

Affrontare gli esiti cardiorenali nella CKD e nel T2D: Quali sono le considerazioni chiave per la pratica quotidiana?

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME e USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*



Conversazione tra:



Dott. Eden Miller
Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, Stati Uniti



Prof. Peter Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen
Herlev, Danimarca

Qual è il legame tra T2D e CKD, e quali sono i fattori patofisiologici alla base della progressione della CKD?

Dott. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, Stati Uniti



L'epidemiologia della CKD/T2D



Il **40 %** dei pazienti con T2D sviluppa CKD¹



Il T2D con CKD può ridurre di **16 anni** l'aspettativa di vita dei pazienti, rispetto a quelli con nessuna delle due malattie²



I pazienti con CKD/T2D sono **2 volte più esposti** al rischio di sviluppare insufficienza cardiaca e **3 volte più propensi** a morire per cause correlate al sistema CV rispetto ai pazienti con solo T2D^{3,4}

Il diabete aggrava la progressione della CKD⁵

	Fase 3a	Fase 3b	Fase 4	Fase 5
Tempo mediano nello stadio CKD (anni)	7,9	5,0	4,2	0,8
	↓ -1,8	↓ -1,4		↓ -0,1
Tempo mediano nello stadio CKD con diabete scarsamente controllato (anni)	6,1	3,6	—	0,7

CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; T2D, diabete di tipo 2.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45; 2. Wen CP, et al. *Kidney Int.* 2017;92:388–96; 3. Birkeland K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607–18;

4. Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–8; 5. Ku E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:693–701.

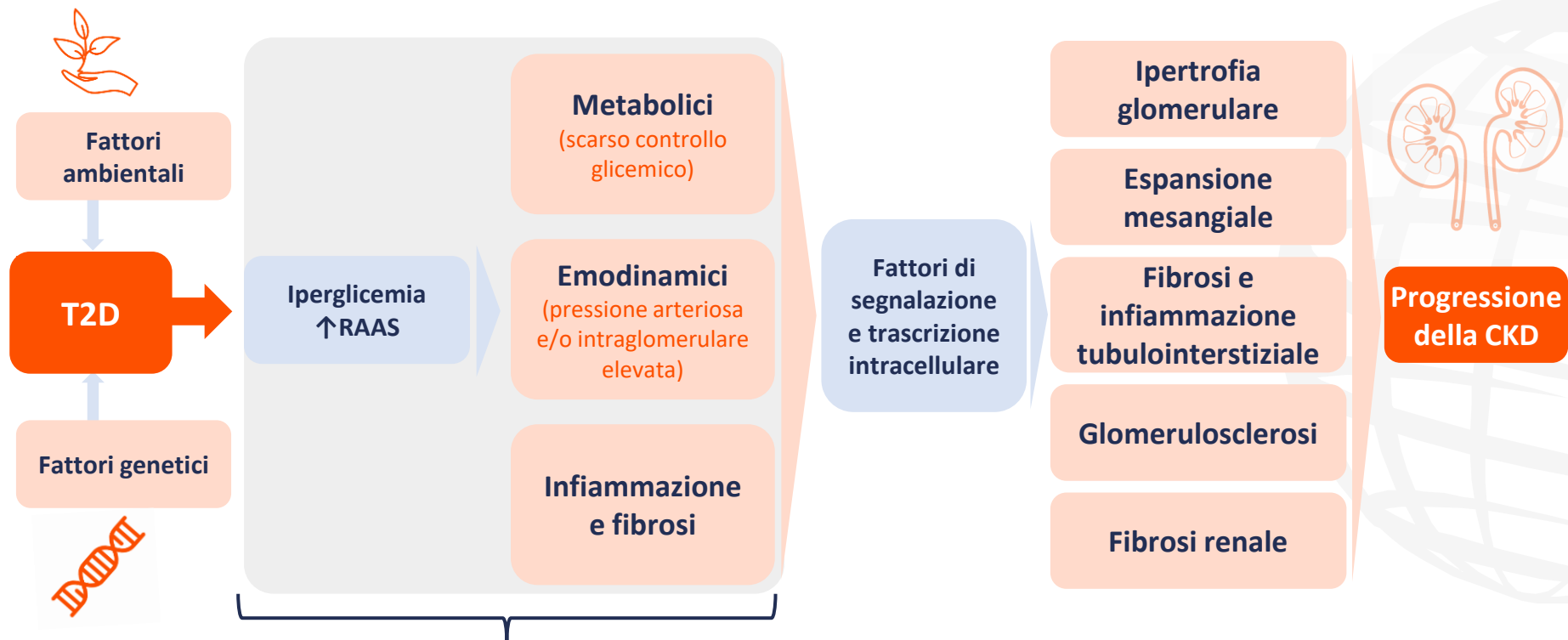
L'associazione tra T2D, CKD e CVD

	Diabete di tipo 2	Nefropatia cronica
Neuropatia autonoma	◆	
Formazione dei prodotti di glicazione avanzati	◆	
Iperglicemia	◆	
Anemia		◆
Alterazioni metaboliche del calcio e del fosfato		◆
Squilibri ormonali		◆
Iperattività RAAS e SNS		◆
Tossine uraemiche		◆
Sovraccarico di volume		◆
Dislipidemia aterogena	◆	◆
Infiammazione cronica	◆	◆
Disfunzione endoteliale	◆	◆
Ipercoagulabilità	◆	◆
Iperensione	◆	◆
Stress ossidativo	◆	◆

Fattori di rischio

Principali meccanismi della CVD

Driver patofisiologici della progressione della CKD nel T2D^{1,2}

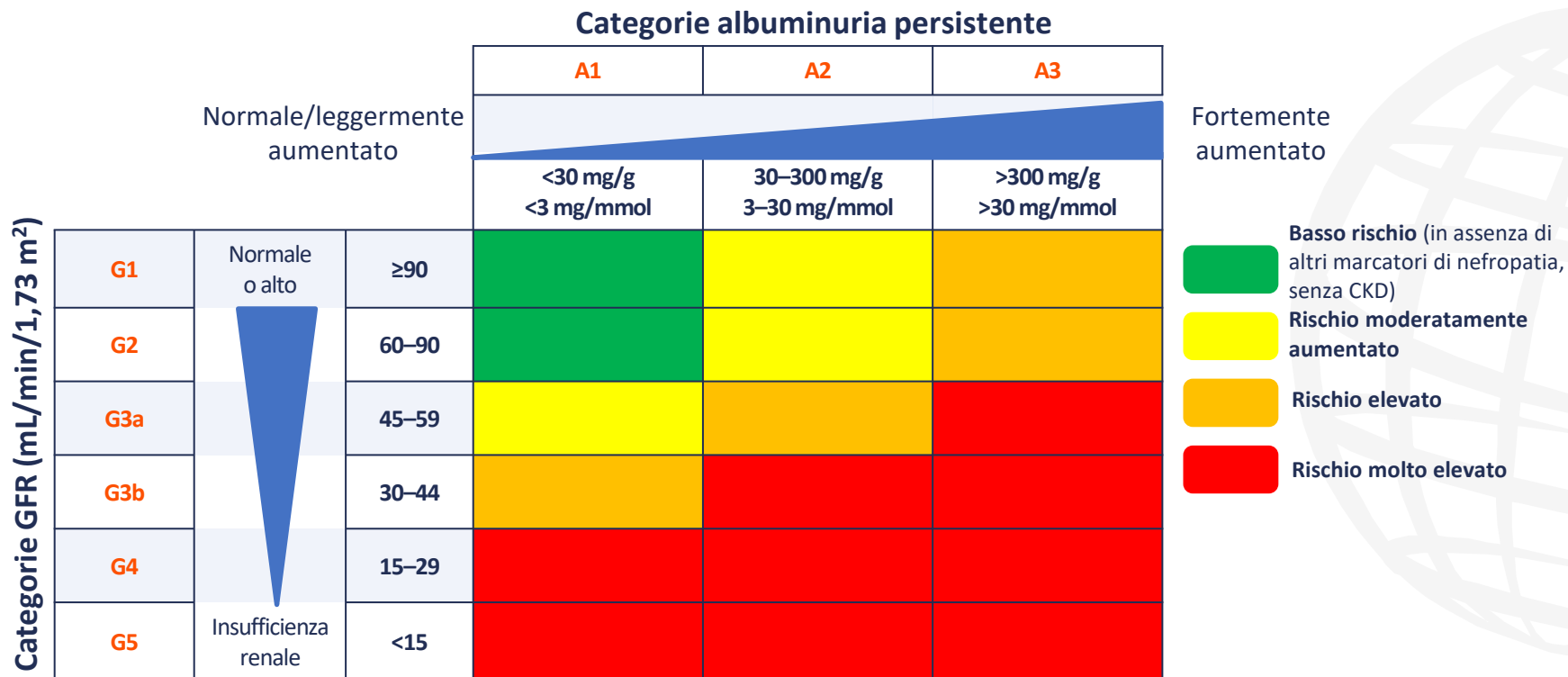


Driver patofisiologici della progressione della CKD

CKD, nefropatia cronica; RAAS, renina-angiotensina-sistema aldosterone; T2D, diabete di tipo 2.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-45; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol.* 2014;592:3997-4012.

Prognosi di CKD in base alle categorie GFR e albuminuria



Quali sono i rischi cardiorenali associati a CKD e T2D e come possono essere affrontati?

Dott. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, Stati Uniti



Esiti cardiorenali nel T2D/CKD^{1,2}

Cardiovascolari

Insufficienza cardiaca

Infarto miocardico

Arteriopatia periferica

Ictus

Morte cardiovascolare

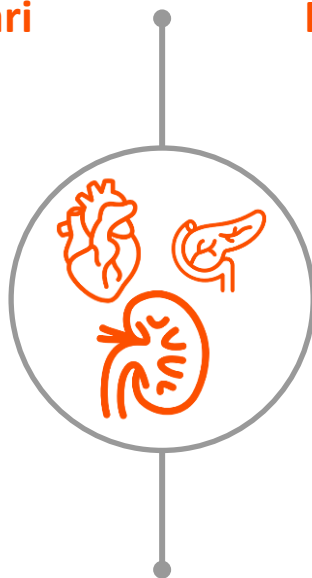
Renali

Albuminuria

ESKD

Terapia renale sostitutiva

Morte renale



Riduzione progressiva GFR

Aumento della mortalità cardiorenale

Terapie approvate con evidenza di riduzione degli esiti cardiorenali nella CKD/T2D (1/2)

SGLT2i

	CANVAS ¹	CREDESCENCE ²	DAPA-CKD ³	DECLARE-TIMI 58 ⁴	EMPA-REG ⁵
Trattamento	Canagliflozin vs PBO	Canagliflozin vs PBO	Dapagliflozin vs PBO	Dapagliflozin vs PBO	Empagliflozin vs PBO
Numero di partecipanti	10.142	4.401	4.304 [§]	17.160	7.020
Osservazione mediana tempo (anni)	3,6*	2,6	2,4	4,2	3,1
criteri eGFR (mL/min/1,73 m²)	≥30	30–90	25–75	CrCl ≥60 mL/min Il 45% dei pz aveva eGFR 60–90	≥30
Principali esiti cardiovascolari compositi	↓ Rischio di MACE[†] (HR 0,86, p=0,02 [†])	↓ Rischio di morte CV o HHF (HR 0,69, p<0,001)	↓ Rischio di morte CV o HHF (HR 0,71, p=0,009)	Rischio di MACE variazione NS (HR 0,93, p=0,17 [†]) ↓ Rischio di HHF o morte CV (HR 0,83, p=0,005 [†])	↓ Rischio di MACE[†] (HR 0,86, p=0,04 [†])
Principali esiti renali compositi	↓ Rischio di riduzione costante del 40% di eGFR, RRT o morte renale (HR 0,60, 95% CI 0,47–0,77)	↓ Rischio di ESKD, raddoppiamento della SCR o morte renale (HR 0,66, p<0,001)	↓ Rischio di riduzione costante ≥ 50% di eGFR, ESKD o morte renale (HR 0,56, p<0,001)	↓ Rischio di riduzione costante ≥ 40% di eGFR, nuova ESKD o morte renale (HR 0,76, 95% CI 0.67–0,87)	—

* Media; [†] morte CV, IM non fatale o ictus non fatale; [‡] per superiorità; [§] con e senza diabete di tipo 2; ^{||} morte CV, IM o ictus ischemico.

CI, intervallo di confidenza; CKD, nefropatia cronica; CrCl, clearance della creatinina; CV, cardiovascolare; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato;

ESKD, malattia renale allo stadio terminale; HHF, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; HR, rapporto di rischio; IM, infarto miocardico; MACE, evento avverso cardiovascolare Maggiore;

NS, non significativo; PBO, placebo; pz, pazienti; RRT, terapia renale sostitutiva; SCR, siero creatinina; SGLT2i, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2D, diabete di tipo 2.

1. Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57; 2. Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306; 3. Hiddo JL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46; 4. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.*

2019;380:347–57; 5. Zinman B, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.

Terapie approvate con evidenza di riduzione degli esiti cardiorenali nella CKD/T2D (2/2)

SGLT2i

Antagonista del recettore del mineralcorticoide non steroideo

GLP-1 RA

VERTIS CV¹

FIDELITY²

REWIND³

LEADER⁴

SUSTAIN-6⁵

Trattamento	Ertugliflozin vs PBO	Finerenone vs PBO	Dulaglutide vs PBO	Liraglutide vs PBO	Semaglutide SC vs PBO
Numero di partecipanti	8.246	13.026	9.901	9.340	3.297
Osservazione mediana tempo (anni)	3,5*	3,0	5,4	3,8	2,1
criteri eGFR (mL/min/1,73 m ²)	≥30	≥25	≥15	≥30	—
Principali esiti cardiovascolari compositi	↔ Rischio di MACE[†] (HR 0,97, p<0,001 [‡]) ↓ Rischio di morte CV, HHF (HR 0,88, p=0,11 [§])	↓ Rischio di MACE (HR 0,86, p=0,0018)	↓ Rischio di MACE[†] (HR 0,88, p=0,026 [§])	↓ Rischio di MACE[†] (HR 0,87, p=0,01 [§])	↓ Rischio di MACE[†] (HR 0,74, p=0,02 [§])
Principali esiti renali compositi	↓ Rischio di morte renale, RRT o raddoppiamento della SCr (HR 0,81, 95% CI 0,63–1,04)	↓ Rischio di KF, riduzione costante ≥57% dell'eGFR o morte renale (HR 0,77, p=0,0002)	↓ Rischio di nuova macroalbuminuria[¶], riduzione costante ≥ 30% dell'eGFR o dell'RRT (HR 0,85, p=0,0004)	↓ Rischio di nuova macroalbuminuria[¶], raddoppiamento della SCr, eGFR a ≤45, RRT o morte renale (HR 0,78, p=0,003)	↓ Rischio di macroalbuminuria[¶], raddoppiamento della SCr o RRT (HR 0,64, p=0,005)

* Media; † Morte CV, IM non fatale o ictus non fatale; ‡ per non inferiorità; § per superiorità; || Morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o HHF; ¶ albuminuria gravemente aumentata. CI, intervallo di confidenza; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato; GLP-1 RA, agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile; HHF, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; HR, rapporto di rischio; KF, insufficienza renale; MACE, evento avverso cardiovascolare maggiore; PBO, placebo; RRT, terapia renale sostitutiva; SC, sottocutaneo; SCr, siero creatinina; SGLT2i, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2D, diabete di tipo 2.

1. Cannon CP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35; 2. Agarwal R, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:474–84; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet.* 2019;394:121–30;

4. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22; 5. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.

Punti salienti della EASD e della ESC 2022 (1/2)

CANVAS

- Livelli più elevati di IL-6 sono associati a un maggiore rischio di esiti CV avversi in pazienti con T2D ad alto rischio CV ($p < 0,01$); l'associazione è più forte con eGFR < 60 ¹

CANVAS e CREDENCE

- Canagliflozin ha ridotto il rischio di MACE,* HHF, morte CV e ESKD, indipendentemente dal controllo dei fattori di rischio²
- Canagliflozin dimostra benefici precoci (a 6 mesi di trattamento) ed è stato associato a un rischio ridotto di esiti CV e renali e di mortalità per tutte le cause³

DECLARE-TIMI 58 e DAPA-CKD

- Dapagliflozin ha costantemente ridotto il rischio di HHF/CVD e di eventi renali, indipendentemente dall'eGFR e UACR di riferimento⁴
- Ampie riduzioni del rischio assoluto nei pazienti con eGFR inferiore e UACR più elevato⁴

EMPA-REG

- Empagliflozin ha avuto il 30% in meno di probabilità di peggioramento e >50% in più di probabilità di miglioramento nei gruppi di rischio CKD KDIGO⁵

* Morte per cause CV, IM non fatale, ictus non fatale.

CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia CV; EASD, Associazione Europea per lo Studio del Diabete; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato; ESC, Società Europea di Cardiologia; ESKD, malattia renale allo stadio terminale; HHF, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; IL-6, interleuchina 6; IM, infarto miocardico; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; MACE, evento avverso cardiovascolare maggiore; T2D, diabete di tipo 2; UACR, rapporto albuminuria/creatininuria.

1. Koshino A, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 553; 2. Seufert J, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 551; 3. Ang G, et al. Presentato a: ESC 2022, Barcellona. 26–29 agosto 2022. Science box 3; 4. Moura F, et al. Presentato a: ESC 2022, Barcellona. 26–29 agosto 2022. Science box 3; 5. Inzucchi SE, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 88.

Punti salienti della EASD e della ESC 2022 (2/2)

FIDELITY

- Effetto di finerenone sugli esiti CV e renali composti non modificati dal rapporto vita:anca¹
- La riduzione del rischio cardiorenale con finerenone è indipendente da HbA_{1c} BL, variabilità dell'HbA_{1c} o durata del diabete²
- Benefici di finerenone sugli esiti CV e renali composti coerenti indipendentemente dall'uso della GLP-1 RA secondo il valore BL, con maggiori effetti sulla riduzione dell'UACR con l'uso del GLP-1 RA³
- Nei pazienti con T2D, la CKD è un fattore di rischio CV modificabile, mediato in parte dalla sovrattivazione del recettore mineralocorticoide⁴

REWIND

- Dulaglutide associato a un indice ridotto del 9% di aterosclerosi in pazienti con T2D e CVD/rischio CV elevato⁵

SUSTAIN-6 e PIONEER-6

- Effetto di semaglutide sul MACE* costante su BL HbA_{1c} (p>0,05)⁶
- Semaglutide riduce il rischio MACE* nei sottogruppi eGFR e UACR⁷

VERTIS CV

- Efficacia dell'ertugliflozin nella prevenzione della prima HHF generalmente comparabile in tutto lo spettro della frazione di eiezione pre-studio⁸

* Morte per cause CV, IM non fatale, ictus non fatale.

BL, basale; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia CV; EASD, Associazione Europea per lo Studio del Diabete; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato; ESC, Società Europea di Cardiologia; GLP-1 RA, agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile; HbA_{1c}, emoglobina glicata; HHF, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; IM, infarto miocardico; MACE, evento avverso cardiovascolare maggiore; T2D, diabete di tipo 2; UACR, rapporto albuminuria/creatininuria.

1. Billings LK, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 618; 2. McGill JB, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 620; 3. Caramori ML, et al. Presentato a: EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 593; 4. Agarwal R, et al. Presentato a: ESC 2022, Barcellona. 26–29 agosto 2022. Station 4; 5. Ferrannini G, et al. Presentato a: ESC 2022, Barcellona. 26–29 agosto 2022. Station 4; 6. Mellbin LG, et al. Presentato a EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 594; 7. Rossing P, et al. Presentato a EASD, Stoccolma. 19–23 settembre 2022. Abstr. 45; 8. Pandey A, et al. Presentato a: ESC 2022, Barcellona. 26–29 agosto 2022. Science box 2.

**In che modo le più recenti linee guida cliniche
per il trattamento dei pazienti con CKD e T2D possono
essere applicate nella pratica quotidiana?**

Dott. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, Stati Uniti



Linee guida cliniche più recenti per la gestione della CKD e del T2D

ADA 2022¹

ESC/EASD 2019²

KDIGO 2020³

Quando effettuare screening per CKD

Screening annuale dei pazienti con T2D

Screening annuale dei pazienti con T2D

Screening annuale dei pazienti con T2D

Test di screening

eGFR e UACR

eGFR e UACR

eGFR e UACR

Diagnosi

- eGFR* costantemente <60
- UACR ≥30 mg/g in due dei tre campioni entro 3–6 mesi

- eGFR* <60 e/o proteinuria persistente, costantemente per >90 giorni

- Una delle seguenti caratteristiche per >3 mesi:
- eGFR* <60
 - UACR ≥30 mg/g

Inibitore RAAS, più:

Raccomandazione di prima linea

SGLT2i con eGFR* ≥25 e UACR ≥300 mg/g

SGLT2i con eGFR* è da 30 a <90

Metformina e uno SGLT2i con eGFR* ≥30 (non avviare uno SGLT2i con eGFR* <30)

Altro raccomandazioni

Antagonista del recettore del mineralcorticoide non steroideo in quelli che:

- Non possono utilizzare uno SGLT2i
- A maggiore rischio di eventi CV e progressione della CKD

GLP-1 RA con eGFR* >30

GLP-1 RA in quelli che:

- Non raggiungono target glicemici individualizzati con metformina + SGLT2i
- Non possono utilizzare SGLT2i

* mL/min/1,73 m².

ADA, American Diabetes Association; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; EASD, Associazione Europea per lo Studio del Diabete; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato; ESC, Società Europea di Cardiologia; GLP-1 RA, agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; RAAS, renina-angiotensina-sistema aldosterone; SGLT2i, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2D, diabete di tipo 2; UACR, rapporto albuminuria/creatininuria.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S175–84; 2. Cosentino F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323;

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020;98(Suppl. 4):S1–115.