la prognosi dell'insufficienza renale e la valutazione dell'efficacia del trattamento nell'IgAN. Rispetto ai pazienti con proteinuria media nel tempo <0,5 g/giorno, quelli con 0,5-1,0 g/giorno hanno un rischio di progressione della malattia renale aumentato di 9,1 volte e quelli con >1,0 g/giorno di 46,5 volte. Il miglioramento della proteinuria in risposta al trattamento viene considerato un endpoint surrogato valido, che si associa strettamente a risultati clinicamente importanti come l'insufficienza renale.

Un trattamento utilizzato per la IgAN sono i corticosteroidi sistemici, ma le linee guida KDIGO evidenziano l'aumentato rischio di tossicità da corticosteroidi negli individui con un eGFR <50 ml/min/1.73m² e suggeriscono di evitare i corticosteroidi nei pazienti con un eGFR <30 ml/min/1.73m², diabete mellito, obesità, infezione latente non trattata (ad esempio epatite virale, tubercolosi o HIV), ulcera peptica attiva, grave osteoporosi o malattia psichiatrica incontrollata. Credo che questa sia la motivazione per cui la paziente (affetta da diabete mellito di tipo 2 e obesa) non abbia ricevuto una prescrizione di terapia steroidea da parte dei colleghi nefrologi che hanno confermato invece il RAASi e l'SGLT2i.

Gli studi clinici fino ad oggi pubblicati evidenziano il ruolo nefroprotettivo della classe degli SGLT2i. attraverso il ripristino del feedback tubuloglomerulare, la riduzione della vasocostrizione delle arteriole afferenti e della rigidità arteriolare, dell'ipertensione intraglomerulare, dell'iperfiltrazione, della pressione arteriosa e del postcarico, del pathway proinfiammatorio e profibrotico, del ripristino della produzione di eritropoietina. Il tutto si riflette nella riduzione dell'albuminuria e nel rallentamento del declino del GFR anche in nefropatie non diabetiche. In particolare, in due studi, il DAPA-CKD e l'EMPA-KIDNEY, venivano trattati soggetti con malattia renale cronica a diversa eziopatogenesi (Nefropatia diabetica, Malattia Glomerulare, Malattia Ipertensiva/Renovascolare) e vari livelli di eGFR e albuminuria. Nello studio EMPA-Kidney, metà dei pazienti non diabetici con malattia glomerulare presentava IgAN, costituendo il 12% della popolazione complessiva dello studio, e non è stata osservata alcuna differenza rispetto alla causa della malattia renale. Un'analisi di sot-

togruppo pre-specificata di 270 pazienti con IgAN nello studio DAPA-CKD⁽¹¹⁾ ha mostrato una riduzione dell'endpoint primario di riduzione costante dell'eGFR ≥50%, insufficienza renale terminale o morte per causa renale o cardiaca ed è stata osservata anche una riduzione media del 26% dell'albuminuria. Gli SGLT2i sono entrati così nello standard di cura per la gestione della malattia renale proteinurica.

I GLP-1RA hanno un effetto antiiperglicemizzante significativo che permane anche negli stadi più avanzati della malattia renale diabetica (DKD) a differenza di quanto si ottiene con gli SGLT2inibitori che perdono di efficacia ipoglicemizzante al diminuire dell'eGFR. Nello studio AWARD 7, in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica, dulaglutide ha portato ad un controllo glicemico simile a quello ottenuto con insulina glargine, con però un ridotto declino dell'eGFR. Gli autori hanno osservato una riduzione dell'endpoint composito renale (comparsa di macroalbuminuria, riduzione dell'eGFR < 30%, terapia sostitutiva renale)⁽⁵⁾. Nell'analisi post-hoc dell'AWARD 7, si è osservata una riduzione dell'endpoint composito (riduzione dell'eGFR < 40% e progressione verso ESRD) nei pazienti trattati con dulaglutide 1,5 mg⁽⁶⁾. Anche nell'analisi post-hoc di REWIND, Dulaglutide ritardava o rallentava la progressione della malattia renale nelle persone con diabete di tipo 2⁽⁷⁾. Nello studio FLOW Semaglutide 1,0 mg a settimana ha ridotto il rischio di eventi renali maggiori del 24%, ha attenuato il declino dell'eGFR di 1,16 ml/min/1.73m², in soggetti ad alto rischio di progressione renale (GFR 50-75 ml/min/1.73m² e UACR tra 300 e 5000 e GFR 25-50 ml/min/1.73m² e UACR tra 100 e 5000 mg/g), non tenendo conto della proteinuria nell'endpoint composito renale.

Negli ultimi anni, in considerazione del fatto che gli SGLT2i e i GLP1-RA sono in grado di modificare la storia naturale del diabete, tutte le linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono l'uso di entrambi in pazienti con un evento precedente o pazienti in prevenzione primaria ad alto o molto alto rischio con o senza metformina, indipendentemente dal valore di emoglobina glicata. Lo scopo non è solo quello di raggiungere un obiettivo terapeutico (treat-to-target), ma di indurre direttamente un beneficio (treat-to-benefit), riducendo il danno d'organo. L'associazione costituisce una valida opzione sia per ottenere risultati strettamente metabolici che per contenere il rischio di complicanze del T2DM, anche se i dati non sono ancora definitivi.

Il razionale dell'associazione di SGLT2-i e GLP1-RA è quello di ottenere effetti nefroprotettivi diretti attraverso

la soppressione delle risposte infiammatorie, l'inibizione del danno ossidativo e la prevenzione di apoptosi. Un controllo glicemico più intenso, ottenuto con l'associazione di GLP1-RA e SGLT2i, giustifica un potenziale beneficio sulla funzionalità renale nei pazienti diabetici; tuttavia, è noto che esistano altri meccanismi protettivi come effetti emodinamici, controllo della pressione sanguigna e perdita di peso. Anche se non ci sono dati di una maggiore efficacia rispetto ai singoli farmaci nella progressione della malattia renale nei pazienti diabetici, e ancor meno in altri tipi di nefropatia, questa associazione potrebbe rappresentare una potenziale terapia per altre forme di nefropatia. I GLP1-RA risultano infatti negli Standards of Medical Care in Diabetes dell'ADA uno dei quattro pilastri della terapia per la malattia renale diabetica insieme agli inibitori del sistema renina-angiotensina, agli antagonisti del recettore mineralcorticoide (finerenone) e agli SGLT2i.

Sebbene non ci siano dati sugli effetti nefroprotettivi dei GLP1-RA nei pazienti senza diabete, i meccanismi molecolari di azione di gliflozine e incretine sul sistema cardiovascolare e sul rene possono essere complementari e ampiamente indipendenti dall'abbassamento del glucosio. Si è pertanto ipotizzato che la combinazione potrebbe migliorare gli esiti clinici anche nella popolazione non diabetica.

Conclusioni

La presenza di diabete nella paziente ha consentito la possibilità di prescrivere una combinazione di tre farmaci con dimostrata efficacia nefroprotettiva (ACE-I, SGLT2i e GLP1-RA) massimizzando l'effetto antiproteinurico e ottenendo un outcome migliore a lungo termine. Credo sia ora importante continuare con tale terapia al fine di mantenere un buon compenso glicemico sfruttando l'effetto nefroprotettivo delle tre classi. È fondamentale che la paziente ottenga un calo ponderale significativo andando a modificare lo stile di vita sia mirando ad una dieta equilibrata che associando attività fisica regolare.

Bibliografia

1. Barratt J and Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 69, 1934–1938. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000419>, 2006.
2. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: recent advances and prospects. *Néphrol Ther*, vol 14, suppl 1 pages S13-S21. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.010>, 2018.
3. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Langkilde AM et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin of major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 100:215-224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>, 2021.
4. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>, 2022.
5. Botros F, Gerstein H, Malik R, Nicolai C et al. Dulaglutide and Kidney Function-Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 46:1524-1530. <https://doi.org/10.2337/dc23-0231>, 2023.
6. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS 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, randomized trial. *Lancet* 8:605-617. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30104-9), 2018.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais G, Diaz R et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 394:131-138. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31150-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31150-x), 2019.
8. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 391:109-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>, 2024.
9. Malighetti ME, Faletto M. Anti-Proteinuric Effect of GLP1-RA as Add-On to SGLT2-i and ACE-i in a Diabetic Patient with IgA Nephropathy. *G Ital Nefrol* 41:2024-vol 2, 2024.
10. Ohmuro H, Shimizu M, Tsushima Y, Kodera S. Effect of low-protein diet on glomerular changes in ddY mice: a spontaneous animal model of IgA nephropathy. *Nephron* 72:333-4. doi: 10.1159/000188872, 1996.
11. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7, 2021.