

VU Research Portal

Incretin-based drugs and the kidney in type 2 diabetes

Tonneijck, L.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Tonneijck, L. (2018). *Incretin-based drugs and the kidney in type 2 diabetes: Moving from safety to protection*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Met de wereldwijde toename van ernstig overgewicht (obesitas) en type 2 diabetes ('ouderdom suikerziekte') is diabetische nierziekte de voornaamste oorzaak geworden van chronische nierziekten en eindstadium nierfalen waarbij dialyse of een niertransplantatie noodzakelijk is. Ook verhoogt diabetische nierziekte het risico op hart- en vaatziekten en op een vroegtijdige dood. Diabetische nierziekte wordt in de klinische praktijk gedefinieerd als het hebben van diabetes tezamen met een verhoogde eiwituitscheiding in de urine door schade aan de nierfilters (ook wel 'albuminurie'), een geschatte nierfunctie onder de 60 milliliter per minuut genormaliseerd voor de lichaamsoppervlakte, of beide. Om diabetische nierziekte bij patiënten met type 2 diabetes te voorkomen en te behandelen wordt ingezet op vroegtijdige diagnose en behandeling van de risicofactoren voor deze aandoening, te weten hoge bloedsuiker, obesitas, hoge bloeddruk, abnormaal verhoogde filtering van bloedplasma door de nierfilters (glomerulaire hyperfiltratie) en een daaraan verbonden te hoge druk in de nierfilters (glomerulaire hypertensie), albuminurie en bloedvetafwijkingen. Voor de behandeling van hoge bloeddruk wordt aangeraden om ten minste een renine-angiotensine-systeem remmer voor te schrijven, omdat dergelijke medicijnen extra gunstige effecten hebben op de nier naast dat zij de bloeddruk verlagen (zogenaamde 'bloeddruk-onafhankelijk effecten'). De impact van vroege en intensieve behandeling van meerdere risicofactoren tegelijkertijd is duidelijk aangetoond in de Steno-2 studie, waarin een dergelijke strategie het risico op nierziekte met 61% verlaagde en het verlies aan nierfunctie vertraagde, hetgeen uiteindelijk ook leidde tot minder patiënten met eindstadium nierfalen. Echter, in deze studie en in de klinische praktijk blijft het risico op nierziekten groot. Een verdere verlaging van dit risico zou kunnen worden verwacht als de risicofactoren nog beter behandeld zouden worden. Zo bleek een groot deel van de patiënten in de Steno-2 studie de behandeldoelen niet te behalen, terwijl een studie uitgevoerd tussen 1999 en 2010 aantoonde dat de helft van de patiënten met diabetes in de Verenigde Staten niet optimaal wordt behandeld. Dit pleit ervoor dat er nieuwe therapeutische benaderingen nodig zijn om het risico op diabetische nierziekte verder te verlagen.

Het incretine hormoon 'glucagon-achtige peptide-1' (GLP-1) komt vrij uit de darm na het innemen van voedsel en verlaagt de bloedsuiker door de alvleesklier meer insuline en minder glucagon te laten afgeven. Nadat duidelijk werd dat het effect van GLP-1 verminderd is in patiënten met type 2 diabetes, is men begonnen met het ontwikkelen van de zogenaamde incretine-gebaseerde medicijnen, te weten medicijnen die het effect van GLP-1 nabootsen (GLP-1 receptor agonisten) en medicijnen die de afbraak van het lichaamseigen GLP-1 remmen (dipeptidylpeptidase [DPP]-4 remmers). Behalve hun bloedsuikerverlagend effect hebben deze middelen verschillende andere effecten die geassocieerd zijn met het verlagen van het risico op hart-, vaat- en nierziekten, waaronder ook diabetische nierziekte. Hoewel initieel enkele gevalsbeschrijvingen verschenen waarbij incretine-gebaseerde medicijnen gerelateerd werden aan acuut nierfalen in patiënten met type 2 diabetes, suggereerden grotere klinische studies vervolgens dat deze middelen de nier juist zouden beschermen. Het leek dat deze effecten mogelijk deels verklaard zouden kunnen worden door effecten anders dan het verlagen van de bloedsuiker (zogenaamde 'bloedsuiker-onafhankelijke effecten'). Zo heeft langdurige behandeling met GLP-1 receptor agonisten en DPP-4 remmers een gunstig effect op het

lichaamsgewicht, de bloeddruk en bloedvetafwijkingen. Aangezien het hormoon GLP-1 ook betrokken is als boodschapper tussen de darm en de nier om de vocht- en elektrolythuishouding na een maaltijd te reguleren, zijn er ook directe acties op de nier voorgesteld. In experimentele onderzoeken en in kleine studies in mensen zorgde het GLP-1 hormoon voor een verhoogde urine zoutuitscheiding door de zoutopname in de nierbuisjes te verlagen. Bij knaagdieren leidde zowel het GLP-1 hormoon als een GLP-1 receptor agonist tot een verlaging van glomerulaire hyperfiltratie. Toediening van het GLP-1 hormoon via een infuus zorgde voor een afname van glomerulaire hyperfiltratie in obese mannen. Echter, de effecten op de nier van incretine-gebaseerde medicijnen zoals gebruikt in de klinische praktijk blijven onbekend. Daarom was het doel van onze studies om de effecten van GLP-1 receptor agonisten en DPP-4 remmers te bepalen op de nierfunctie (GFR, een maat voor de filtersnelheid van de nierfilters), de bloedplasmadoorstroming van de nier (ERPF), de functie van de nierbuisjes en markers van nierschade in gezonde mannen en patiënten met type 2 diabetes.

In Hoofdstuk 1 hebben we een uitgebreide introductie gegeven van het GLP-1 hormoon, GLP-1 gebaseerde medicijnen en het effect van darmhormonen op de nier. We eindigden met het samenvatten van de eerste studies waarin gekeken is naar het effect van het GLP-1 hormoon op de nier bij dieren en mensen en gaven vervolgens het doel en de opbouw van het proefschrift weer.

In Hoofdstuk 2 hebben we een overzicht gegeven van de risicofactoren voor diabetische nierziekte (te weten hoge bloedsuiker en hoge bloeddruk, wat de voornaamste risicofactoren zijn, naast obesitas, glomerulaire hyperfiltratie, albuminurie en bloedvetafwijkingen), en bespraken we de gunstige en ongunstige bloedsuiker-onafhankelijke effecten van veel gebruikte bloedsuikerverlagende middelen voor de behandeling van type 2 diabetes op deze risicofactoren. We kwamen tot de conclusie dat GLP-1 receptor agonisten en zoutglucose-cotransporter 2 (SGLT2) remmers met name gunstige effecten vertonen op belangrijke risicofactoren, zoals hoge bloeddruk en obesitas, terwijl thiazolidinedionen en DPP-4 remmers mogelijk andere glucose-onafhankelijke effecten hebben die de nier kunnen beschermen. Echter, aangezien het beschikbare bewijs met name gebaseerd is op placebo-gecontroleerde studies (de groep waarmee vergeleken wordt gebruikt dan een 'nep-medicijn'), benadrukken we dat het moeilijk is om in te schatten of deze voordelen specifiek zijn voor de medicijnen, of toch verklaard kunnen worden door verlaging van de bloedsuiker. Om dit vast te stellen is het nodig de verschillende middelen onderling te vergelijken.

In Hoofdstuk 3 hebben we ons gericht op glomerulaire hyperfiltratie als risicofactor voor diabetische nierziekte. We hebben de verschillende definities en onderliggende mechanismen van deze abnormaal verhoogde filtersnelheid van de nierfilters beschreven. Hierna hebben we een samenvatting gegeven van het huidige klinische bewijs, wat suggereert dat glomerulaire hyperfiltratie zowel een oorzakelijke als een voorspellende rol heeft in het ontstaan en in de progressie van diabetische nierziekte. Het is echter duidelijk dat daarop gerichte studies nodig zijn om deze veronderstelling te bevestigen. We eindigden vervolgens met een samenvatting van verschillende glucose-verlagende medicijnen en andere interventies die

glomerulaire hyperfiltratie in diabetes zouden kunnen verminderen en daarbij mogelijk nieuwe therapeutische mogelijkheden bieden om het risico op nierziekte in deze populatie te verlagen.

In Hoofdstuk 4 hebben we potentiële interacties beschreven tussen incretine-gebaseerde medicijnen en renine-angiotensine-systeem remmers op het moment dat deze tegelijkertijd worden voorgeschreven.

In Hoofdstuk 5 tot en met 8 hebben we onze belangrijkste bevindingen beschreven uit de SAFEGUARD (Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes) en ELIXIRS (Effect of LIXisenatide on the Renal System) studies, waarin we het effect van verschillende GLP-1 receptor agonisten of een DPP-4 remmer hebben bepaald op de nier. In deze studies bepaalden we de GFR en ERPF volgens de gouden-standaard met de inuline en para-aminohippuraat klaringstechnieken. We berekenden vervolgens de filtratie fractie (GFR/ERPF) en schatten de druk in de nierfilters en de weerstand in de aanvoerende en afvoerende bloedvaten van de nierfilters om een totaalbeeld te krijgen van de functie van de nieren (tezamen noemen we dit de ‘renale hemodynamiek’). De functie van de nierbuisjes bepaalden wij door onder andere de uitscheiding van urine zout en andere elektrolyten te meten, en ook de urine pH. Nierschade werd indirect bepaald door het meten van albumine en andere schademarkers in de urine.

In Hoofdstuk 5 hebben we het effect de GLP-1 receptor agonist exenatide, toegediend via een infuus, onderzocht op de renale hemodynamiek bij 10 gezonde jonge mannen met overgewicht. In deze open-label, niet gerandomiseerde studie, verhoogde exenatide de GFR, ERPF, de druk in de nierfilters en verlaagde het de weerstand in de aanvoerende bloedvaten naar de nierfilters. Deze effecten werden verminderd toen er tegelijkertijd een stof werd toegediend die de stikstofoxide aanmaak remt. Exenatide zorgde ook voor een toename van de urine zoutuitscheiding en urine pH, die niet beïnvloed werden door stikstofoxide. Deze resultaten geven aan dat acute toediening van exenatide leidt tot glomerulaire hyperfiltratie, waarschijnlijk doordat het de weerstand van het aanvoerende vat naar de nierfilters doet dalen, wat weer gedeeltelijk afhankelijk lijkt te zijn van stikstofoxide. Daarnaast leidt directe toediening van exenatide tot verhoogde urine zoutuitscheiding en urine pH, wat meest waarschijnlijk komt doordat het een specifieke uitwisselaar remt in de nierbuisjes (de zogenaamde zout/H⁺ uitwisselaar isovorm-3; NHE3).

In Hoofdstuk 6 vergeleken wij de effecten van directe toediening van exenatide via een infuus met placebo in 52 type 2 diabetes patiënten met overgewicht en een normale nierfunctie. In deze dubbelblinde, gerandomiseerde studie, had exenatide geen effect op de renale hemodynamiek, behalve dat het de weerstand in het aanvoerende vat van de nierfilters verhoogde. Daarnaast verhoogde exenatide de urine zout- en kalium uitscheiding en urine pH, alsmede de bloeddruk. Markers van nierschade en renine (een hormoon dat betrokken is bij de bloeddrukregulatie) veranderden niet. Deze resultaten suggereren dat exenatide geen effect heeft op de renale hemodynamiek in patiënten met type 2 diabetes en een normale nierfunctie. De verhoging van de urine zoutuitscheiding en urine pH met exenatide komt waarschijnlijk door een directe remming van de NHE3 activiteit in de nierbuisjes, hoewel niet uitgesloten kan worden dat het effect een gevolg is van de bloeddrukverhoging door zogenaamde druk-natriurese.

In Hoofdstuk 7 randomiseerden wij 55 type 2 diabetes patiënten met overgewicht en een normale nierfunctie naar behandeling met de DPP-4 remmer sitagliptine, de langwerkende GLP-1 receptor agonist liraglutide of overeenkomende placebo's in een dubbelblinde studie. Na 12 weken had geen van de behandelingen een effect op de renale hemodynamiek, afgezien van een kleine drukverlaging in de nierfilters met sitagliptin, hoewel dit waarschijnlijk verklaard wordt doordat naast een kleine verlaging in de GFR ook het plasma albumine daalde, welke gebruikt wordt in de formule om deze waarde te berekenen. Geen van de behandelingen had een effect op de urine uitscheiding van zout, ureum of kalium, markers van nierschade of op renine. Na 2 weken verhoogde sitagliptine de uitscheiding van urine zout en ureum. We concludeerden dat langdurige behandeling met sitagliptine of liraglutide in type 2 diabetes patiënten met overgewicht en normale nierfunctie geen effect heeft op de renale hemodynamiek. Ook werden er geen blijvende veranderingen gezien in de functie van de nierbuisjes of veranderingen in markers van nierschade. De validiteit en klinische relevantie van de drukverlaging in de nierfilters met sitagliptine blijft speculatief.

In Hoofdstuk 8 bepaalden we de effecten van 8 weken behandeling met de kortwerkende GLP-1 receptor agonist lixisenatide vergeleken met eenmaal daags getitreerd insuline glulisine (een kortwerkend insuline) na een gestandaardiseerd ontbijt. In deze open-label studie in 35 type 2 diabetes patiënten met overgewicht en een normale nierfunctie, die behandeld werden met insuline glargine (een langwerkend insuline), had lixisenatide geen effect op de renale hemodynamiek. De urine zoutuitscheiding en urine pH waren hoger met lixisenatide, wat ten minste ten dele in statistische analyses werd verklaard door een bloeddrukstijging met lixisenatide na het ontbijt. We vonden geen veranderingen in markers van nierschade, renine, angiotensine-II of aldosteron (de laatste twee zijn ook hormonen betrokken bij onder andere de bloeddrukregulatie). Deze resultaten wijzen er op dat langdurige behandeling met lixisenatide geen effect heeft op de renale hemodynamiek na het ontbijt ten opzichte van insuline glulisine in type 2 diabetes patiënten zonder duidelijke diabetische nierziekte. Langdurige lixisenatide behandeling heeft een blijvend effect op de urine zoutuitscheiding, wat verschilt met langwerkende GLP-1 receptor agonisten, terwijl het medicijn de bloeddruk na het ontbijt verhoogt.

In Hoofdstuk 9 hebben we een additionele analyse uitgevoerd van deze laatste studie om de effecten van lixisenatide op de functie van de nierbuisjes verder te onderzoeken. Na een gestandaardiseerd ontbijt verhoogde lixisenatide ten opzichte van insuline glulisine de uitscheiding van urine zout, chloride en kalium en verhoogde het de urine pH. Daarentegen verlaagde lixisenatide de uitscheiding van urine magnesium, calcium en fosfaat. Op week 8 hadden patiënten die behandeld waren met lixisenatide significant lagere NHE3 activiteit zoals gemeten in blaasjes in de urine in vergelijking met insuline glulisine. De stijging in bloeddruk na het ontbijt bleek een gedeeltelijk verklaring voor de veranderingen in urine uitscheiding van zout, kalium, magnesium en fosfaat, en urine pH. Concluderend kunnen wij zeggen dat lixisenatide ten opzichte van insuline glulisine de urine uitscheiding beïnvloedt van verschillende elektrolyten en urine pH na de maaltijd na 8 weken behandeling. Dit lijkt verklaard te worden door een bloeddruk-afhankelijk of direct remmend effect op de NHE3 in de nierbuisjes.

In Hoofdstuk 10 voerden wij een tweede additionele analyse uit van dezelfde studie om het effect van lixisenatide op de bloeddruk na het ontbijt verder te bestuderen, en om onderliggende mechanismen te exploreren die bloeddrukveranderingen zouden kunnen verklaren. Hier laten we zien dat lixisenatide ten opzichte van insuline glulisine geen effect heeft op de nuchtere bloeddruk, maar na het ontbijt wel leidt tot een verhoging van de systolische bloeddruk (gemiddeld genomen met 5.2 mmHg en maximaal met 10.2 mmHg), diastolische bloeddruk (gemiddeld genomen met 5.4 mmHg en maximaal met 7.2 mmHg), systemische vaatweerstand en vaatstijfheid. Er was geen verschil tussen de groepen in hartfunctie, prikkeling van het autonome zenuwstelsel of in hormonen die geassocieerd zijn met een stressreactie. Interessant genoeg vonden we dat de remming van de maagontlediging met lixisenatide een gedeeltelijke verklaring bleek voor de bloeddrukverhoging. Dit suggereert dat lixisenatide – naast andere mechanismen – de bloeddruk na het ontbijt verhoogt door de doorvoersnelheid van eten en water te verminderen, en door een reflex vanuit de maag naar de bloedvaten te activeren via door het oprekken van de maag.

In Hoofdstuk 11 beschrijven we een gecombineerde analyse van alle 4 klinische studies om het effect van GLP-1 receptor agonisten te onderzoeken op urinezuurconcentraties in het bloed (een opkomende risicofactor voor hart-, vaat- en nierziekten) en de uitscheiding van urinezuur door de nier. We tonen aan dat directe toediening van exenatide via een infuus de urine urinezuur uitscheiding verhoogt bij gezonde mannen met overgewicht en type 2 diabetes patiënten met overgewicht. Aangezien deze veranderingen in statistische analyses gerelateerd waren aan verhoogde urine zoutuitscheiding en urine pH, suggereerden wij dat de verandering in urinezuur optreden doordat exenatide de NHE3 activiteit remt en/of door het vervolgens minder zuur worden van de urine. Echter, langdurige behandeling met de langwerkende GLP-1 receptor agonist liraglutide of de kortwerkende GLP-1 receptor agonist lixisenatide had geen effect op de urine urinezuur uitscheiding of op urinezuurconcentraties in het bloed, hetgeen er op wijst dat het directe effect uitdooft na herhaaldelijke toediening (zogenaamde receptor tachyfylixie) of dat er compensatoire mechanismen in werking treden.

In Hoofdstuk 12, de bijlage, reageren we op een grote studie bij patiënten met type 2 diabetes uitgevoerd door een andere groep onderzoekers, waarin is gekeken naar de gunstige effecten van liraglutide op de nier. Aangezien wij het onduidelijk vonden wat de invloed op de uitkomsten was van de verlaging in bloedsuiker, lichaamsgewicht en bloeddruk met liraglutide, hebben wij de auteurs gevraagd om extra analyses uit te voeren. Als reactie corrigeerden zij hun uitkomsten voor veranderingen in bloedsuiker, lichaamsgewicht, systolische bloeddruk, los van elkaar en gezamenlijk. Dit leverde vergelijkbare resultaten op. Dit suggereert dat liraglutide de nier beschermt onafhankelijk van vermindering in bloedsuiker, lichaamsgewicht en/of bloeddruk, dat doet vermoeden dat er andere mechanismen waarmee het medicijn de nier beschermt, zoals directe remming van ontsteking in het gehele lichaam of specifiek in de nier.

Conclusie

Zowel gepoolde analyses (waarbij meerdere onderzoeken samen worden genomen) en recente grotere onderzoeken van anderen wijzen er op dat GLP-1 receptor agonisten en in mindere mate ook DPP-4 remmers, als aanvulling op standaard behandeling, het risico op albuminurie verlagen, mogelijk deels onafhankelijk van hun bloedsuikerverlagend effect. Liraglutide lijkt ook in milde mate de afname in nierfunctie te verminderen. Er zijn aanwijzingen geweest dat de gunstige effecten van incretine-gebaseerde medicijnen deels door vermindering van glomerulaire hyperfiltratie zou komen. Echter, in onze daarop gerichte studies bij patiënten met type 2 diabetes en normale nierfunctie werd er geen verbetering gezien in renale hemodynamiek na behandeling met een GLP-1 receptor agonist of DPP-4 remmers, hoewel kortwerkende GLP-1 receptor agonisten wel de urine zoutuitscheiding verhogen. Dus, het lijkt het meest waarschijnlijk dat indirecte effecten, zoals gewichtsverlies of bloeddrukverlaging, de voordelen verklaren, terwijl vermindering van nierontsteking ook mogelijk een bijdrage kan leveren, al is dit nu nog lastig te onderzoeken.

Incretine-gebaseerde medicijnen verminderen albuminurie. Hierbij moet men echter opmerken dat deze uitkomst slechts een surrogaat is voor klinisch relevante uitkomsten zoals eindstadium nierfalen of overlijden door nierziekte. Dit contrasteert met SGLT2 remmers, die niet alleen albuminurie, maar ook klinisch relevante uitkomsten verbeteren, zoals eindstadium nierfalen. Het is daarom niet verrassend dat SGLT2 remmers nu onderzocht worden in meerdere studies bij patiënten met diabetische nierziekte, terwijl er geen toegewijde studies zijn die het beschermende effect van incretine-gebaseerde medicijnen op de nier onderzoeken. Hoewel incretine-gebaseerde medicijnen dus van toegevoegde waarde lijken om het wereldwijd voorkomen van nierziekten gerelateerd aan type 2 diabetes te verkleinen, zal er de komende jaren nog onduidelijkheid blijven omtrent de precieze plaats van deze middelen in de behandelstrategie van nierziekte in deze populatie.