

Identificazione Pazienti DM2 a rischio, con danno cardiorenale e appropriato utilizzo di SGLT2

Dall'**AUDIT CLINICO** alla **COMPETENZA CERTIFICATA**



Identificazione e gestione dei pazienti ad alto rischio cardio-nefro-metabolico o con danno cardiorenale

Maurizio Ridolfi



DISCLOSURE

In qualità di RELATORE, ai sensi dell'art.76 sul Conflitto di Interessi dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni non ho avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

Dichiaro, inoltre, che i contenuti formativi esposti sono indipendenti da interessi commerciali.

Algoritmo 1998, da ieri...

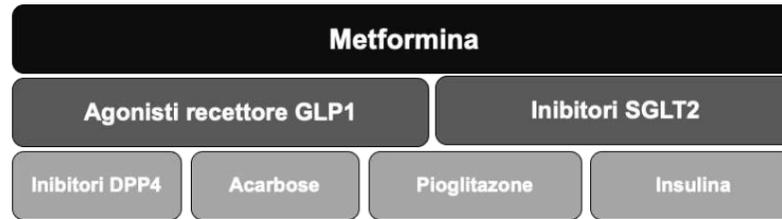


...ad oggi, Algoritmo 2024



5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

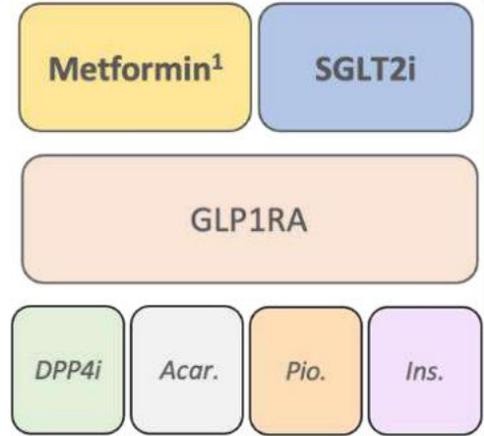
Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco

Nessun evento
cardiovascolare, non
scompenso cardiaco,
eGFR < 60 ml/min



Definitivo
passaggio da un
approccio
«Treat to Target»
ad un approccio
«Treat to Benefit»



FIGURA 1.

L'evoluzione del trattamento del DM2: aggiornamento delle LLGG³.

Affrontare gli effetti sistemici del DMT2 dovrebbe essere un obiettivo principale della gestione dei pazienti



Sebbene il controllo della glicemia sia stato tradizionalmente l'obiettivo principale del trattamento del Diabete, **i pazienti con DMT2 richiedono una strategia di gestione clinica più olistica** per affrontare le sfide cardiovascolari, renali e metaboliche



Le evidenze degli studi sugli esiti cardiovascolari dimostrano che i benefici clinici degli SGLT2 inibitori e dei GLP1-RA hanno portato a **nuove raccomandazioni per la gestione dei pazienti con DMT2**¹⁻⁴



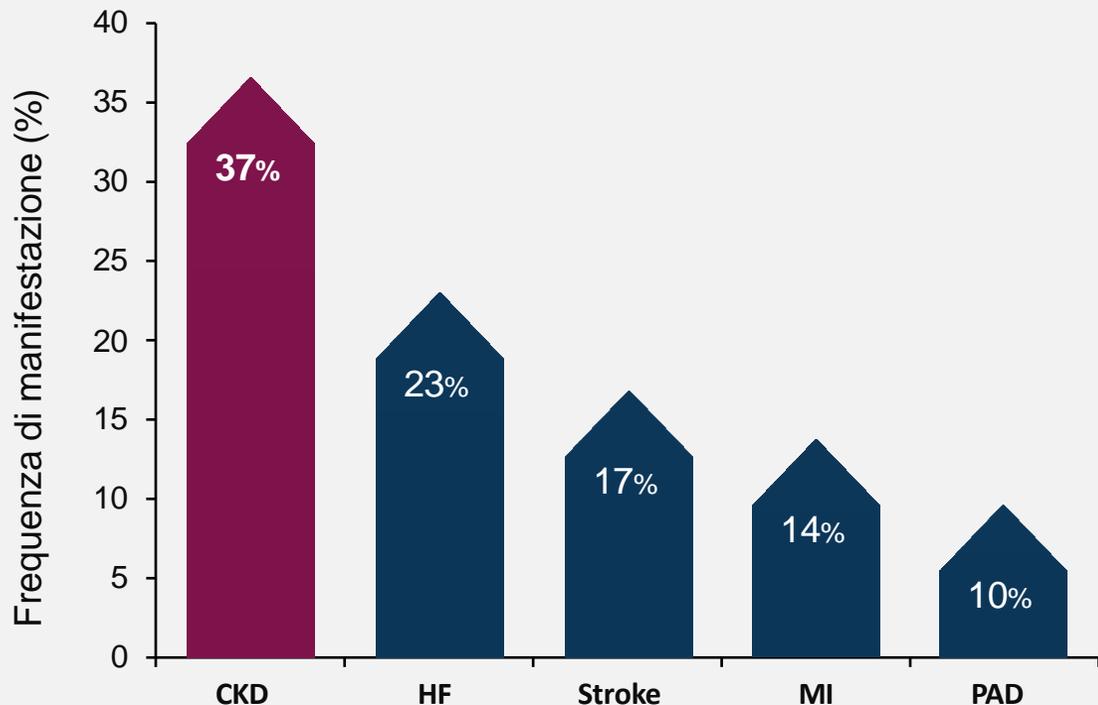
L'assistenza incentrata sul paziente in tutte le discipline dovrebbe essere implementata utilizzando linee guida "evidence based" per migliorare i risultati nei pazienti, la qualità della vita e la sopravvivenza

1. International Diabetes Federation. Clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2018. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> (accessed Apr 2022);

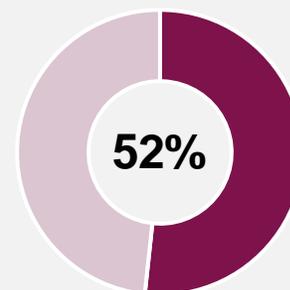
2. American Diabetes Association. Diabetes Care 2022;44:S1; 3. Das SR et al. J Am Coll Cardiol 2020;76:1117; 4. Sarafidis P et al. Nephrol Dial Transplant 2020;35:1825

La CKD è la più comune comorbidità iniziale nei pazienti con DMT2 ma rimane significativamente sottodiagnosticata

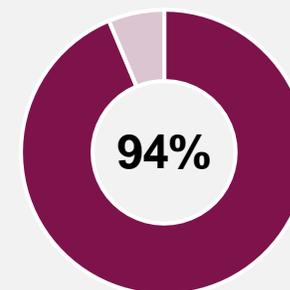
La CKD è più di **1,6 volte** più probabile che si manifesti in pazienti con DMT2 rispetto a quelli con CVD¹



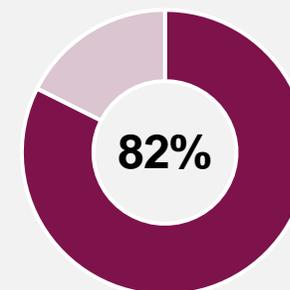
REVEAL CKD



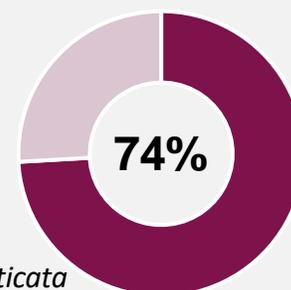
USA, TriNetX²



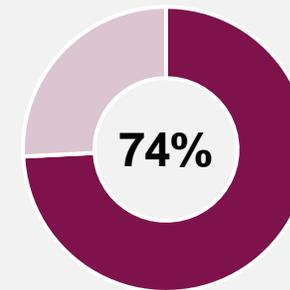
France³



Japan³



Italy⁴



Germany⁵

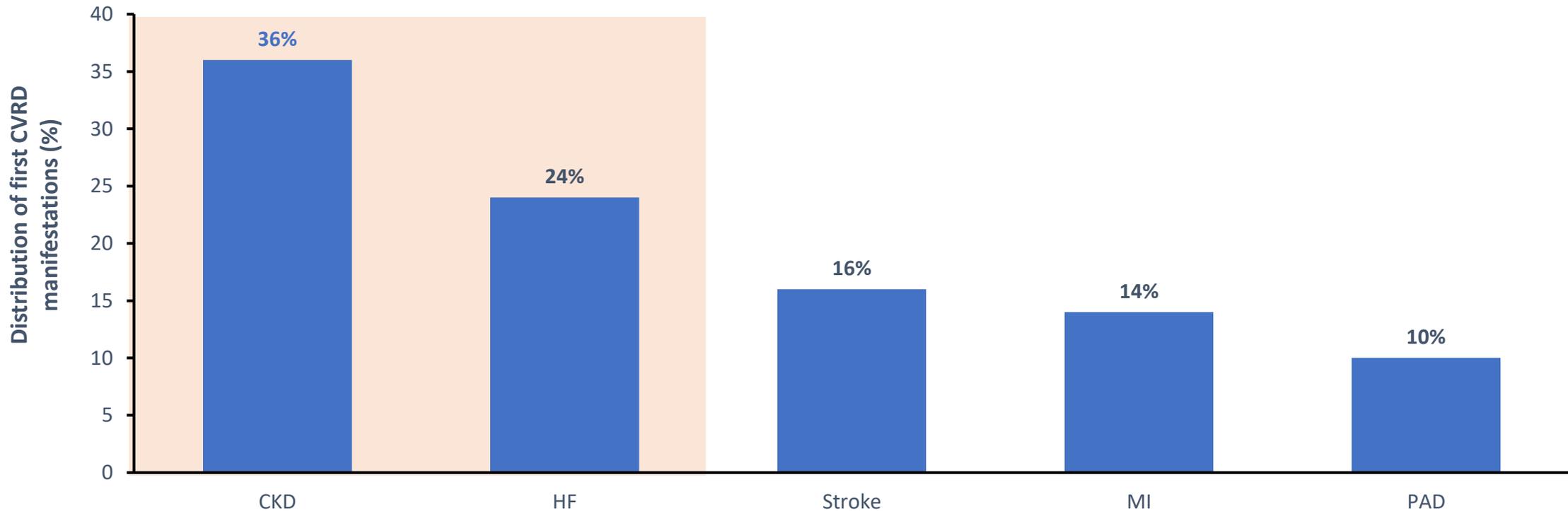
■ Non Diagnosticata
■ Diagnosticata

Fino al **94%** dei pazienti con DMT2 **non è diagnosticato** allo stadio 3 di CKD²⁻⁵

1. Norhammer A et al. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(7):1277-1287; 2. Sultan Scientific Sessions (Virtual Meeting); June 25-29, 2020; Poster 988-P; 3. Virgitti JB et al. Poster presented at: ASN Kidney Week (Virtual Meeting); November 4-7, 2021; Poster PO2337; 4. de Nicola et al. Presented at: ERA Congress; May 19-22, 2022; Paris, France. Presentation MO509; 5. Schneider M et al. Poster presented at: WCN (Virtual Meeting); February 24-27, 2022; Poster WCN22-0472.

CKD e HF sono le più frequenti manifestazioni di patologia cardio-renale nei pazienti con DMT2

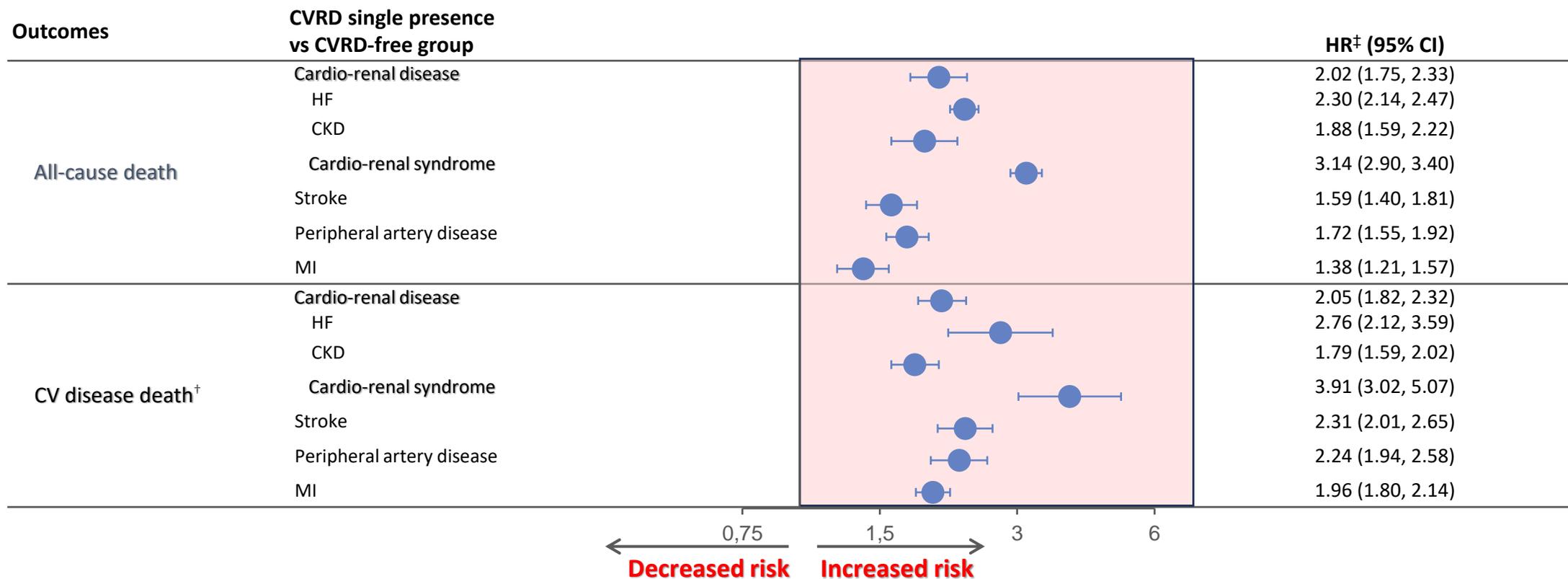
Development of first CVRD* manifestation in people with T2D in a large multinational cohort study (N=772,336); 137,081 out of 772,336 people (18%) developed a first CVRD manifestation†



*CVRD defined as diagnosis of HF (including hypertensive HF), CKD (including diabetic nephropathy, acute kidney failure, unspecified kidney disease, hypertensive kidney failure and dialysis), cardiorenal disease (diagnosis of HF or CKD), stroke (including ischaemic and haemorrhagic stroke), MI and PAD; †All of the people enrolled had no record of CV or kidney disease at study entry and were followed-up for a mean duration of 4.5 years, during which 137,081 people developed a first CVRD manifestation ($137,081/772,336 \times 100 = 18\%$)
CVRD, cardiovascular or renal disease; PAD, peripheral artery disease

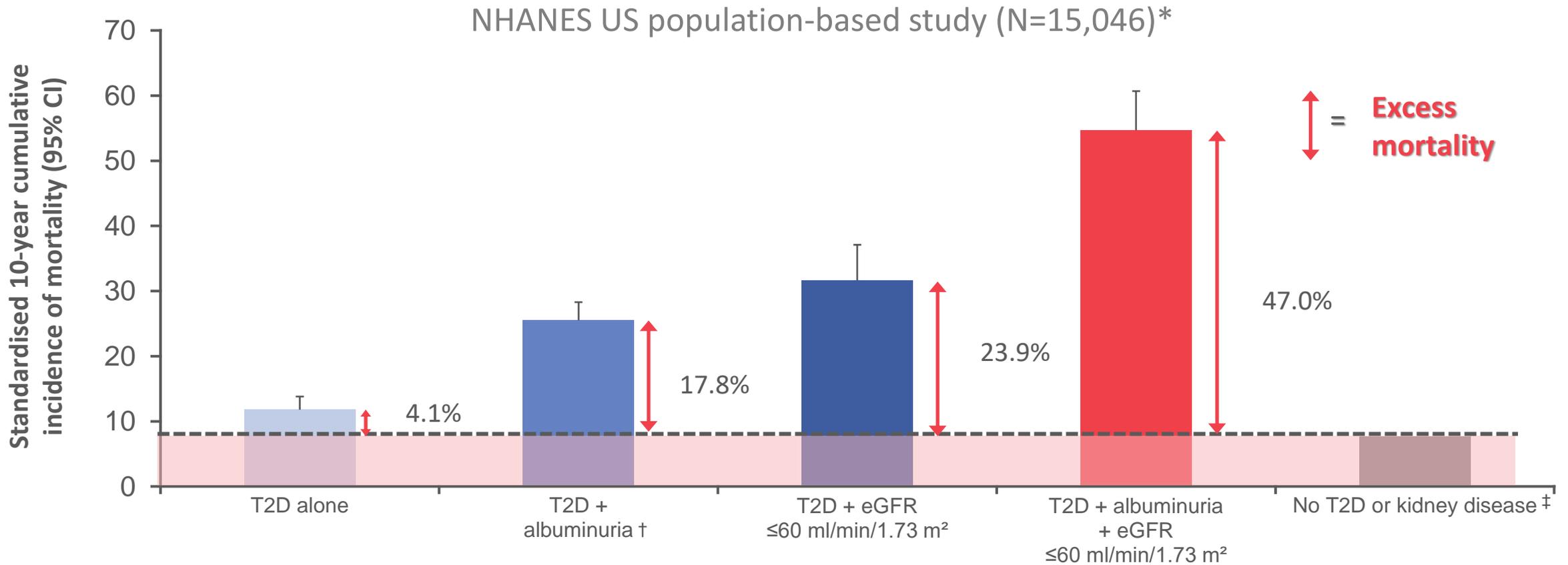
La presenza di Malattia Cardio-Renale è associata ad aumentato rischio di mortalità nei pazienti con DMT2

Pooled death risks associated with presence of CV or kidney disease compared with a CVRD-free group of people with T2D (N=772,336); 137,081 out of 772,336 people (18%) developed a first CVRD manifestation*



*Cardio-renal disease defined as HF or CKD. Cardio-renal syndrome defined as the presence of both HF and CKD. *Multinational cohort study. All people had no record of CV or kidney disease at study entry and were followed up for a mean duration of 4.5 years, during which 137,081 people developed a first CVRD manifestation (137,081/772,336 × 100 = 18%); †Adjusted for age and sex; ‡CV disease death was not obtainable in Germany, Japan and the Netherlands. CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVRD, cardiovascular or renal disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes.*

La coesistenza di DMT2 e Malattia Renale è associata ad aumentata mortalità

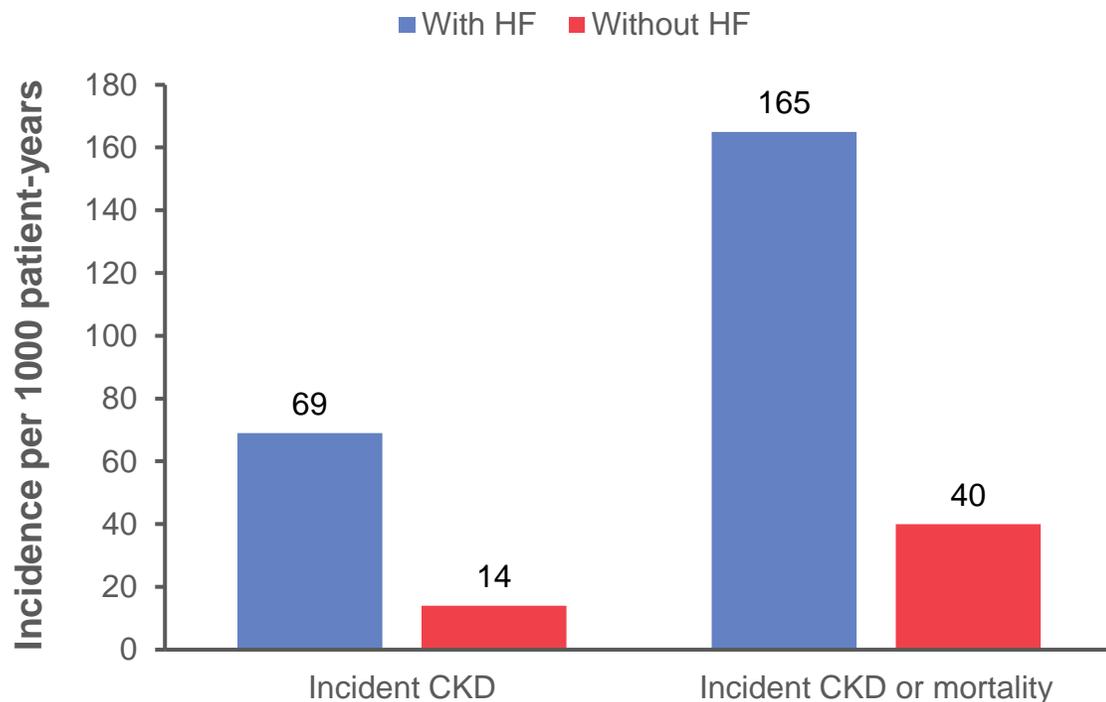


Percentages indicate absolute excess mortality above the reference group (individuals with no T2D or kidney disease). *Adults aged ≥ 20 years with diabetes participating in NHANES from 1988 to 2014; †Albuminuria defined as urinary albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g; ‡Kidney disease defined as albuminuria (urinary albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g), impaired GFR (eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m²) or both.

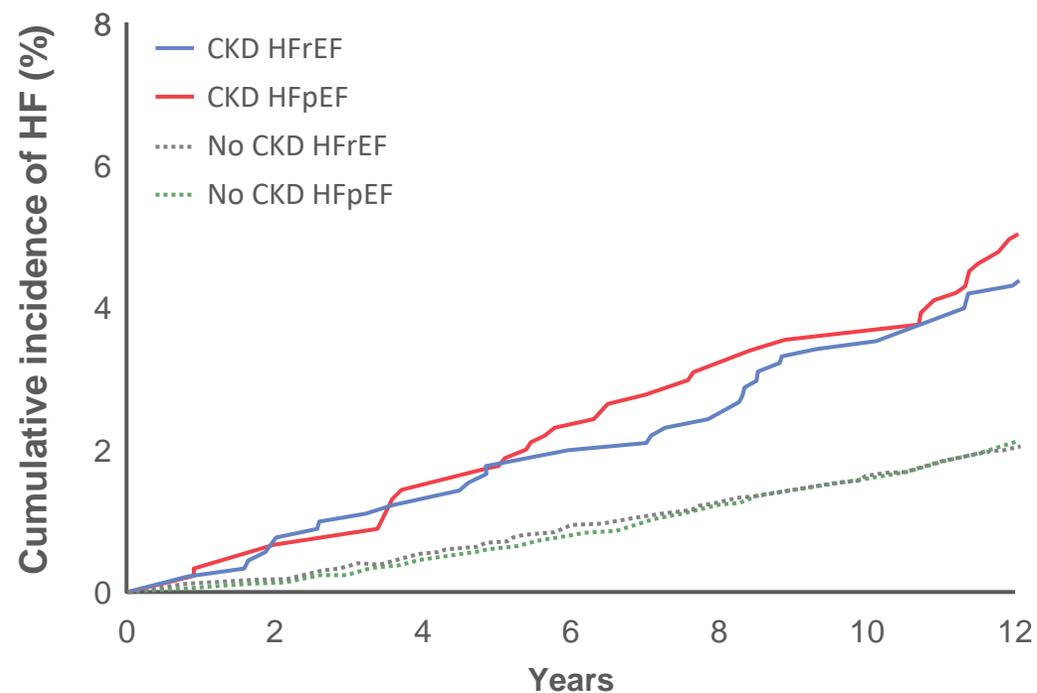
NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

HF e declino della funzione renale sono complicanze interconnesse, l'una spesso associata al peggioramento dell'altra^{1,2}

HF è associato ad un rischio significativamente più elevato di CKD* e di CKD incidente o di mortalità¹



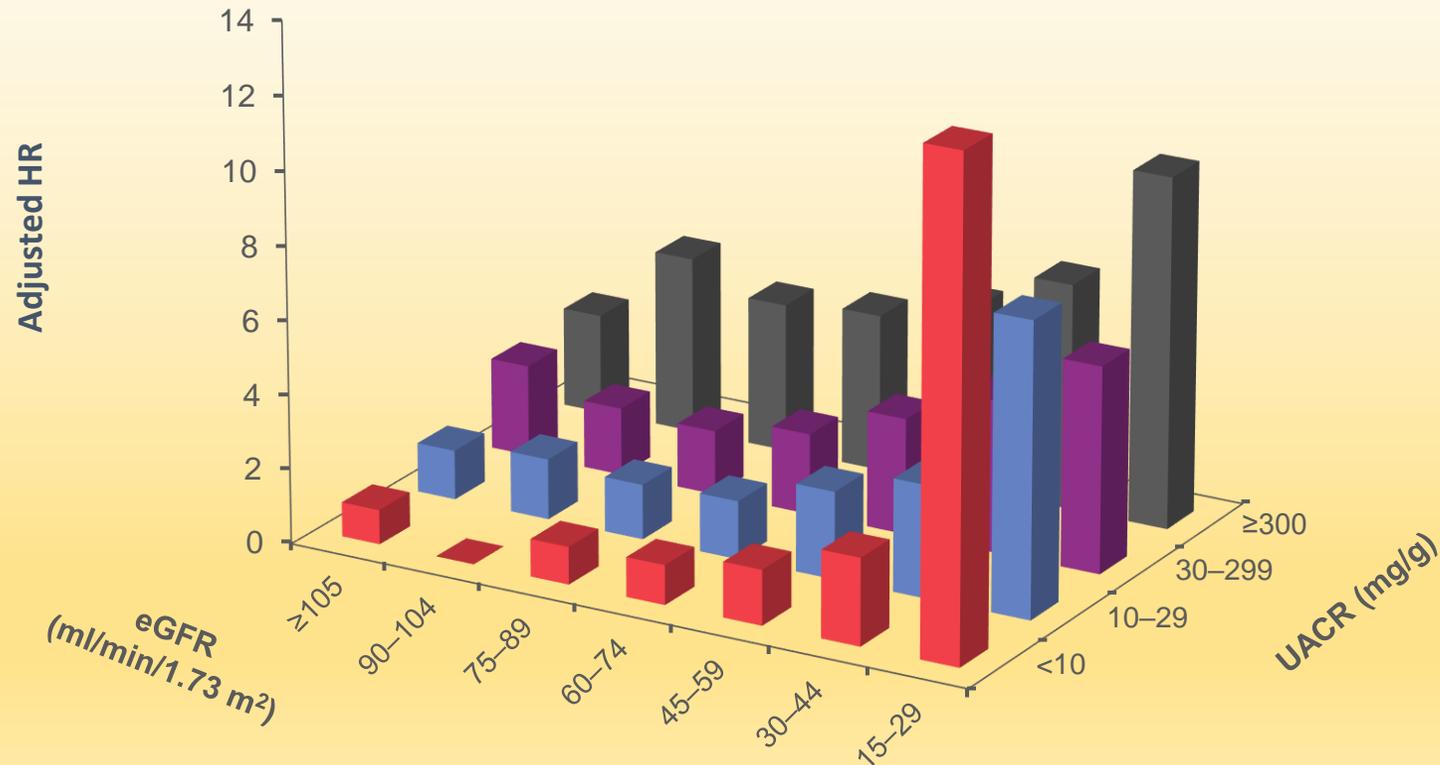
I tassi di incidenza di HF sono più elevati nei pazienti con CKD rispetto a quelli senza²



*Incident CKD was defined as two eGFR values of <60 ml/min/1.73 m² occurring ≥3 months apart and a decrease from baseline eGFR of at least 25%
HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction

Il peggioramento della CKD contribuisce ad aumentare il rischio di mortalità

Rischio di morte CV in meta-analisi su dati da 21 coorti di popolazione generale



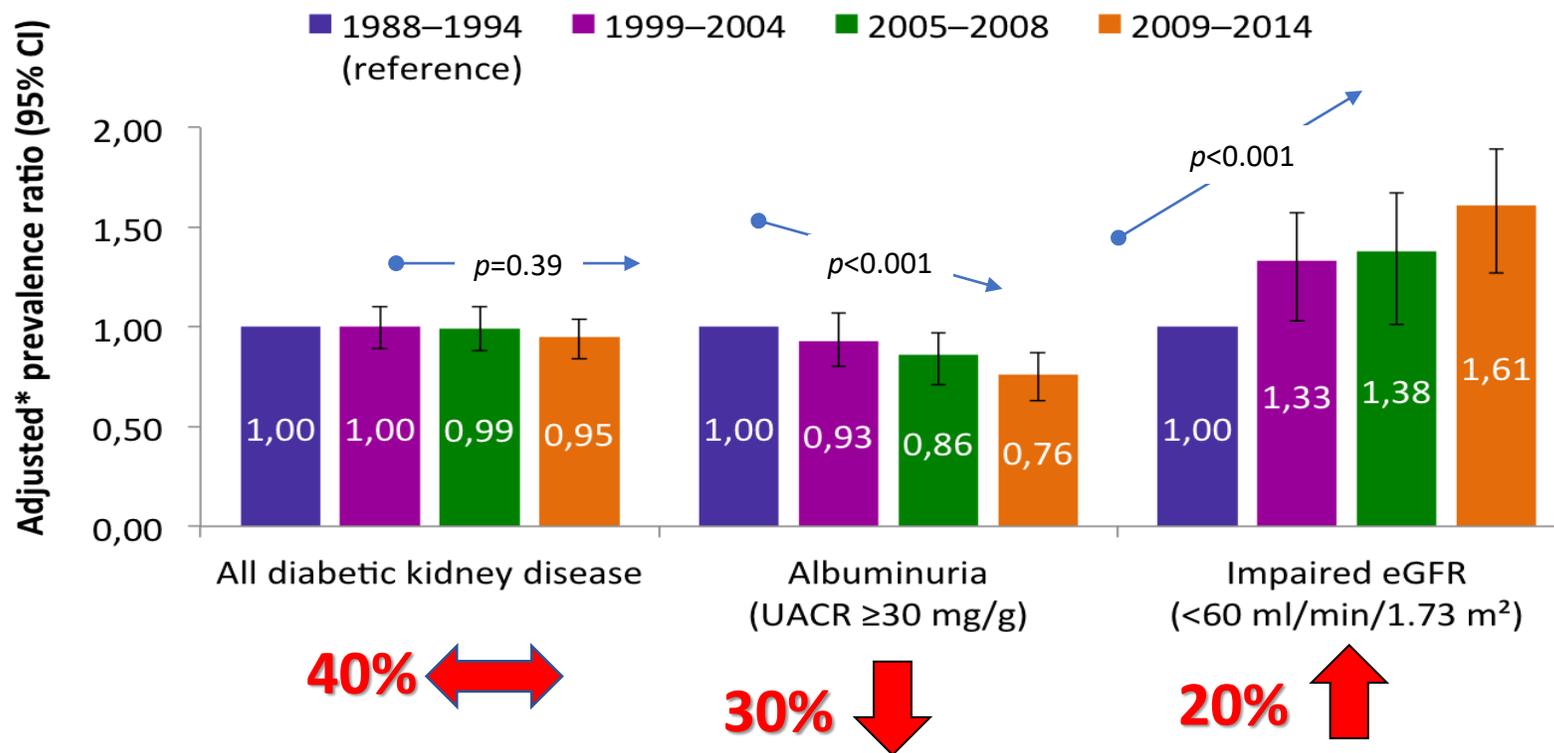
Basso eGFR e alto UACR sono fattori predittivi indipendenti di mortalità CV



MANIFESTAZIONI CLINICHE DI MALATTIA RENALE

Nei pazienti adulti americani con Diabete Mellito (1988-2014)

Prevalent cases of diabetic kidney disease in the United States accounting for persistence



*Adjusted for age, sex, and race/ethnicity. p-values are for trend UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

Afkarian M et al., JAMA, 2016 USRDS

La Albuminuria non è un pre-requisito indispensabile di Nefropatia Diabetica

| | Patients n. | DM % | Follow-up years | Renal impairment | Non-albuminuric renal impairment |
|---|---------------|------------|-----------------|------------------|----------------------------------|
| UKPDS <i>Diabetes 55: 1832-1839, 2006</i> | 4,006 | 100 | 15 | 28% | 67% (51%) |
| DCCT/EDIC <i>Diabetes Care 33: 1536-1543, 2010</i> | 1,439 | 100 (T1DM) | 19 | 6.2% | 24% |
| AMD Annals Diabetes Metab Res Rev 2017 | 20,464 | 100 (T1DM) | 19 | 23.5% | 49% |

| | Fenotipo «Insufficienza renale con normoalbuminuria» | | | | |
|---|---|------------|------------|------------|------------|
| Maclsaac F <i>Diabetes C</i> | | | | | 39% |
| Kramer HJ et al., NHANES III <i>JAMA 289: 3273-3277, 2003</i> | 1,197 | 100 | --- | 13% | 36% |
| Thomas MC et al., NEFRON <i>Diabetes Care 32: 1497-1502, 2009</i> | 3,893 | 100 | --- | 23% | 55% |
| Ninomiya T et al., ADVANCE <i>J Am Soc Nephrol 20: 1813-1821, 2009</i> | 10,640 | 100 | --- | 19% | 62% |
| Bakris GL et al., ACCOMPLISH <i>Lancet 375: 1173-1181, 2010</i> | 11,482 | 60 | --- | 9.5% | 47% |
| Tube SW et al., ONTARGET/ TRASCEND <i>Circulation 123: 1098-1107, 2011</i> | 23,422 | 37 | --- | 24% | 68% |
| Drury PL et al., FIELD <i>Diabetologia 54: 32-43, 2011</i> | 9,765 | 100 | --- | 5.3% | 59% |
| RIACE Study Group, RIACE <i>J Hypertens 29: 1802-1809, 2011</i> | 15,773 | 100 | --- | 18.8% | 57% |
| AMD ANNALS NDT 2015 | 116,777 | 100 | --- | 21% | 48% |

Early Identification of Chronic Kidney Disease – A Scoping Review of the Global Populations



83 countries



CKD screening and detection programs
n=290



Overall sample size
n= 3.72 million



North-East Asia
n=1.19 million

12.4%
Rural populations



Screening methods

Reported CKD prevalence (Stage 3-5)

of persons needed to screen to identify 1 case of CKD



97.6%
Targeted

Programs had detection of CKD as their aim

14.8%

7



63.1%
Population-based

8%

13



Only 2.8% of studies included an intervention such as pharmacotherapy in identified cases

ISN initiative supported by an unrestricted educational grant from AstraZeneca

KI REPORTS
Kidney International Reports

Okpechi IG, 2022

Visual abstract by:
Edgar Lerma, MD

@edgarvlermam

Conclusions Methods for early CKD identification vary worldwide, often leading to wide variations in the reported prevalence. Efforts to standardize measurement methods for early detection, focus on high-risk populations, and ensuring that appropriate interventions are available to those identified with CKD will improve the value of programs and improve patient outcomes.



Inquadramento concettuale dello screening della malattia renale cronica (CKD), della stratificazione del rischio e del programma di trattamento

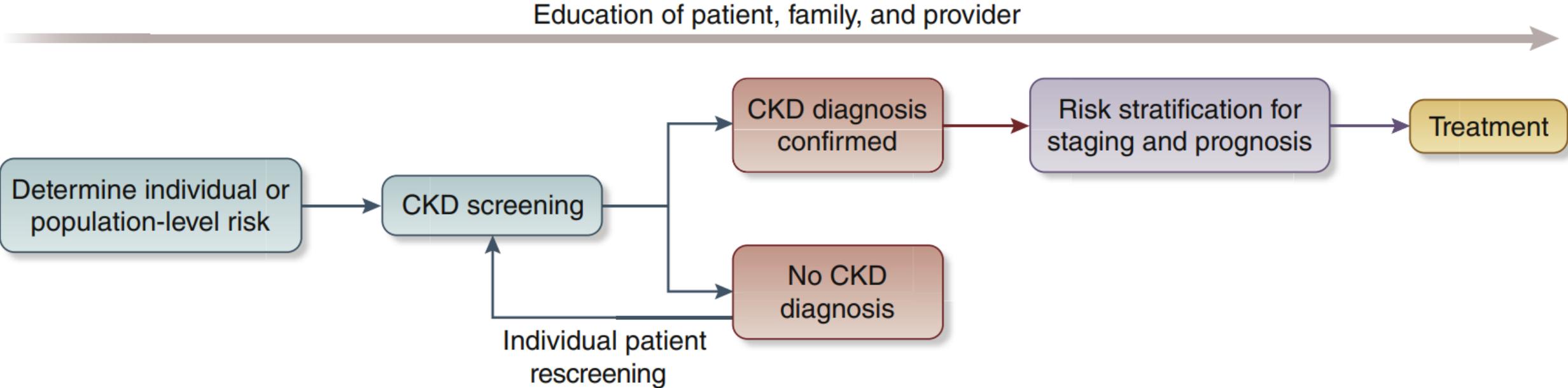


Table 1 | Key conclusions from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference on Early Identification and Intervention

Populations for CKD screening, risk stratification, and treatment

Conclusion 1. Persons with hypertension, diabetes, or cardiovascular disease should be screened for CKD.

MG Shlipak et al., The case for early identification and intervention of CKD: conclusions from KDIGO. Kidney International (2021) 99, 34-47

Nella maggior parte dei pazienti la CKD non è identificata dai sintomi

Per chi e quando fare screening nel DM?

DMT1 Ogni anno, iniziando 5 anni dopo la diagnosi

DMT2 Ogni anno, iniziando alla diagnosi

Come fare screening?



uACR su urine spot del mattino

E

eGFR

Cosa fare se il risultato è positivo?



Ripetere e confermare

- Valutare possibili concause temporanee
- Solo le anomalie persistenti sono CKD



Iniziare una terapia «evidence based»

Come definire la diagnosi di CKD?



Conferma di uACR >30 mg/g

E/O

Conferma di eGFR <60 ml/min/1,73 m²

E/O

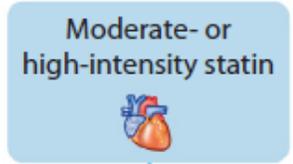
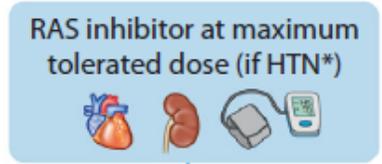
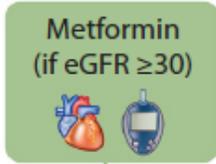
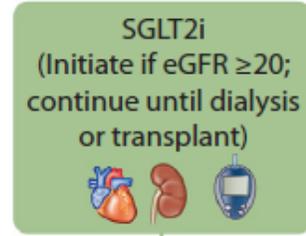
Altre evidenze di danno renale

permanenti per almeno 3 mesi

Lifestyle

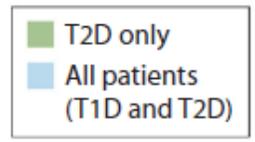
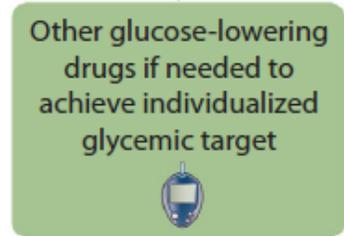
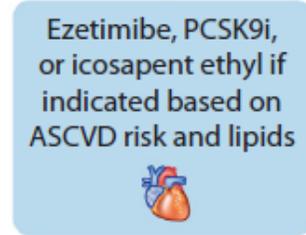
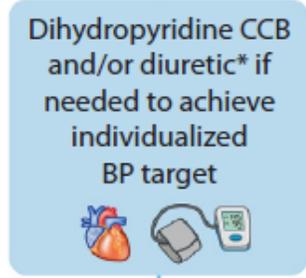
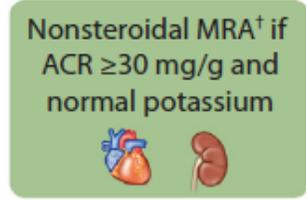
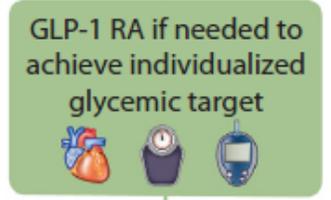


First-line drug therapy



Regular reassessment of glycemia, albuminuria, BP, CVD risk, and lipids

Additional risk-based therapy



Approccio
olistico
per
migliorare
i risultati
nei
pazienti
con
Diabete e
Malattia
Renale
Cronica
(CKD)

RAS: Sistema Renina-Angiotensina

HTN: Ipertensione Arteriosa

MRA: Antagonista Recettore Mineralcorticoidi

IH DeBoer et al., Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the ADA and KDIGO, Kidney International (2022) 102, 974-989

Kidney International (2022) 102, 974-989



Chronic Kidney Disease (CKD)

Early Identification and Intervention in Primary Care



Diabetes is the most common cause of kidney failure requiring transplantation or dialysis worldwide

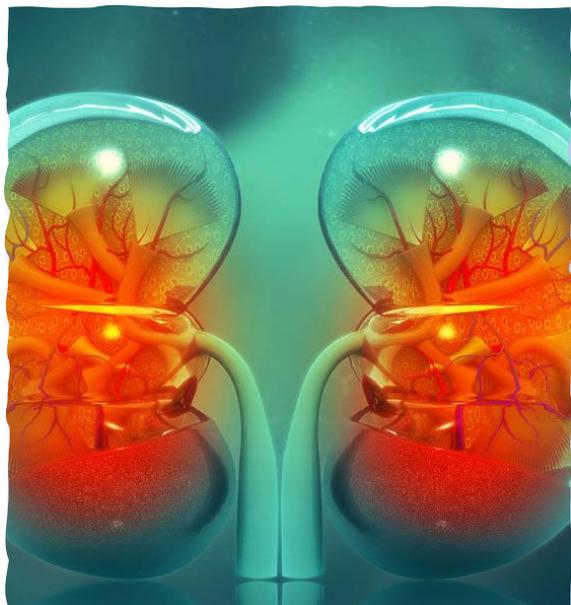
Levin A et al. Lancet 2017; 390: 1888-1917

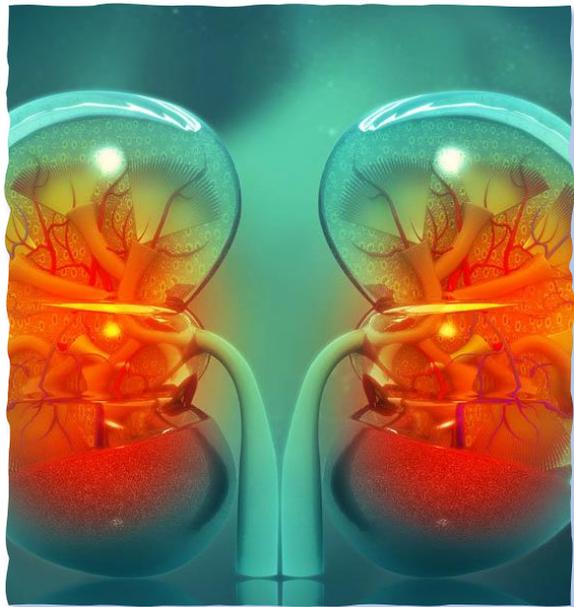
CKD is underdiagnosed and undertreated in the community

Sundström J et al. Lancet Reg Health Eur 2022; 20: 100438

Early identification, risk stratification, and treatment can reduce the morbidity and mortality rates from CKD and its related complications, such as CVD

Shlipak MG et al. Kidney Int 2021; 99 (1): 34-47





Chronic Kidney Disease (CKD)

Early Identification and Intervention in Primary Care

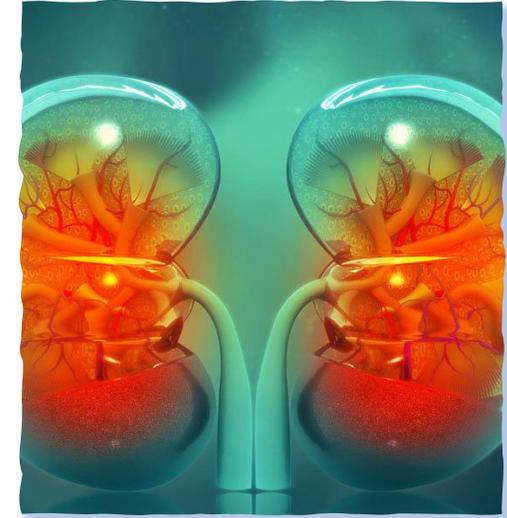
STEPS

1. Identificare i pazienti a rischio
2. Testare gli adulti ad alto rischio per identificare la CKD
3. Diagnosticare la CKD
4. Stratificare e trattare
5. Consultare, se necessario, uno specialista Nefrologo

1. Identificare i pazienti a rischio

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LA CKD

- Ipertensione arteriosa
- Diabete
- Malattia cardiovascolare cronica
- Storia Familiare di CKD



ALTRI FATTORI

- Malattie sistemiche che interessino il rene (ad es. LES)
- Obesità
- Fattori di rischio su base genetica (ad es. Rene Policistico Autosomico Dominante)
- Esposizione ambientale a nefrotossine
- Fattori demografici – età avanzata, razza/etnia
- Storia di Insufficienza Renale Acuta

2. Testare gli adulti ad alto rischio per identificare la CKD⁽¹⁾

(1) Non su tutta la popolazione

Valutare la Funzione Renale: **eGFR**

- *Calcolata con la creatinina sierica e/o con la Cistatina C*

Valutare il Danno Renale: **Albuminuria**

- *UACR*

Se **eGFR** < 60 ml/min/1,73 m²

O

UACR ≥ 30 mg/g (>3 mg/mmol)

Se **eGFR** > 60 ml/min/1,73 m²

E

UACR < 30 mg/g (>3 mg/mmol)

eGFR: Tasso Stimato di Filtrazione Glomerulare; UACR: Rapporto Albumina/Creatinina nelle Urine

3. Diagnosticare la CKD

Se **eGFR** < 60 ml/min/1,73 m²

O

UACR ≥ 30 mg/g (>3 mg/mmol)

Ritestare entro 3 mesi

Se **eGFR** basso **O** **UACR** alto
sono presenti ≥3 mesi
DIAGNOSI di CKD

Se **eGFR** > 60 ml/min/1,73 m²

E

UACR < 30 mg/g (>3 mg/mmol)

Ritestare almeno **UNA** volta
l'anno

4. Stratificare e Trattare

| eGFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range | | Albuminuria categories | | | Low risk | |
|--|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|---|--|---|
| | | A1 <30 mg/g <3 mg/mmol | A2 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol | A3 ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol | Stable disease <u>OR</u> <u>NO CKD in absence of other markers of kidney damage.</u> † Requires measurements once a year or earlier in case of new symptoms / risk factors. | |
| ≥90 G1 | Monitor (1) | Treat (1) | Treat & consult (3) | Moderately increased risk Requires measurements at least once a year | High risk Requires measurements at least twice a year | |
| 60–89 G2 | Monitor (1) | Treat (1) | Treat & consult (3) | | | |
| 45–59 G3a | Treat (1) | Treat (2) | Treat & consult (3) | Very high risk Treat in agreement with a nephrologist Requires measurements at least three times a year | | |
| 30–44 G3b | Treat (2) | Treat & consult (3) | Treat & consult (3) | | | |
| 15–29 G4 | Treat & consult (3) | Treat & consult (3) | Treat & consult (4+) | | | Requires the closest monitoring at least four times a year (every 1–3 months) |
| <15 G5 | Treat & consult (4+) | Treat & consult (4+) | Treat & consult (4+) | | | |

4. Stratificare e Trattare

- Trattare per rallentare la progressione della CKD, ridurre il rischio di mortalità e gestire le comorbidità
 - 1. Modifiche allo Stile di vita:** Cessazione del fumo, esercizio regolare, dieta ben bilanciata (evitare l'eccesso di proteine e di cibo processato, limitare il Na <2 g/die)
 - 2. Terapia Medica:** trattare il diabete, l'ipertensione, la CVD, ottimizzare la P.A. ed il controllo glicemico (dosi ottimizzate massimali di ACEi/ARBs, SGLT2i, MRAs non steroidei, valutare le statine per la dislipidemia e/o terapia antiaggregante – per pz con rischio di CKD o eventi aterosclerotici)
 - 3. Da considerare:** modulare le dosi basandosi sull'eGFR, cautela nella prescrizione di analgesici e FANS, antibiotici, farmaci nefrotossici

ACEi: Inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina; ARBs: Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (Sartani); MRAs: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei

4. Stratificare e Trattare

- **Monitorare la progressione della CKD e le comorbidità**

Progressione CKD e comorbidità

Cosa monitorare

| | |
|--|--|
| CKD | eGFR, UACR, Esame delle Urine |
| CVD e Dislipidemia | P.A., stratificazione rischio CV, assetto lipidico |
| Diabete | Glicemia, HbA1c |
| Identificare le complicanze da CKD: anemia, disordini del metabolismo minerale, acidosi metabolica, ecc. | |
| Agire in relazione alle categorie di rischio per la progressione della CKD, morbidità, mortalità | Il MMG può consultare un Nefrologo mentre inizia un trattamento; alcuni pazienti possono essere indirizzati al Nefrologo |

**Table 2 | Considerations for selecting glucose-lowering agents in patients with T2D and CKD^{2,17}**

| | Progression of CKD | ASCVD | Heart failure | Glucose-lowering efficacy | Hypoglycemia risk | Weight effects | Cost |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|---------------------------|-------------------|----------------|------------------|
| Metformin | Neutral | Potential benefit | Potential benefit | High | Low | Neutral | Low |
| SGLT2 inhibitors | Benefit ^a | Benefit ^c | Benefit | Intermediate | Low | Loss | High |
| GLP-1 receptor agonists | Benefit ^b | Benefit ^c | Potential benefit | High | Low | Loss | High |
| DPP-4 inhibitors | Neutral | Neutral | Potential risk ^c (saxagliptin) | Intermediate | Low | Neutral | High |
| Insulin | Neutral | Neutral | Neutral | Highest | High | Gain | High (analogues) |
| | | | | | | | Low (human) |
| Sulfonylureas | Neutral | Neutral | Neutral | High | High | Gain | Low |
| Thiazolidinediones | Neutral | Potential benefit (pioglitazone) | Increased risk | High | Low | Gain | Low |
| α-Glucosidase inhibitors | Neutral | Neutral | Neutral | Intermediate | Low | Neutral | Low |

Neutral

Potential benefit or intermediate glucose-lowering efficacy

Benefit (organ protection, high efficacy, low hypoglycemia risk, weight loss, or low cost)

Potential risk or high cost to patient

Increased risk for adverse effects

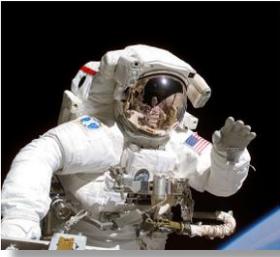
ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide 1; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2; T2D, type 2 diabetes.

^aBenefit supported by primary and secondary outcome data.

^bBenefit supported by secondary outcome data.

^cBenefit or risk is agent specific.

IH DeBoer et al., Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the ADA and KDIGO, Kidney International (2022) 102, 974–989



**Table 1 | Key glucose-lowering agent recommendations for patients with T2D and CKD from ADA and KDIGO^{2,17}**

| Medication class | ADA 2022 Standards of Medical Care in Diabetes | KDIGO 2022 Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease |
|-------------------------|--|--|
| Metformin | <ul style="list-style-type: none"> 9.4a First-line therapy depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification (A). | <ul style="list-style-type: none"> Recommendation 4.1.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with metformin (1B). Practice Point 4.1.3: Adjust the dose of metformin when the eGFR is < 45 ml/min per 1.73 m², and for some patients when the eGFR is 45–59 ml/min per 1.73 m². |
| SGLT2i | <ul style="list-style-type: none"> Consider use of SGLT2i for organ protection independent of baseline HbA1c, individualized HbA1c target, or metformin use. 10.42 Among patients with T2D who have established ASCVD or established kidney disease, an SGLT2i or GLP-1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit is recommended as part of the comprehensive cardiovascular risk reduction and/or glucose-lowering regimens (A). 10.42a In patients with T2D and established ASCVD, multiple ASCVD risk factors, or diabetic kidney disease, an SGLT2i with demonstrated cardiovascular benefit is recommended to reduce the risk of MACE and/or HF hospitalization (A). 11.3a For patients with T2D and diabetic kidney disease, use of an SGLT2i in patients with an eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² and urinary albumin ≥ 200 mg/g creatinine is recommended to reduce CKD progression and cardiovascular events (A)^a 11.3b For patients with T2D and diabetic kidney disease, use of an SGLT2i is recommended to reduce CKD progression and cardiovascular events in patients with an eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² and urine albumin ranging from normal to 200 mg/g creatinine (B). | <ul style="list-style-type: none"> Recommendation 1.3.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A). |
| GLP-1 receptor agonists | <ul style="list-style-type: none"> 10.42 Among patients with T2D who have established ASCVD or established kidney disease, an SGLT2i or GLP-1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit is recommended as part of the comprehensive cardiovascular risk reduction and/or glucose-lowering regimens (A). | <ul style="list-style-type: none"> Recommendation 4.2.1: In patients with T2D and CKD who have not achieved individualized glycemic targets despite use of metformin and SGLT2i treatment, or who are unable to use those medications, we recommend a long-acting GLP-1 receptor agonist (1B). |



- Consider use of SGLT2i for organ protection independent of baseline HbA1c, individualized HbA1c target, or metformin use.
- 10.42 Among patients with T2D who have established ASCVD or established kidney disease, an SGLT2i or GLP-1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit is recommended as part of the comprehensive cardiovascular risk reduction and/or glucose-lowering regimens (A).
- 10.42a In patients with T2D and established ASCVD, multiple ASCVD risk factors, or diabetic kidney disease, an SGLT2i with demonstrated cardiovascular benefit is recommended to reduce the risk of MACE and/or HF hospitalization (A).
- 11.3a For patients with T2D and diabetic kidney disease, use of an SGLT2i in patients with an eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² and urinary albumin ≥ 200 mg/g creatinine is recommended to reduce CKD progression and cardiovascular events (A).
- 11.3b For patients with T2D and diabetic kidney disease, use of an SGLT2i is recommended to reduce CKD progression and cardiovascular events in patients with an eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² and urine albumin ranging from normal to 200 mg/g creatinine (B).

- Da usare **indipendentemente** dai valori di HbA1c o metformina
- Raccomandati, come anche i GLP1 RA, per **ridurre il rischio CV ed i valori glicemici** nei pazienti con ASCVD o CKD
- Nei pazienti con ASCVD, fattori di rischio ASCVD o DKD sono raccomandati per **ridurre i MACE e/o la ospedalizzazione per HF**
- Raccomandati nei pazienti con DMT2 e DKD con eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² e albuminuria ≥ 200 mg/g per **ridurre la progressione della CKD e degli eventi CV**
- Raccomandati nei pazienti con DMT2 e DKD per **ridurre la progressione della CKD ed eventi CV** nei soggetti con eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² e albuminuria da normale a 200 mg/g

5. Consultazione, se necessario, di un Nefrologo

- **Considerazioni da fare per la consultazione di un Nefrologo**
 1. Declino inspiegabile e progressivo del eGFR ≥ 5 ml/min/1,73m² in 12 mesi o improvviso declino del eGFR in giorni o mesi
 2. Inspiegabile e significativa albuminuria/proteinuria o ematuria
 3. Persistente iperkaliemia, ipertensione resistente (definita come P.A. non controllata con tre farmaci antipertensivi, incluso un diuretico), episodi ricorrenti di nefrolitiasi o malattie renali ereditarie (ad es. rene policistico autosomico dominante)
 4. Altre complicanze: anemia, disordini del metabolismo minerale, acidosi metabolica, ecc.

La consultazione di un Nefrologo può essere indicata per identificare altre cause o per lo sviluppo di un piano terapeutico. Alcuni pazienti possono poi tornare al MMG



The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes



Antonio Ceriello,^{a,*} Giuseppe Lucisano,^b Francesco Prattichizzo,^{a,**} Rosalba La Grotta,^a Chiara Frigé,^a Salvatore De Cosmo,^c Paolo Di Bartolo,^d Graziano Di Cianni,^e Paola Fioretto,^f Carlo Bruno Giorda,^g Roberto Pontremoli,^h Giuseppina Russo,ⁱ Francesca Viazzi,^h and Antonio Nicolucci,^b AMD Annals study group,^j



^aIRCCS MultiMedica, Milan, Italy

^bCORESEARCH - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italy

^cDepartment of Medical Sciences, Scientific Institute "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, FG, Italy

^dRavenna Diabetes Center, Department of Specialist Medicine, Romagna Local Health Authority, Italy

^eDiabetes Unit Livorno Hospital, Italy

^fDepartment of Medicine, University of Padua, Unit of Medical Clinic 3, Hospital of Padua, Padua, Italy

^gDiabetes and Metabolism Unit, ASL Turin 5, Chieri, TO, Italy

^hIRCCS Ospedale Policlinico San Martino; Dipartimento di Medicina Interna, Università degli studi di Genova, Genoa, Italy

ⁱDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

^jAMD Foundation, Roma, Italy

Interpretation Among patients with newly diagnosed T2D and free of CVD at baseline, a poor glycaemic control in the first three years after diagnosis is associated with an increased subsequent risk of CVD. This association is no longer evident when SGLT-2i are introduced in the first two years, suggesting that these drugs attenuate the phenomenon of legacy effect. An early treatment with these drugs might thus promote a long-lasting benefit in patients not attaining proper glycaemic control after T2D diagnosis.



AHA SCIENTIFIC STATEMENT

A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association

Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA, Chair; Ian J. Neeland, MD, FAHA; Katherine R. Tuttle, MD; Sheryl L. Chow, PharmD, FAHA, Vice Chair; Roy O. Mathew, MD; Sadiya S. Khan, MD, MSc, FAHA; Josef Coresh, MD, PhD; Carissa M. Baker-Smith, MD, MPH, FAHA; Mercedes R. Carnethon, PhD, FAHA; Jean-Pierre Després, PhD, FAHA; Jennifer E. Ho, MD, FAHA; Joshua J. Joseph, MD, MPH, FAHA; Walter N. Kernan, MD; Amit Khera, MD, MSc, FAHA; Mikhail N. Kosiborod, MD; Carolyn L. Lekavich, PhD; Eldrin F. Lewis, MD, MPH, FAHA; Kevin B. Lo, MD; Bige Ozkan, MD, ScM; Latha P. Palaniappan, MD, MS, FAHA; Sonali S. Patel, MD, PhD; Michael J. Pencina, PhD; Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA; Laurence S. Sperling, MD, FAHA; Salim S. Virani, MD, PhD, FAHA; Jackson T. Wright, MD, PhD; Radhika Rajgopal Singh, PhD, FAHA; Mitchell S.V. Elkind MD, MS, FAHA; Janani Rangaswami, MD, FAHA, Vice Chair; on behalf of the American Heart Association

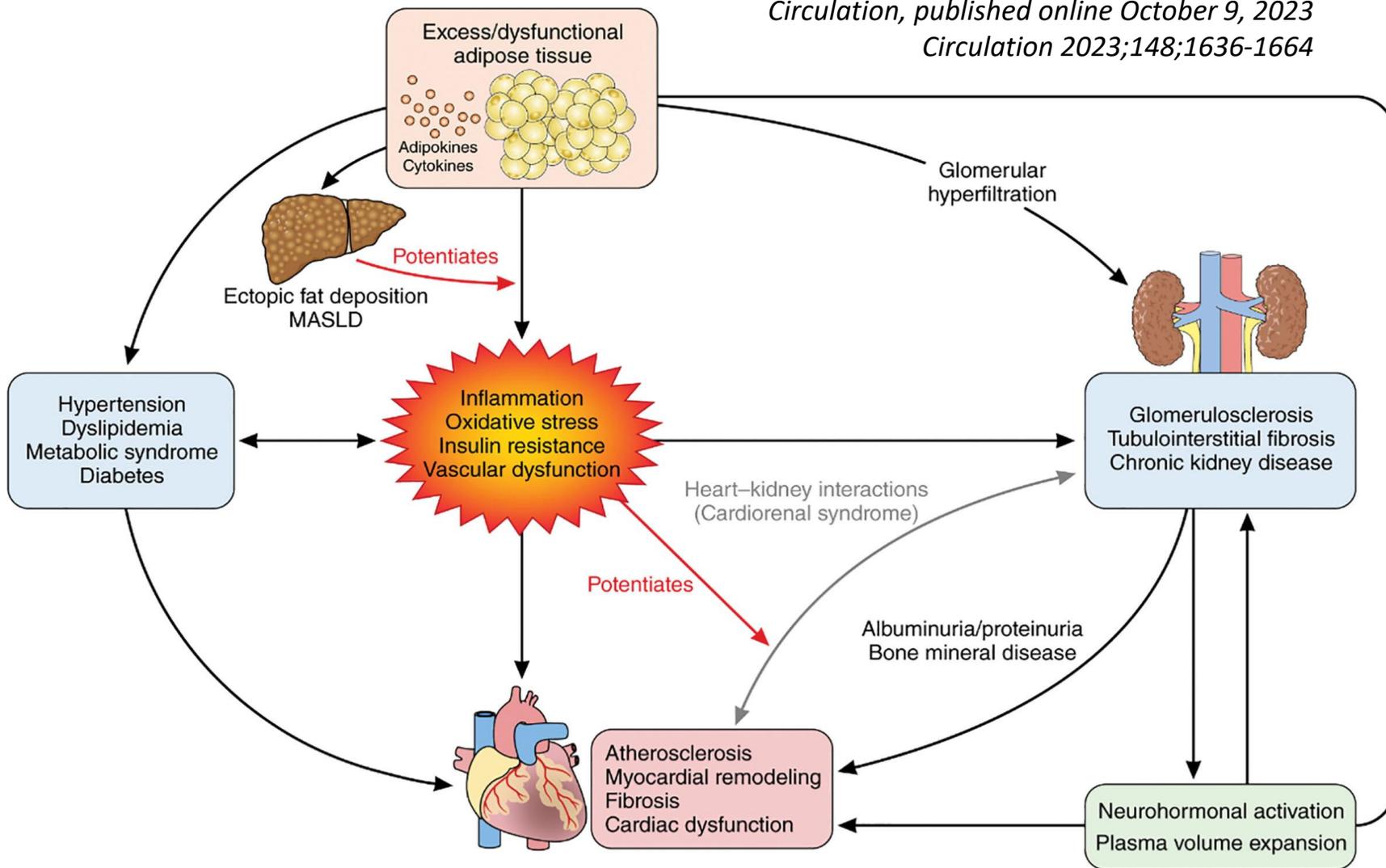


Ridefinire il Rischio CardioVascolare: la Sindrome CKM

- Citando la forte sovrapposizione tra malattie cardiache, malattie renali, diabete di tipo 2 e obesità, l'**American Heart Association (AHA)** ha per la prima volta definito formalmente quella che chiama sindrome Cardio-Reno-Metabolica (**cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM**)
- Secondo l'AHA, **1 adulto statunitense su 3** presenta tre o più fattori di rischio che contribuiscono a malattie cardiovascolari, disturbi metabolici e/o malattie renali.
- Oltre a definire la sindrome CKM, l'avviso fornisce una "**struttura di stadiazione**, da utilizzare sia negli adulti che nei giovani, che riflette la progressiva patofisiologia e il rischio all'interno della sindrome CKM, con una guida terapeutica legata agli stadi della CKM"

“CKD è un importante amplificatore del rischio CV”

*Circulation, published online October 9, 2023
Circulation 2023;148;1636-1664*



Chiadi E. Ndumele. *Circulation*. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association, Volume: 148, Issue: 20, Pages: 1636-1664, DOI: (10.1161/CIR.0000000000001186)



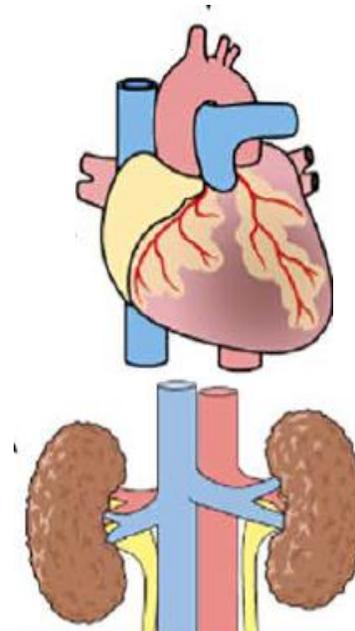
Diagramma concettuale per la sindrome CKM. L'immagine mostra la fisiopatologia alla base della sindrome cardiovascolare-rene-metabolica (CKM). La sindrome CKM origina più comunemente da un eccesso di tessuto adiposo, da un tessuto adiposo disfunzionale o da entrambi. Molteplici processi patologici legati alla disfunzione del tessuto adiposo provocano insulino-resistenza ed eventuale iperglicemia. L'infiammazione, lo stress ossidativo, la resistenza all'insulina e la disfunzione vascolare sono processi centrali che portano allo sviluppo di fattori di rischio metabolici, alla progressione della malattia renale, al potenziamento delle interazioni cuore-rene e allo sviluppo di malattie cardiovascolari. I fattori di rischio metabolici e la malattia renale cronica predispongono ulteriormente alle malattie cardiovascolari attraverso molteplici vie dirette e indirette. MASLD indica una malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica.

Stadiazione della Sindrome CKM

- **STADIO 0:**

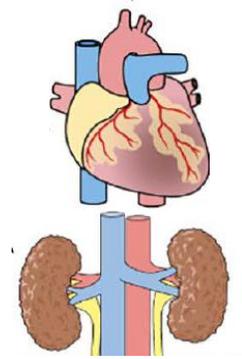
- A questo stadio, **non ci sono fattori di rischio per la CKM** e l'obiettivo è **prevenire** la Sindrome, soprattutto seguendo le **8 raccomandazioni essenziali** della AHA per la buona salute:

1. Mangiare meglio
2. Essere più attivi
3. Non fumare
4. Dormire bene
5. Controllare il peso corporeo
6. Controllare il Colesterolo
7. Controllare la Glicemia
8. Controllare la Pressione Arteriosa



Gli adulti in questo stadio dovrebbero essere **controllati ogni 3-5 anni** per assetto lipidico, pressione arteriosa, glicemia

Stadiazione della Sindrome CKM

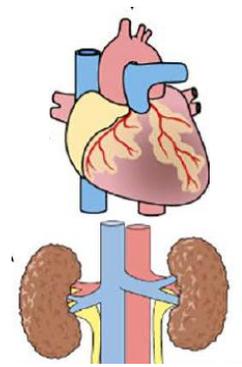


- **STADIO 1:**

- Individui con **sovrappeso/obesità**, obesità addominale o tessuto adiposo disfunzionale, **senza la presenza di altri fattori di rischio** metabolico o di insufficienza renale cronica
- *BMI ≥ 25 kg/m² (o ≥ 23 kg/m² se di origine asiatica)*
- *Circonferenza addominale $\geq 88/102$ cm nelle donne/uomini (o se di origine asiatica, $\geq 80/90$ cm nelle donne/uomini) e/o Glicemia a digiuno $\geq 100-124$ mg/dl o HbA1c tra 5,7% e 6,4%*

La gestione prevede il supporto per cambiamenti di **stile di vita** sani (alimentazione sana e attività fisica regolare), con l'obiettivo di una **perdita di peso di almeno il 5-10%** e affrontando l'intolleranza al glucosio, se necessario. Si consiglia di sottoporre a **screening** gli adulti con CKM di stadio 1 **ogni 2-3 anni** per valutare la pressione sanguigna, i trigliceridi, il colesterolo e la glicemia.

Stadiazione della Sindrome CKM



- **STADIO 2:**
- Individui con fattori di rischio metabolico (ipertrigliceridemia (≥ 135 mg/dl), ipertensione, sindrome metabolica, diabete) o **insufficienza renale cronica**

L'obiettivo è affrontare i fattori di rischio per **prevenire la progressione** verso malattie cardiovascolari e insufficienza renale: **valutazione annuale** della pressione sanguigna, dei trigliceridi, del colesterolo, della glicemia e della funzionalità renale.

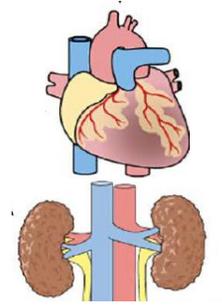
Si raccomanda uno screening renale più frequente per i soggetti con aumentato rischio di insufficienza renale sulla base delle valutazioni della funzionalità renale.

*La **Sindrome metabolica** è definita dalla presenza di ≥ 3 dei seguenti: (1) circonferenza vita ≥ 88 cm per le donne e ≥ 102 cm per gli uomini (se di origine asiatica, ≥ 80 cm per le donne e ≥ 90 cm per gli uomini), (2) Colesterolo HDL < 40 mg/dl per gli uomini e < 50 mg/dl per le donne; (3) Trigliceridi ≥ 150 mg/dl; (4) Pressione Arteriosa elevata (sistolica ≥ 130 mm Hg e/o diastolica ≥ 80 mm Hg e/o uso di farmaci antipertensivi); e (5) glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl.*

Circulation, published online October 9, 2023

Circulation 2023;148;1636-1664

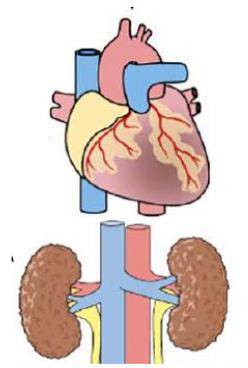
Stadiazione della Sindrome CKM



- **STADIO 3:**
- **ASCVD subclinica** da diagnosticare principalmente mediante calcificazione dell'arteria coronaria (anche l'aterosclerosi subclinica mediante cateterizzazione coronarica/angio-TC soddisfa i criteri)
- **Scompenso Cardiaco subclinico** diagnosticato da biomarcatori cardiaci elevati o da parametri ecocardiografici, con la combinazione che indica il rischio di scompenso cardiaco più elevato. Equivalenti di rischio di CVD subclinica
- **CKD ad altissimo rischio** (CKD G4 o G5 o rischio molto alto secondo la classificazione KDIGO)
- Rischio **CVD previsto elevato a 10 anni**

L'obiettivo è **intensificare gli sforzi per prevenire la progressione verso malattie cardiovascolari sintomatiche e insufficienza renale**. Ciò può comportare l'aumento o la modifica dei farmaci e un'ulteriore attenzione ai cambiamenti dello stile di vita. In alcuni adulti si raccomanda la misurazione del calcio coronarico (CAC) per valutare il restringimento delle arterie quando le decisioni terapeutiche non sono chiare.

Stadiazione della Sindrome CKM



- **STADIO 4:**
- **CVD clinica** (malattia coronarica, insufficienza cardiaca, ictus, malattia delle arterie periferiche, fibrillazione atriale) in soggetti con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio metabolico o **insufficienza renale cronica**
- **Stadio 4a:** nessuna insufficienza renale
- **Stadio 4b:** insufficienza renale presente

In questa fase, i pazienti potrebbero aver già avuto un infarto miocardico (IM) o un ictus o potrebbero già avere un'insufficienza cardiaca. Potrebbero anche avere ulteriori condizioni CV come ateriopatie periferiche o fibrillazione atriale. L'obiettivo della cura è il **trattamento individualizzato** della CVD tenendo conto delle condizioni della sindrome CKM.



Review

Therapeutic Advances in Diabetic Nephropathy

Hanny Sawaf, George Thomas, Jonathan J. Taliercio , Georges Nakhoul, Tushar J. Vachharajani ^{*,†} 
and Ali Mehdi [†]

For years, RAAS inhibition with ACE-I and ARBs was the sole therapeutic option we could offer patients with DKD. These agents certainly remain the cornerstone for managing these patients, but we are now fortunate to be able to offer other agents which can complement the benefit of the RAAS blockade.

SGLT2 inhibitors are taking the nephrology world by storm with unequivocal protective benefits that extend beyond DKD.



Implementation of chronic kidney disease guidelines for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use in primary care in the UK: a cross-sectional study

Anna K. Forbes,^{a,b} William Hinton,^b Michael D. Feher,^b William Elson,^b Mark Joy,^b José M. Ordóñez-Mena,^b Xuejuan Fan,^b Nicholas I. Cole,^a Debasish Banerjee,^c Rebecca J. Suckling,^a Simon de Lusignan,^b and Pauline A. Swift^{a,*}

^aRenal Services, Epsom & St. Helier University Hospitals NHS Trust, London, United Kingdom

^bNuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

^cRenal & Transplantation Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

Interpretation SGLT2 inhibitor guidelines in CKD have not yet been successfully implemented into clinical practice, most notably in those without co-existing T2D. Individuals at higher risk of adverse outcomes are paradoxically less likely to receive SGLT2 inhibitor treatment. The timeframe between the publication of guidelines and data extraction may have been too short to observe changes in clinical practice. Enhanced efforts to embed SGLT2 inhibitors equitably into routine care for people with CKD are urgently needed, particularly in those at highest risk of adverse outcomes and in the absence of T2D.

eClinicalMedicine
2024;68: 102426

Published Online 19
January 2024
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102426>

Implementation of chronic kidney disease guidelines for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use in primary care in the UK: a cross-sectional study

Anna K. Forbes,^{a,b} William Hinton,^b Michael D. Feher,^b William Elson,^b Mark Joy,^b José M. Ordóñez-Mena,^b Xuejuan Fan,^b Nicholas I. Cole,^a Debasish Banerjee,^c Rebecca J. Suckling,^a Simon de Lusignan,^b and Pauline A. Swift^{a,*}

^aRenal Services, Epsom & St. Helier University Hospitals NHS Trust, London, United Kingdom
^bNuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
^cRenal & Transplantation Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

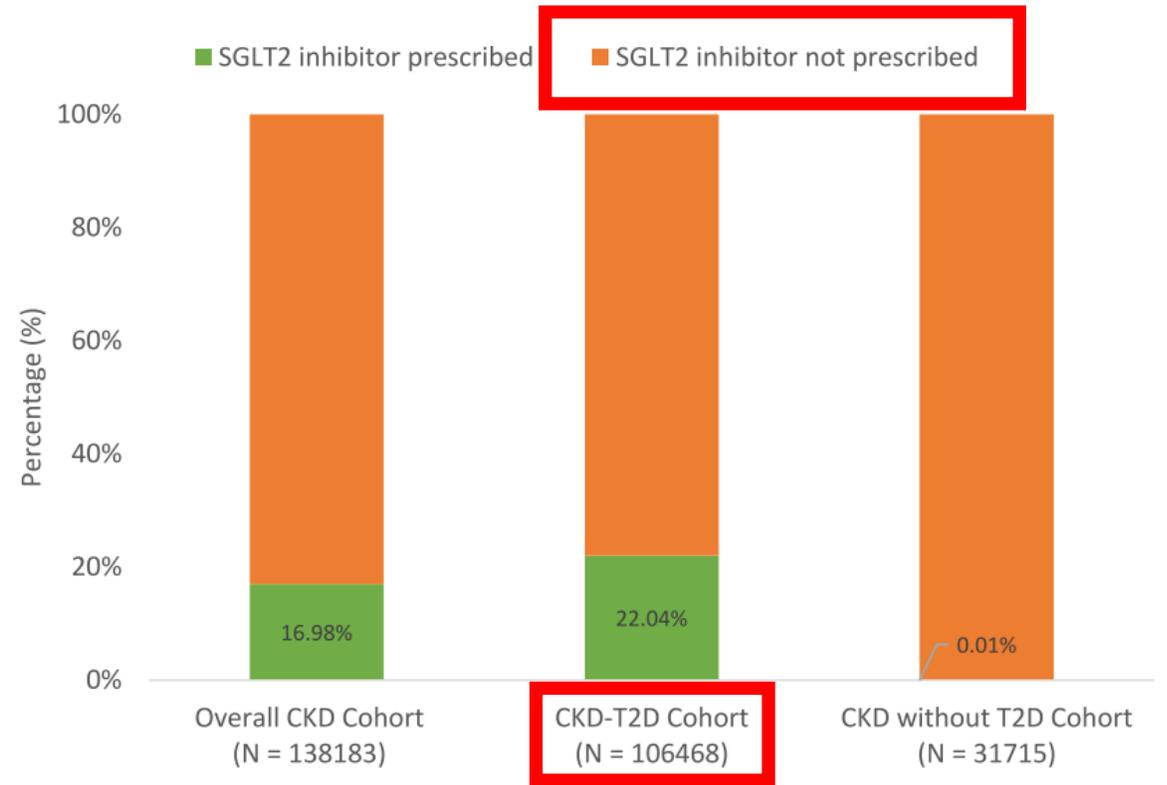
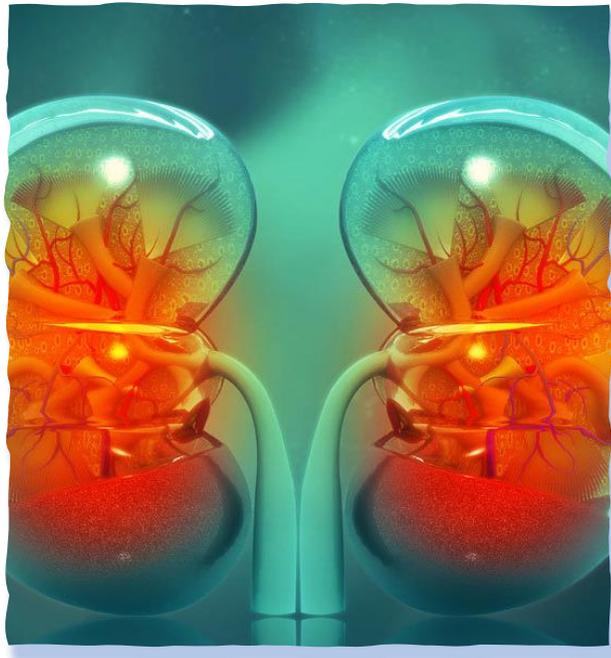
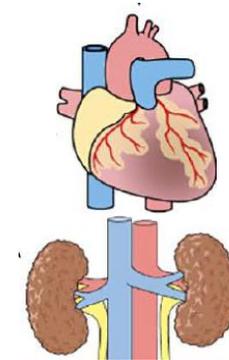
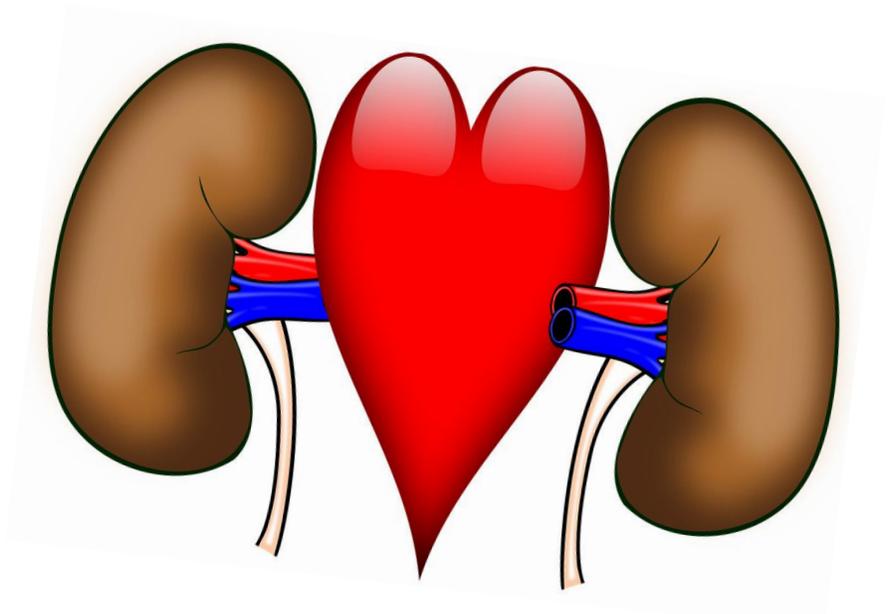


Fig. 3: Proportion of CKD population indicated for treatment prescribed an SGLT2 inhibitor. The green represents the CKD population with an indication for SGLT2 inhibitor treatment that was prescribed an SGLT2 inhibitor. The red represents the CKD population with an indication for SGLT2 inhibitor treatment that was not prescribed an SGLT2 inhibitor. N refers to the total number of people in the cohort. CKD—chronic kidney disease, T2D—type 2 diabetes, SGLT2 inhibitor—sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor.



- *«Il lasso di tempo tra la pubblicazione delle linee guida e l'estrazione dei dati potrebbe essere stato troppo breve per osservare cambiamenti nella pratica clinica»*
- *Gran parte di questi cambiamenti passano, oggi, per i nostri ambulatori*



Grazie