

Giornata Mondiale Rene 10 marzo 2022



10 MARZO 2022

Salute dei reni per tutti

#worldkidneyday #kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org

Colmare il divario di conoscenze per una migliore cura dei reni.

World Kidney Day
is a joint initiative of



ISN



IFKF-WKA

© World Kidney Day 2006 - 2022



Stimolare la collaborazione con la medicina territoriale per una miglior prevenzione del danno renale e della sua progressione

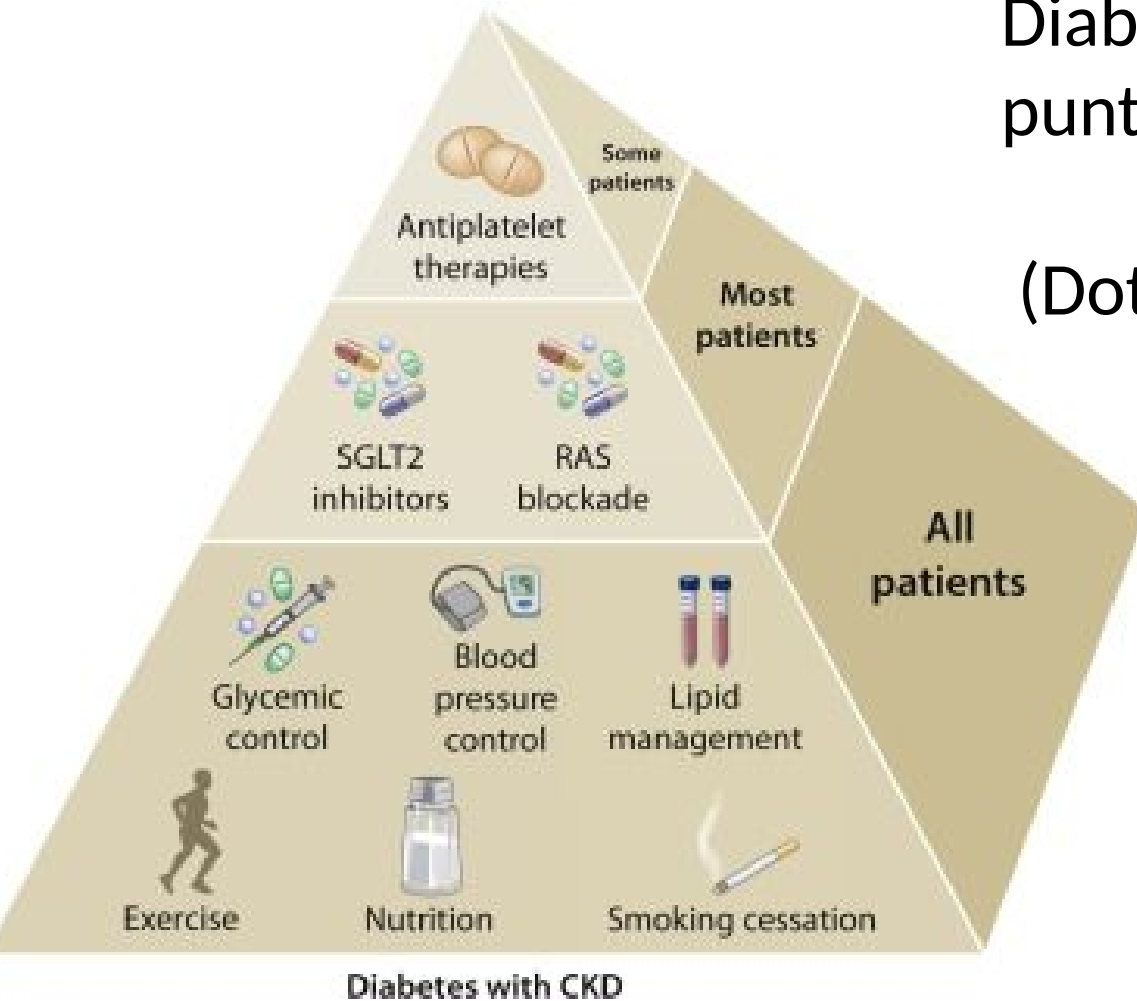


La SIN esprime la vicinanza dei Nefrologi italiani alla popolazione dello Stato Ucraino e in particolare ai pazienti con danno renale seguiti nei Centri di Nefrologia e Dialisi ucraini.

La SIN ha inviato alle autorità competenti italiane (Ministero degli Esteri, dell'Interno e della Salute) la richiesta di autorizzare i Nefrologi italiani a poter offrire l'aiuto necessario ai pazienti e ai colleghi ucraini. LINK alla lettera inviata

emergenza.ucraina@sanita.it





Diabete mellito: prevenzione e nuove terapie: il punto di vista del diabetologo e del nefrologo

(Dott. E. Pergolizzi ; Dott. M. Salomone)

Diabete e Danno Renale
(cronico)

La Diabetic Kidney Disease (DKD) è la maggior causa di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito tipo 2 ed è una delle maggiori cause di ESRD (end-stage renal disease) nel mondo. Il principale marker della DKD è l'albuminuria che si associa a **progressione del danno renale ed ad un incremento degli eventi cardiovascolari.**

I cambi della emodinamica renale, lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'ipossia e un incremento della attività del sistema Renina Angiotensiva-Aldosterone (RAAS) sono tutti coinvolti nella patogenesi della DKD e la fibrosi

**Il 30-35% dei pazienti con diabete 1 o 2 sviluppa
DKD**

Società Italiana di Diabetologia (SID) e Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Documento congiunto su "Storia naturale della malattia renale nel diabete e trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 e ridotta funzione renale"



EUROPA

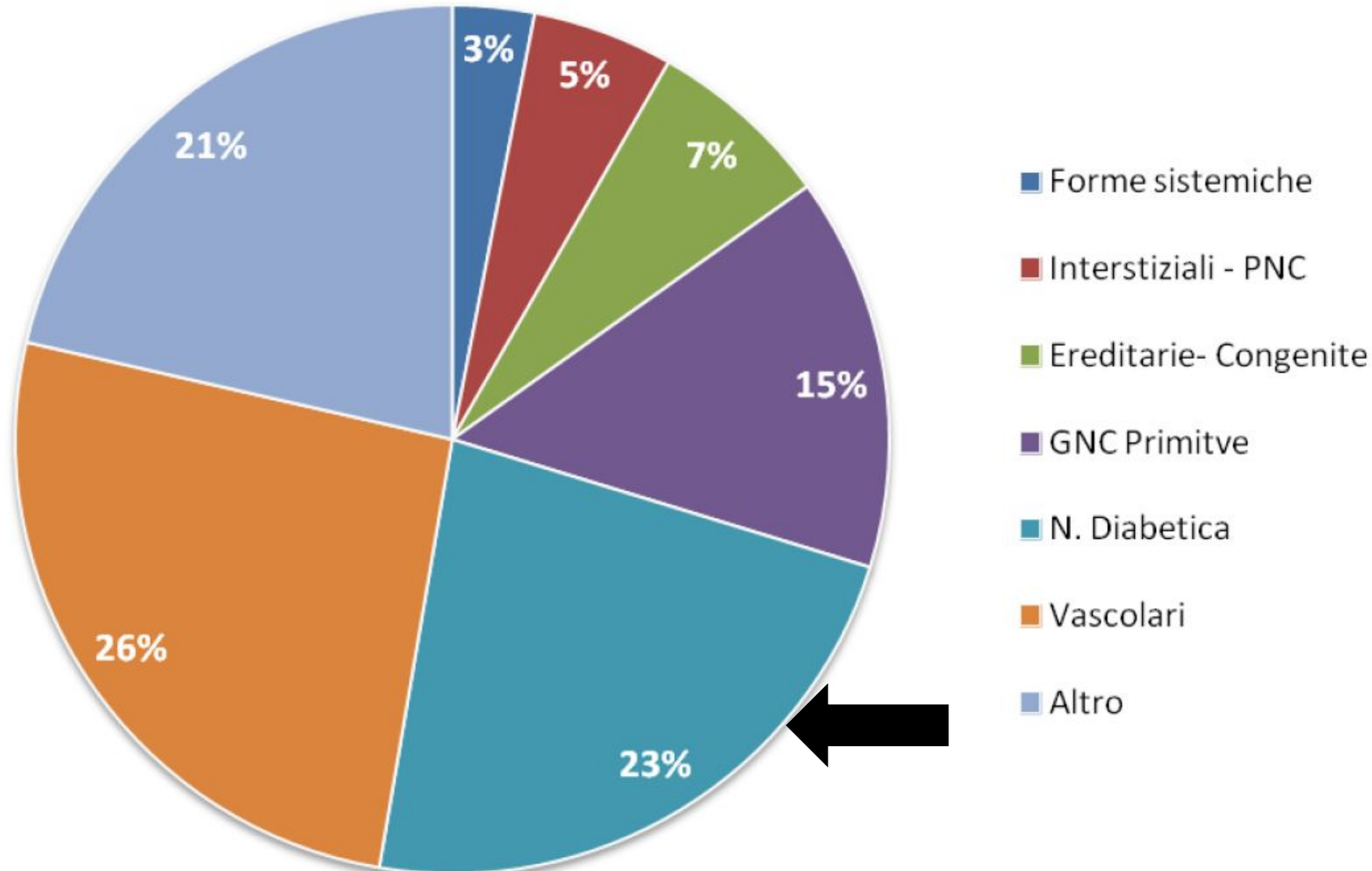
**20 % ESRD sono
diabetici
Nord Europa fino
al 30%**

USA

**35-45 % ESRD
sono diabetici
(60% Diabete
tipo 2)**

La prevalenza della DKD non è diminuita e l'incidenza dell'ESRD si è ridotta solo di poco negli ultimi decenni, a fronte di rilevanti cambiamenti nelle due principali manifestazioni della DKD, l'albuminuria, la cui prevalenza è diminuita (la macroalbuminuria è rimasta stabile) e l'eGFR ridotto la cui prevalenza è aumentata (soprattutto per eGFR<30 ml/min)

Pazienti incidenti in dialisi - 2019 - OMRC Piemonte



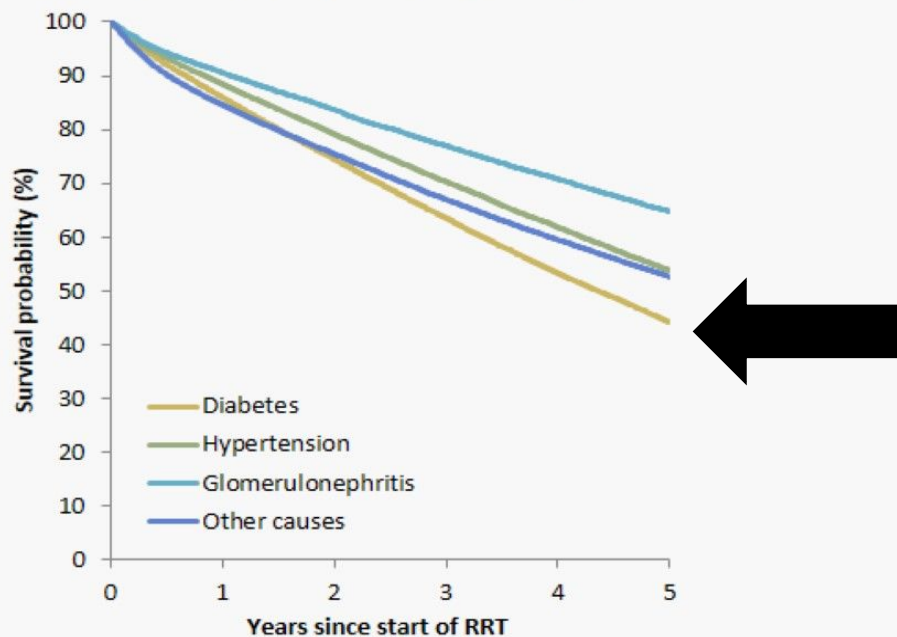
Comorbidity diabetete >30%

Survival probability cohort 2008-2012

by primary renal disease

Adjusted patient survival by primary renal disease Incident RRT patients

from day 1, adjusted for age and gender



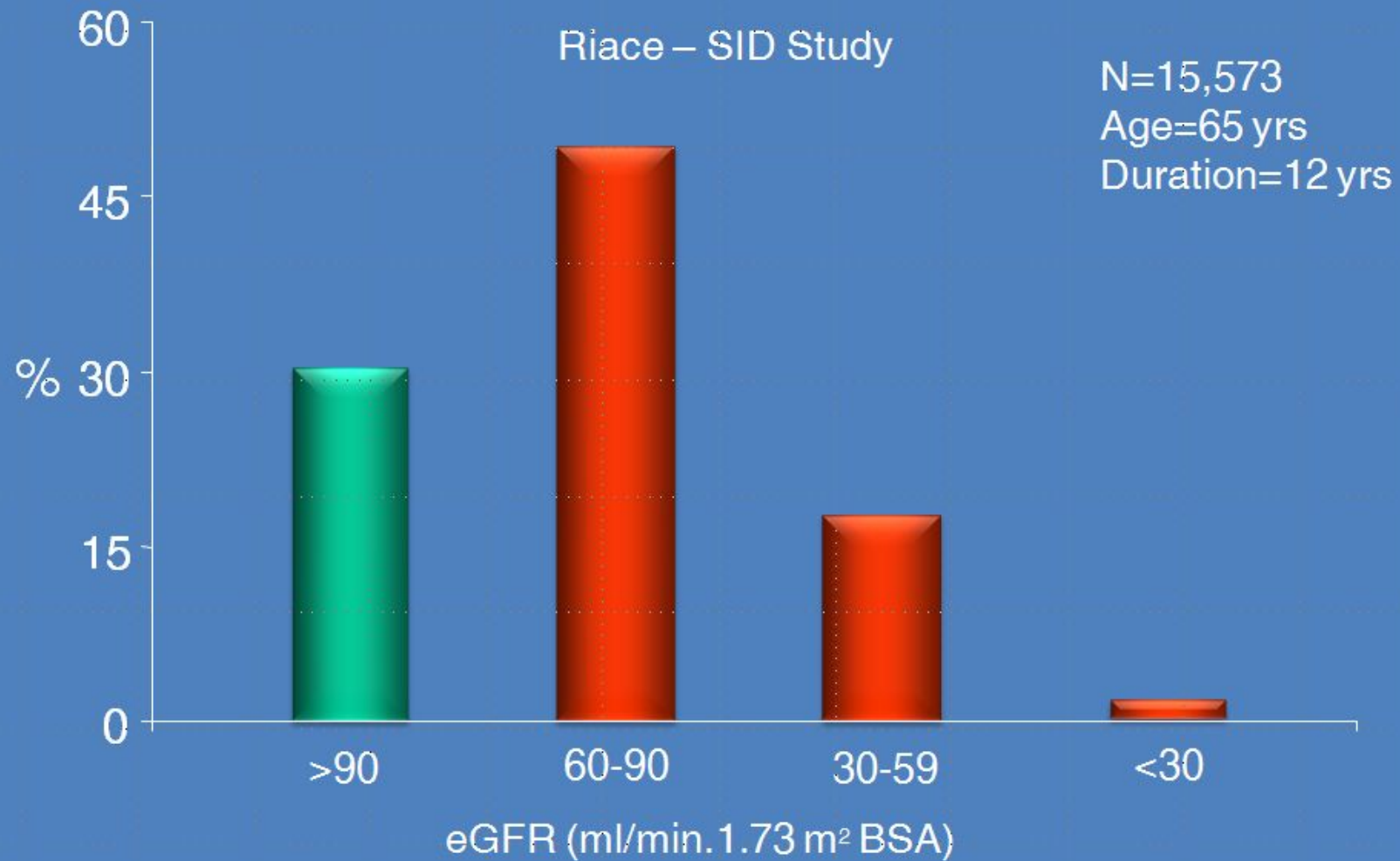
PROMEMORIA

Nei primi anni '80 la mortalità
Era del 50% ad 1 anno

Survival probabilities were adjusted for fixed values for age (67 years), gender (63% men), and the primary renal disease distribution (24% diabetes mellitus, 19% hypertension / renal vascular disease, 11% glomerulonephritis and 46% other primary renal diseases).

Cox regression model was used to calculate survival probabilities.

Renal Function in T2DM



Diabetes and Chronic Kidney Disease in the US population, 2009-2014

Leila R. Zelnick et al. CJASN 2017;12:1984-1990

METHODS

NHANES
2009-2014



N = 15,765



DM status



ACR



eGFR

OUTCOME

Prevalence of CKD by Diabetes Status



Diabetics

N=2,279

Non-diabetics

N=13,396



Any CKD



ACR ≥30



ACR ≥300



eGFR <60



eGFR <30

25%

16%

4.6%

12%

2.4%

5.3%

3%

0.3%

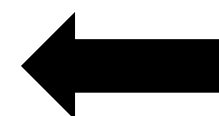
2.5%

0.4%



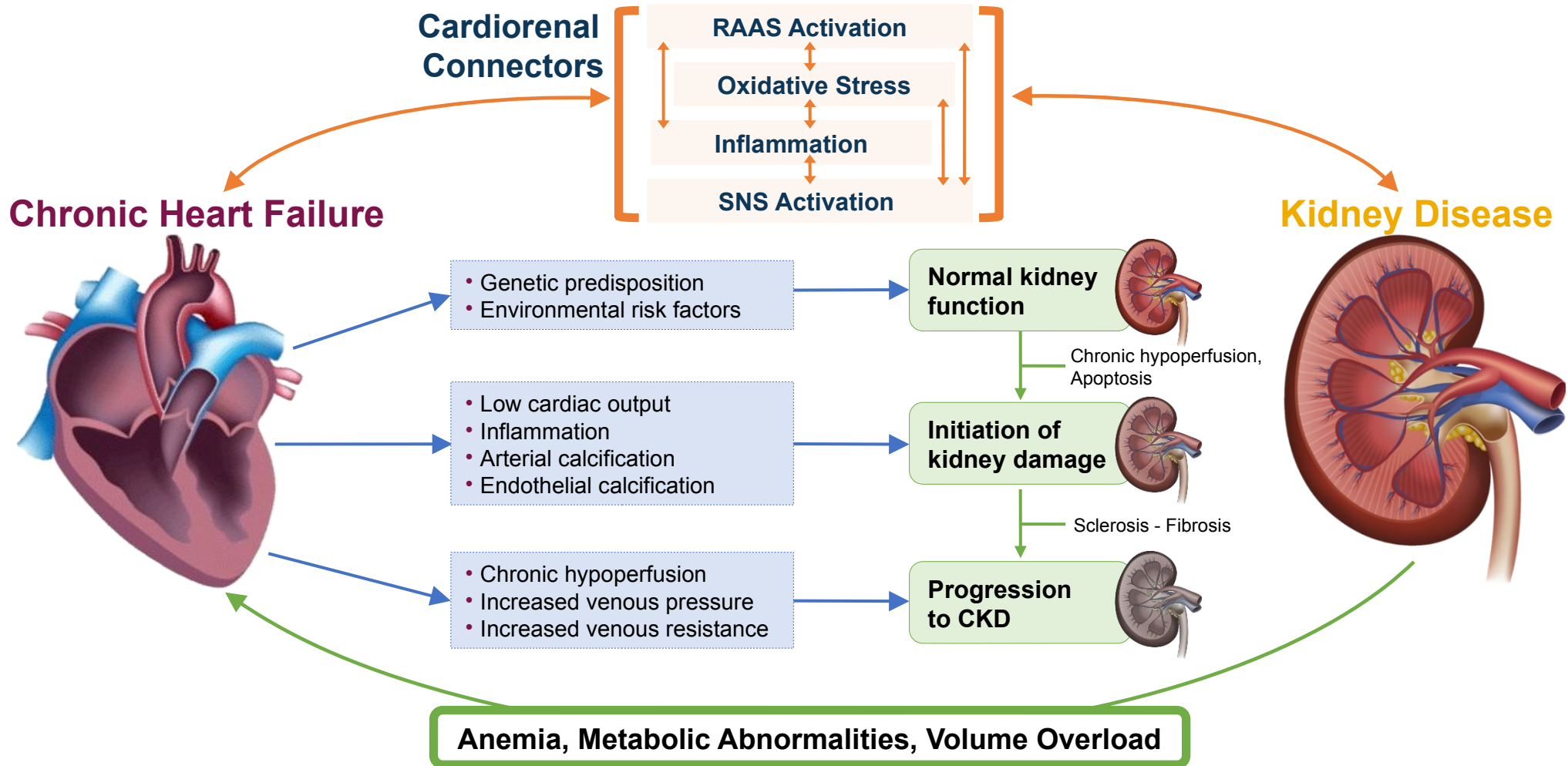
24% (95% CI 19-29%) of CKD among US adults was attributable to diabetes, after adjusting for demographics

CONCLUSION Diabetes is strongly associated with albuminuria and reduced eGFR, independent of demographics and hypertension, and contributes substantially to the burden of CKD in the US.



Esiste una stretta associazione tra fisiopatologia cardiaca e renale

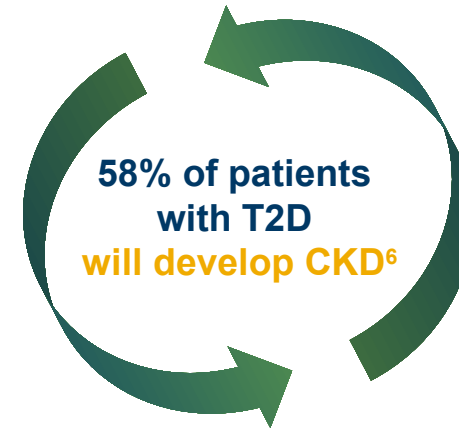
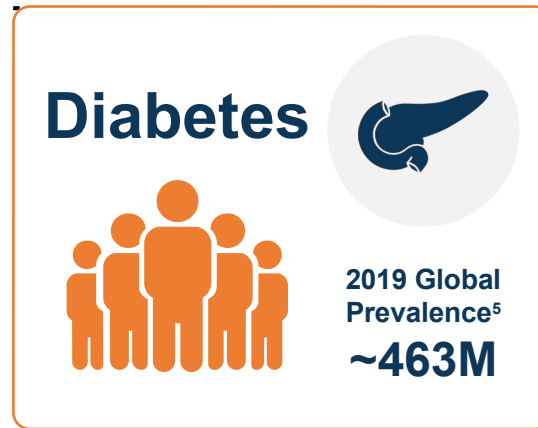
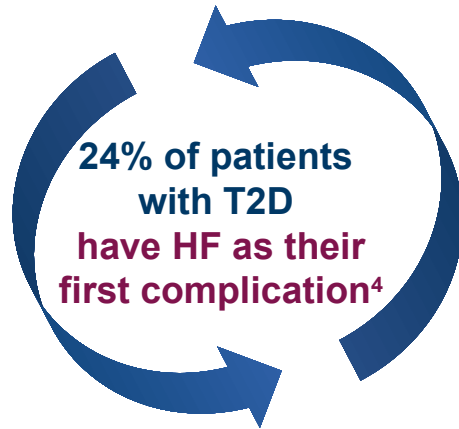
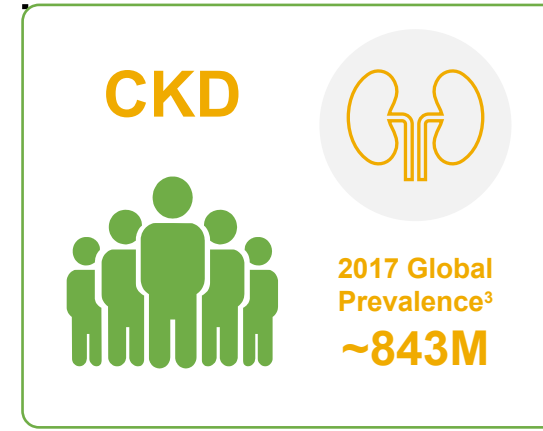
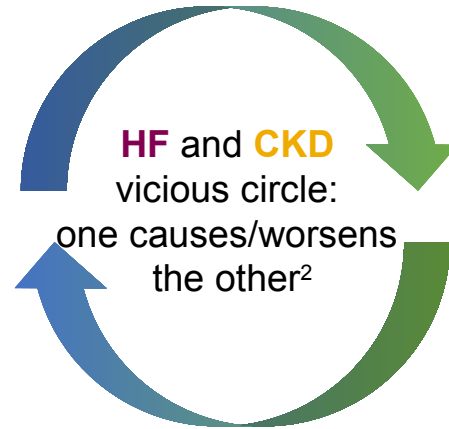
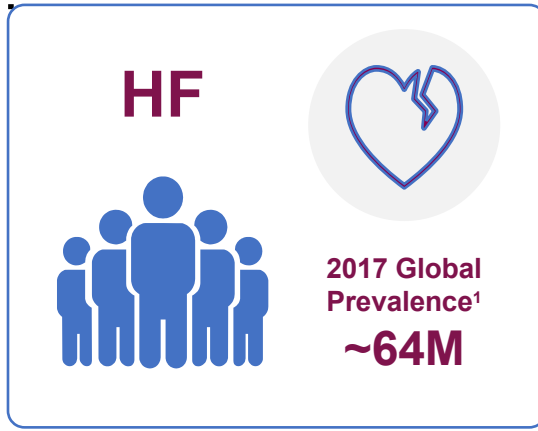
MORTALITA' Cardiovascolare



CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; RAAS = renin-angiotensin aldosterone system; SNS = sympathetic nervous system.

1. Adapted from Raina R et al. *Cardiol Res.* 2020;11:76-88; 2. Adapted from Yogasundaram H et al. *Can J Cardiol.* 2019;35:1208-1219; 3. Damman K et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:853-871; 4. Metra M et al. *Eur Heart J.* 2012;33:2135-2143.

HF, CKD, e T2D spesso coesistono nello stesso paziente



CKD = chronic kidney disease; HF = heart failure; M = million; T2D = type 2 diabetes.

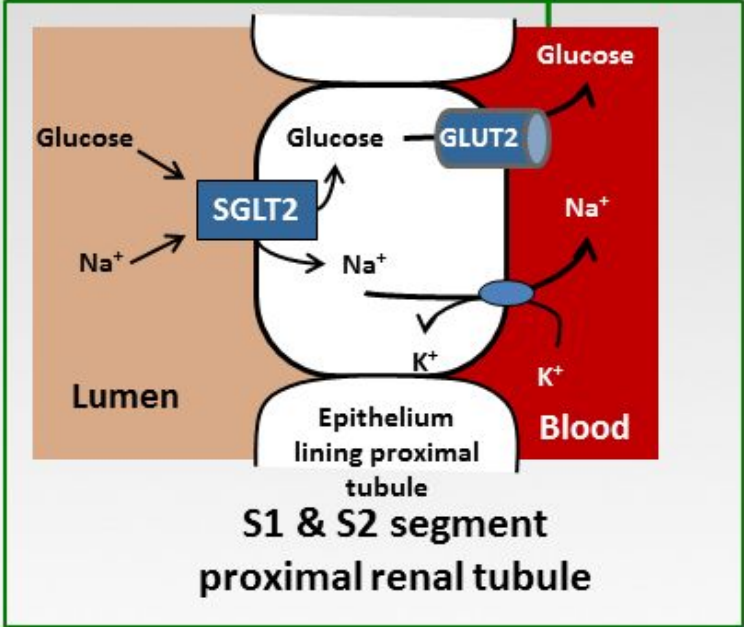
1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2018;392:1789-1858; 2. Ronco C et al. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539; 3. Jager KJ et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1803-1805; 4. Birkeland KI et al. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1607-1618; 5. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. www.diabetesatlas.org. Accessed September 1, 2021; 6. Parving HH et al. *Kidney Int*. 2006;69:2057-2063.

considerazioni

- Nel diabete tipo 2 **indagare sempre fin dall'inizio** la funzione renale utilizzando eGFR (CKD-EPI) e la proteinuria
- Necessario stabilire protocolli di intervento comuni tra MMG - Diabetologi e Nefrologi per trattare al meglio questa popolazione la cui prevalenza è elevata ed in incremento (anche con utilizzo di **strumenti innovativi**telemedicina)
- Diagnosi precoce (**prima è meglio!**) per ridurre le complicanze legate al quadro di CKD
- Controllo del rischio Cardio-Vascolare

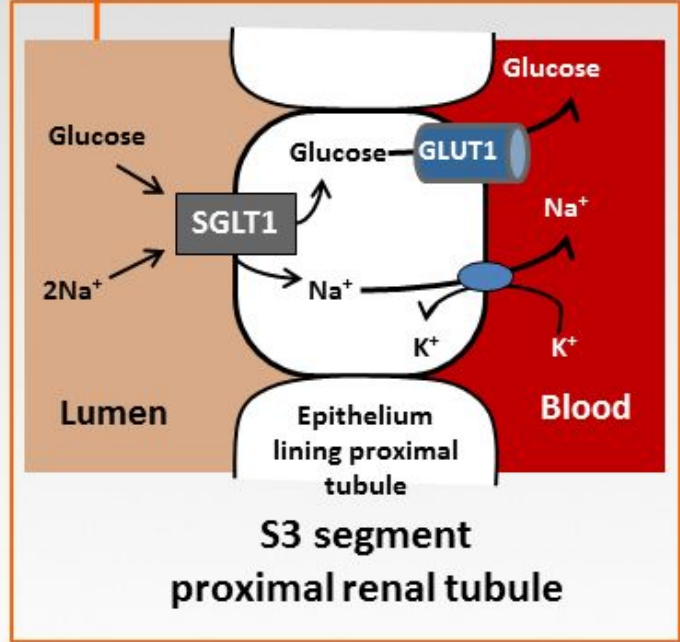
Location of Sodium Glucose Transporters in the Kidney

S1 & S2 segment SGLT2
(> 90% glucose reabsorbed)



Glucose

S3 segment SGLT1
(remaining 10% glucose reabsorbed)



Medscape

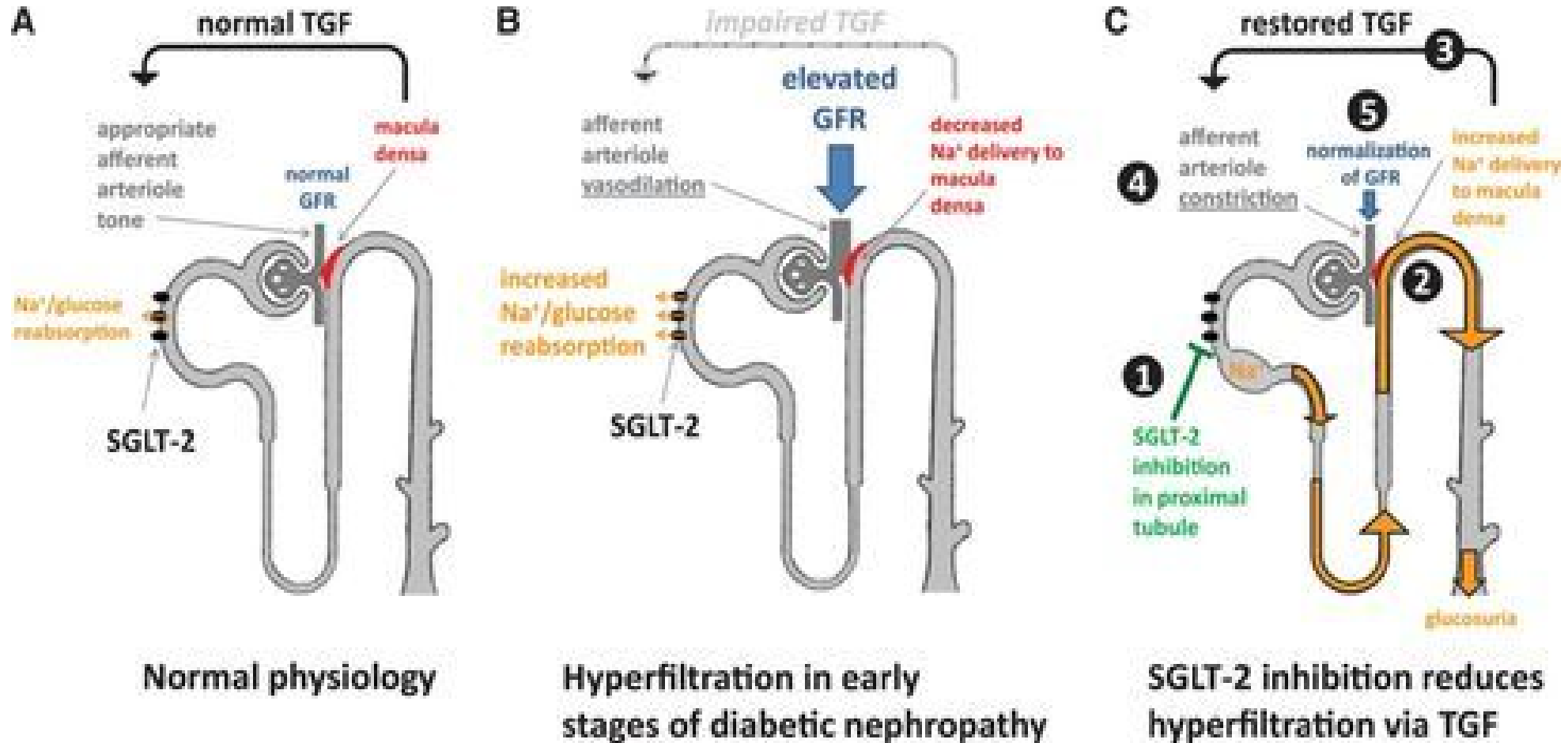
Adapted from Bailey CJ, Day C. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010;10:193-199.

Trattamenti Innovativi
Verso un approccio centrato sulle esigenze e sul vissuto del paziente

Roma 2014
31 gennaio - 1 febbraio

Regularizzazione del feedback tubulo-glomerulare -> riduzione dell'iperfiltrazione

Riduzione dell'ipossia interstiziale



David Z.I. Cherney. Circulation. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, Volume: 129, Issue: 5, Pages: 587-597, DOI: (10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081)

			Primary outcome		Kidney outcomes		
Drug	Trial	Kidney-related eligibility criteria	Primary outcome	Effect on primary outcome	Effect on albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	Effect on GFR loss*	
SGLT-2 inhibitors							
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2	MACE	↓	↓↓	↓↓	
Canagliflozin	CANVAS trials	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2	MACE	↓	↓↓	↓↓	
	CREDENCE	ACR >300 mg/g and eGFR 30–90 ml/min per 1.73 m^2	Progression of CKD [†]	↓↓	↓↓	↓↓	
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	CrCl ≥ 60 ml/min per 1.73 m^2	Dual primary outcomes: MACE and the composite of hospitalization for heart failure or CV death [‡]	↔/↓	↓	↓↓	

DAPA-CKD è stato uno studio fondamentale per la valutazione di Dapagliflozin in oltre 4.000 pazienti con CKD, con e senza T2D^{1,2}



Objective

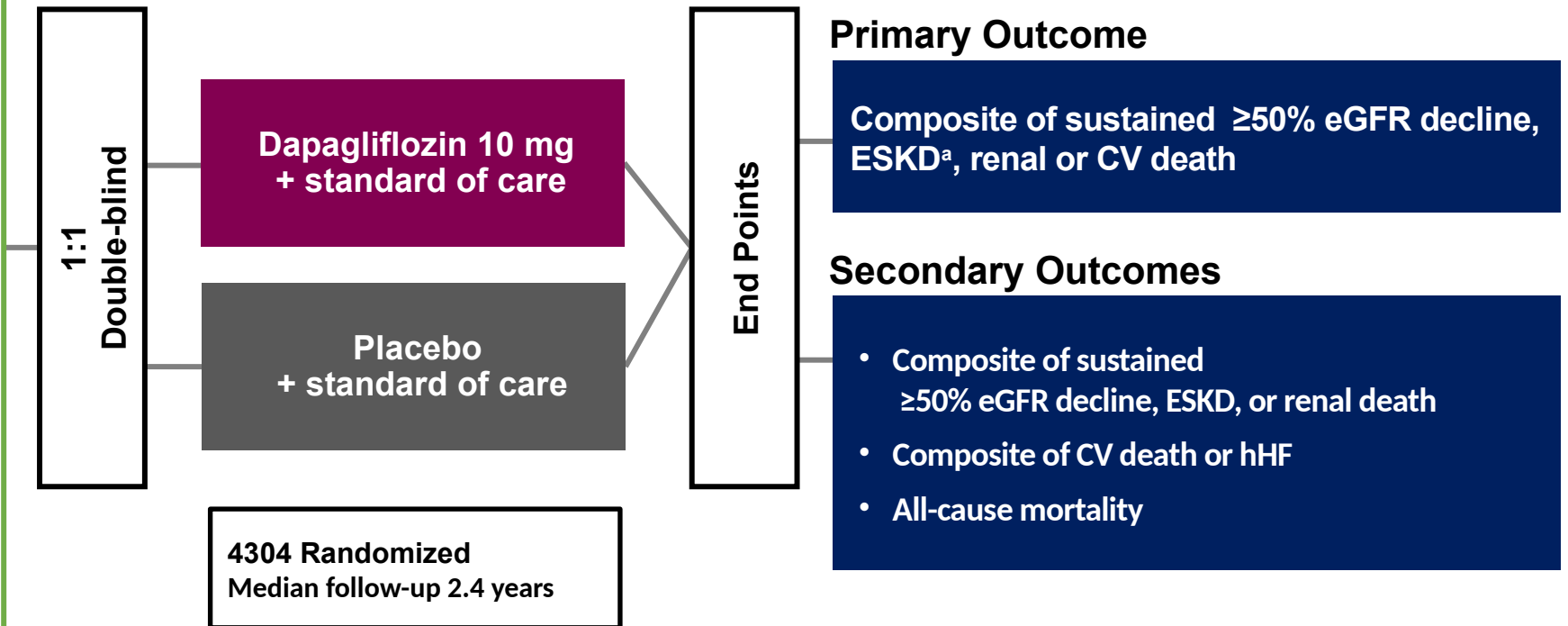
To assess whether treatment with dapagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of renal and CV events in patients with CKD with or without T2D, and who were receiving standard of care including a maximum tolerated dose of an ACEi or ARB

Key Inclusion Criteria

- ≥18 years of age
- eGFR ≥25 to ≤75 mL/min/1.73m²
- UACR ≥200 to ≤5000 mg/g
- Stable max tolerated dose of ACEi/ARB for ≥4 weeks
- With and without T2D

Key Exclusion Criteria

- T1D
- Polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis
- Immunosuppressive therapy ≤6 months prior to enrollment

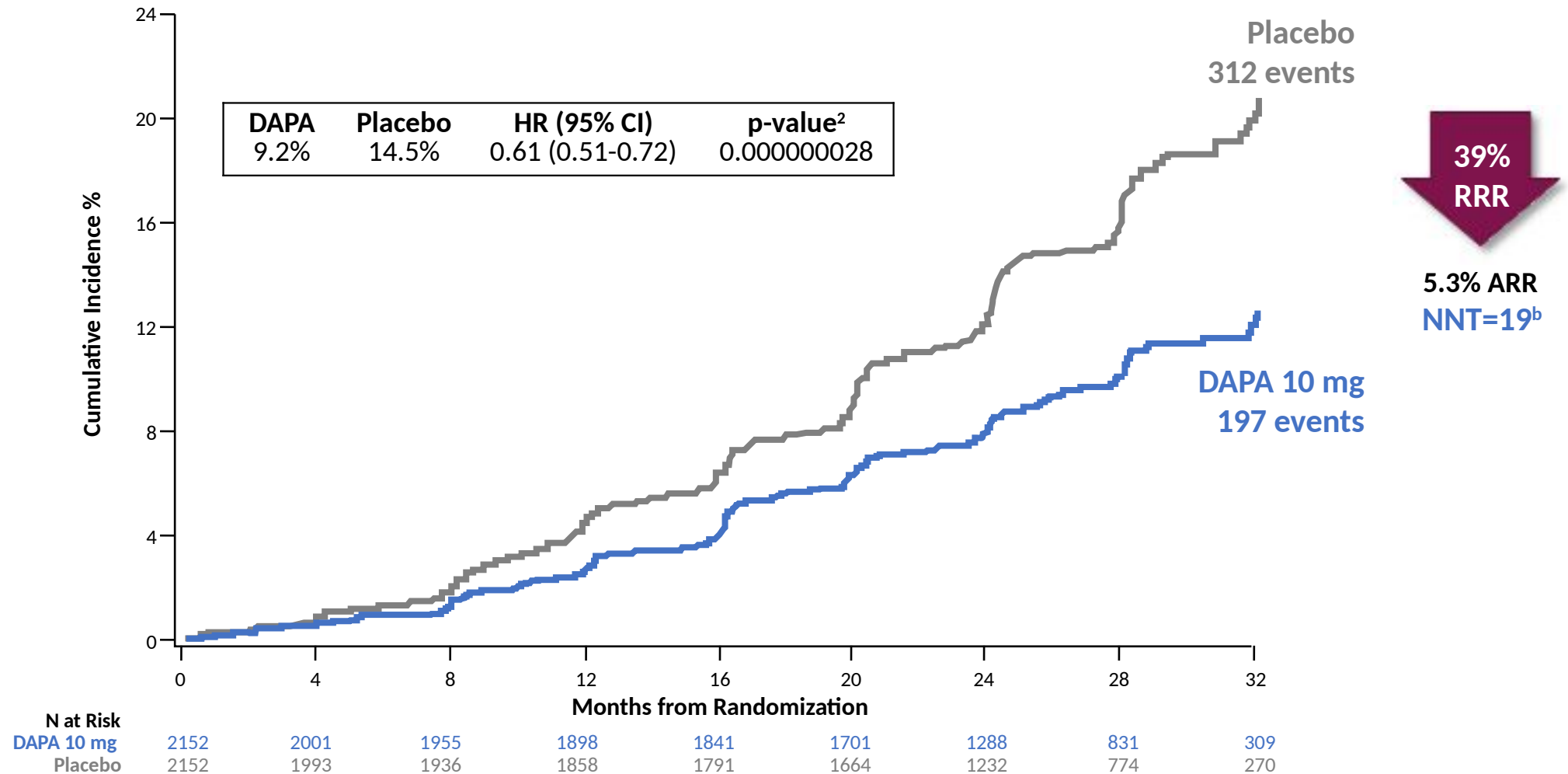


^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for more than 28 days, renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ARB = angiotensin-receptor blocker; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; hHF = hospitalization for heart failure; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.

1. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-282; 2. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-1446.

Endpoint composito primario: declino sostenuto di eGFR $\geq 50\%$, ESKD, morte renale o CV^{a,1}



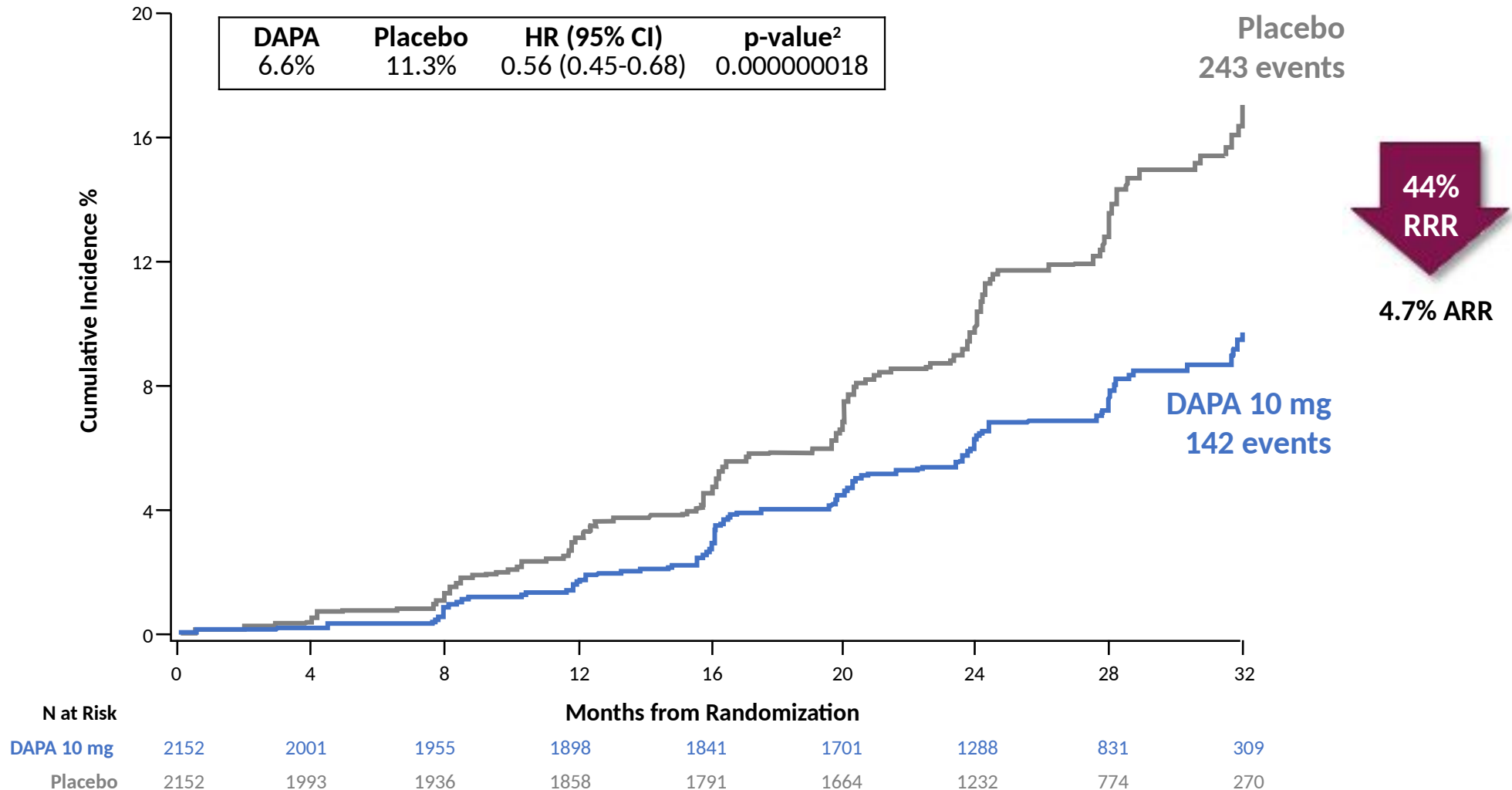
^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.³; ^b95% CI, 15 to 27.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020;

3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

Endpoint secondario composito specifico renale : declino sostenuto di eGFR $\geq 50\%$, ESKD, morte renale a,1



^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.²

ARR = absolute risk reduction; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.

Dapagliflozin nel continuum CARDIO-RENALE-METABOLICO

LA CONSISTENZA DEI DATI

T2D¹



Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Hospitalization for HF

↓ **27% RRR**
HR 0.73 (0.61-0.88)

Hospitalization for HF or CV death

↓ **17% RRR**
HR 0.83 (0.73-0.95)

Composite of $\geq 40\%$ decrease in eGFR to < 60 mL/min/1.73 m², ESRD, or renal death

↓ **47% RRR**
HR 0.53 (0.43-0.66)

All Cause Mortality

↓ **7% RRR**
HR 0.93 (0.82-1.04)

HFrEF²



Dapagliflozin in Patients with HF and Reduced Ejection Fraction

Hospitalization for HF

↓ **30% RRR**
HR 0.70 (0.59-0.83)

CV death

↓ **18% RRR**
HR 0.82 (0.69-0.98)

Composite of $\geq 50\%$ sustained decrease in eGFR, ESRD, or renal death

↓ **29% RRR**
HR 0.71 (0.44-1.16)

All Cause Mortality

↓ **17% RRR**
HR 0.83 (0.71-0.97)

CKD³



Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hospitalization for HF or CV death

↓ **29% RRR**
HR 0.71 (0.55-0.92)

Composite of $\geq 50\%$ sustained decrease in eGFR, ESRD, or renal death

↓ **44% RRR**
HR 0.56 (0.45-0.68)

All Cause Mortality

↓ **31% RRR**
HR 0.69 (0.53-0.88)

CV = cardiovascular; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESRD: end-stage renal disease

1. Wiviott SD et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357; 2. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008; 3. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446

Nota 100

Farmaci in Nota: INIBITORI SGLT2: canagliflozin - dapagliflozin - empagliflozin - ertugliflozin

AGONISTI RECETTORIALI GLP1: dulaglutide - exenatide - exenatide LAR - liraglutide - lixisenatide - semaglutide orale - semaglutide sottocutanea

INIBITORI DPP4: alogliptin - linagliptin - saxagliptin - sitagliptin - vildagliptin

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE: canagliflozin/metformina - dapagliflozin/metformina - empagliflozin/metformina - empagliflozin/linagliptin - ertugliflozin/metformina - saxagliptin/dapagliflozin - degludec/liraglutide - glargine/lixisenatide - alogliptin/metformina - alogliptin/pioglitazone - linagliptin/metformina - saxagliptin/metformina - sitagliptin/metformina - vildagliptin/metformina

1) *Quali novità prescrittive introduce la Nota AIFA 100 per i pazienti che devono iniziare il trattamento con un inibitore del SGLT2, un agonista recettoriale del GLP1 o un inibitore del DPP4?*

Con l'istituzione della Nota 100, la prima prescrizione (avvio del trattamento) di uno dei farmaci in Nota potrà avvenire sia da parte di un medico specialista che opera in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito (come avvenuto finora), sia da parte di qualsiasi altro specialista del SSN (ad esempio, cardiologi e nefrologi che hanno in carico i pazienti per il trattamento delle principali complicanze), sia da parte del medico di medicina generale (MMG).

Criticità Piemonte :
Prescrizione limitata
a : Diabetologi
Internisti
MMG

La SIN ha provveduto
ad inoltrare nota
all'assessorato alla
Sanità Regione
Piemonte

			Primary outcome		Kidney outcomes	
Drug	Trial	Kidney-related eligibility criteria	Primary outcome	Effect on primary outcome	Effect on albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	Effect on GFR loss ^a
GLP-1 receptor agonists						
Lixisenatide	ELIXA	eGFR \geq 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔
Liraglutide	LEADER	eGFR \geq 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↔
Semaglutide ^b	SUSTAIN-6	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↓	↓↓	NA
	PIONEER 6	eGFR \geq 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA
Exenatide	EXSCEL	eGFR \geq 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↔	↔
Albiglutide	HARMONY	eGFR \geq 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↔	NA
Dulaglutide	REWIND	eGFR \geq 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↓
DPP-4 inhibitors						
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	eGFR \geq 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔
Alogliptin	EXAMINE	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↔	NA	NA
Sitagliptin	TECOS	eGFR \geq 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA
Linagliptin	CARMELINA	eGFR \geq 15 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD ^c	↔	↓	↔


FINRENONE - Antialdosteronico

- **Fidelio (Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)– DKD**
- 5734 – diabete tipo 2 albuminuria severa / o albuminuria moderata + retinopatia // VS placebo
- Tutti trattati con massimo dose di ace-inibitore o ARB
- A 2.6 anni -> eGFR diminuzione del 40% o più 16.9 – 20.3 % // non significative diminuzione della mortalità e di ESRD
- **Iperkaliemia** . Moderato > nel Gruppo in Finrenone

FINRENONE - Antialdosteronico

- **Studio analogo FIGARO-DKD** Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.
- 7437 pazienti con DKD / proteinuria meno severa / eGFR tra 25 e 90 ml/min / oalbuminuria severa con eGFR >60 ml/min
- Riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF / riduzione non significativa della rate di ESRD e per tutte le cause di morte
- In a pooled analysis dei due trials, [finerenone](#) abbassa il rischio di ESRD e dell'ospedalizzazione per HF

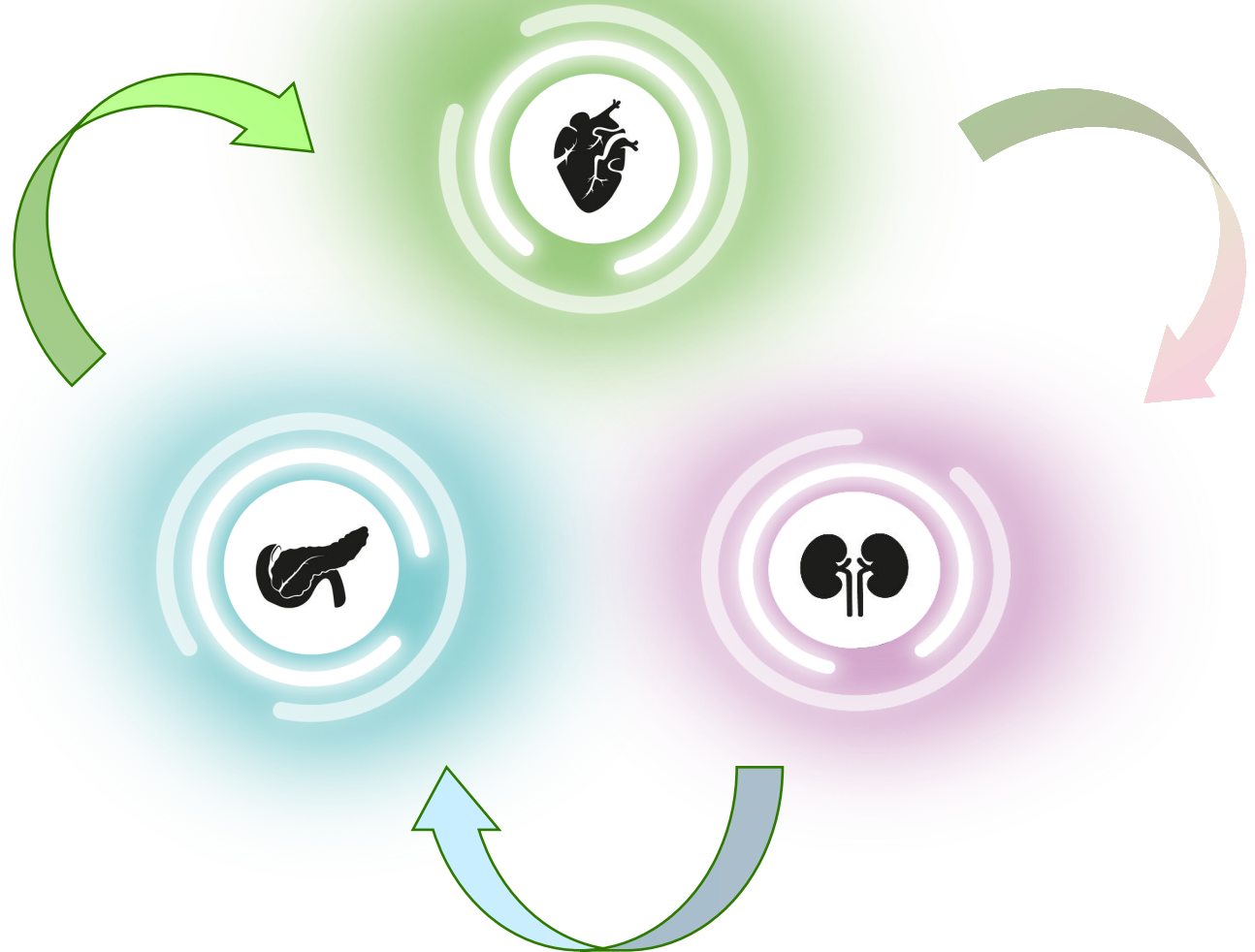
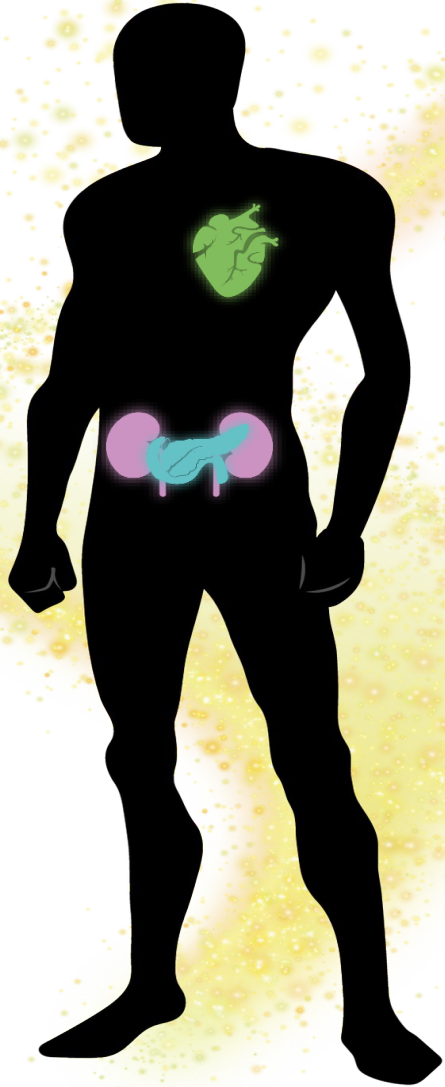
Conclusions

- Finerenone reduced the risk of CKD progression despite ACE-I/ARB treatment
 - Finerenone reduced the risk of MACE
 - Finerenone reduced the UACR
 - Finerenone did not influence arterial blood pressure
 - Finerenone showed a good safety profile
- 

- Time to reconsider **dual RAAS blockade**?
- May we apply the same concept to **non-DKD**?
- Do we need a trial with ACE-I/ARB + **SGLT2-I** + Finerenone?

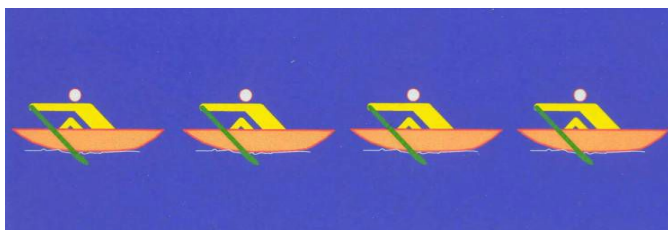
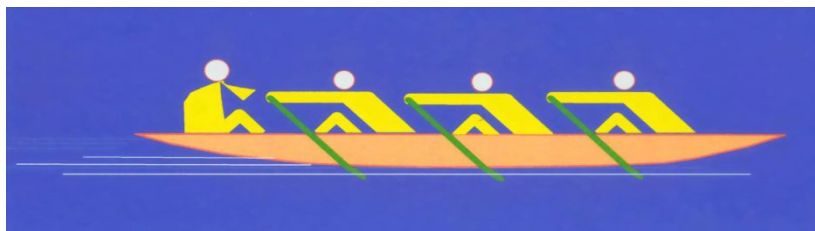
[KDIGO Direct \(constantcontact.com\)](http://constantcontact.com)

Adottiamo un approccio paziente-centrico. È necessario gestire il paziente «nella sua complessità», dal punto di vista glicemico, CV e renale - stimolando la collaborazione tra la medicina del territorio e gli specialisti (diabetologi, nefrologi e cardiologi)



Detto con altre parole remiamo tutti nella stessa direzione

per continuare a lavorare in modo proficuo



***occorre proseguire sulla
strada della
collaborazione,
per pianificare azioni
sinergiche e integrate***

