

E quindi uscimmo a riveder le stelle...

Ruolo del diabetologo nella nefroprotezione

Umberto GOGLIA, MD, PhD

SC Endocrinologia e Diabetologia

Territoriale

Specialista Ambulatoriale Interno

ASLCN1

Membro Nazionale

Gruppo GIOVANI AMD





Il sottoscritto
dr. Umberto GOGLIA
dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti
dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

NESSUNA

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in
qualsivoglia modo o forma,
aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi
tipo relativamente a
specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Ruolo del diabetologo nella nefroprotezione

Umberto GOGLIA, MD, PhD

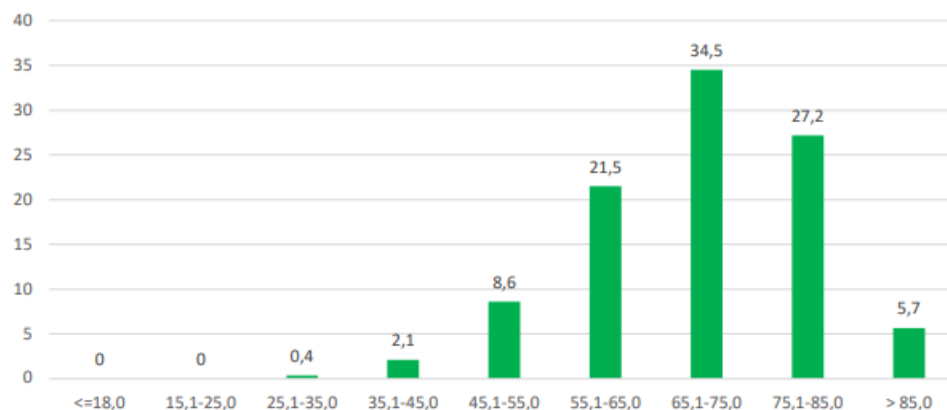




Annali AMD 2020



Distribuzione della popolazione per classi di età (%)



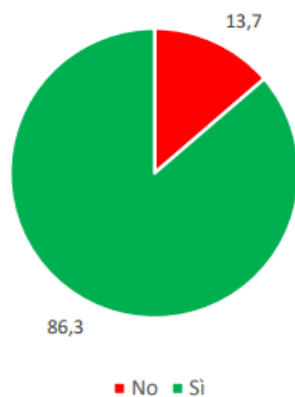
L'età media della popolazione con DM2 è di $69,2 \pm 11,1$ anni. Il 34,5% ha età compresa tra 65 e 75 anni e il 27,2% ha età compresa tra 75 e 85 anni; è stabile e modesta la quota di pazienti più giovani (≤ 55 anni; 11,1%), mentre è in crescita la classe di età superiore a 85 anni (5,7%), che porta ad un incremento ulteriore della popolazione con età > 65 anni.

Questa nuova edizione degli Annali AMD analizza i dati relativi all'assistenza diabetologica sul territorio nazionale nell'anno 2018.

I dati valutati sono relativi a **473.740 Diabetici Tipo 2 (DM2)** provenienti da 258 centri diabetologici italiani.

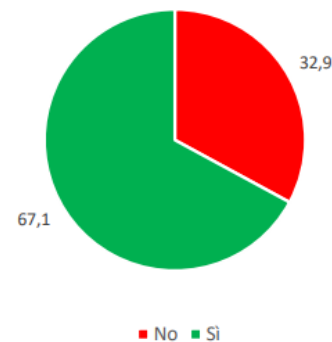


Soggetti monitorati per creatininemia (%)



Nell'anno 2018, l'86,3% dei soggetti con DM2 ha eseguito almeno una determinazione della creatininemia, aprendo in tal modo la possibilità del calcolo del filtrato glomerulare come indice di funzionalità renale.

Soggetti monitorati per albuminuria (%)

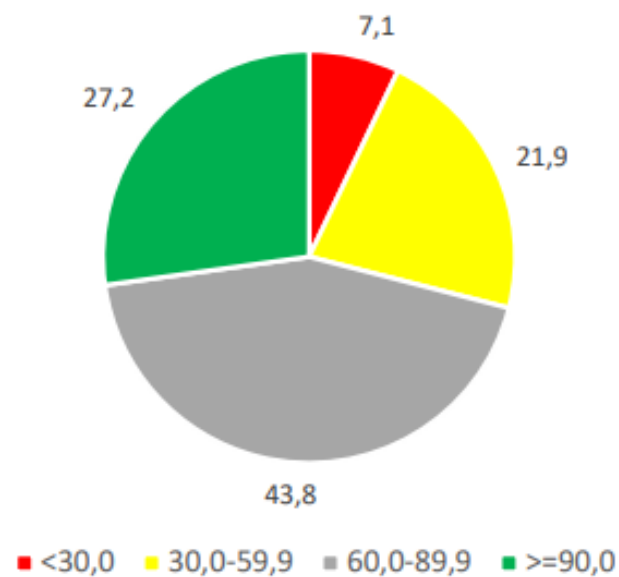


Indicatori di processo

Il 67,1% dei soggetti con DM2 ha ricevuto almeno una valutazione annuale dell'albuminuria.



Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%)

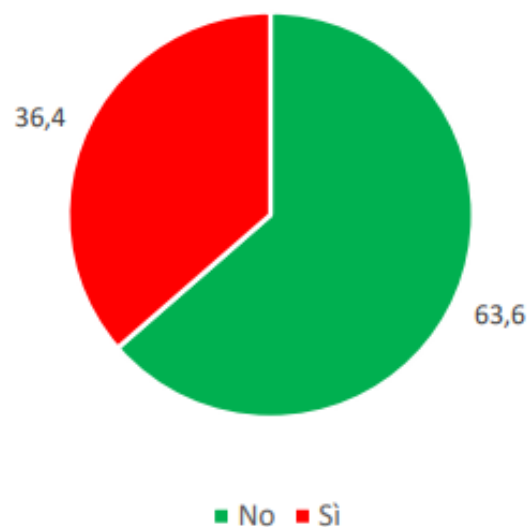


La quota di pazienti con DM2 con riduzione del filtrato glomerulare ($<60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) è pari al 29%. Degna di attenzione la quota di soggetti con netta riduzione del filtrato.

Indicatori di esito intermedio



Soggetti con micro/macroalbuminuria (%)



La micro/macroalbuminuria è risultata avere una prevalenza piuttosto elevata, in quanto riscontrata nel 36,4% dei soggetti con DM2.



Funzione renale e micro/macroalbuminuria

Riguardo l'andamento della **funzione renale**, valutata come filtrato glomerulare (GFR) calcolato con la formula CKD-EPI, la quota di pazienti con DM2 con valori di **GFR <60 ml/min/1.73 m²**, indicatore di malattia renale cronica oltre il terzo stadio, è pari al 29,1%, in aumento quindi rispetto al valore riportato negli Annali 2018 (26,1%), mentre la quota con GFR<30 ml/min è

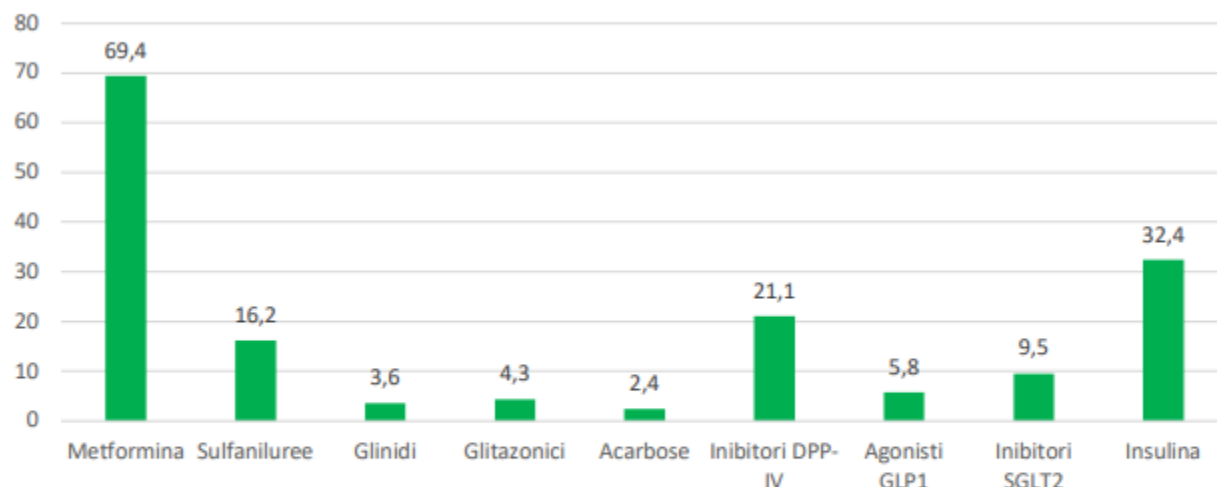
quasi raddoppiata (passata dal 3,9% del 2016 al 7,1%). Questi dati potrebbero essere spiegati dal sempre maggiore invecchiamento della popolazione e dalla co-presenza di altri fattori di rischio di malattia renale cronica, come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Di certo, essendo la malattia

Diversamente da quanto osservato per il GFR, la micro/macroalbuminuria, anch'essa marcatore di danno renale e cardiovascolare, nonostante risulti avere una prevalenza ancora piuttosto elevata tra i soggetti con DM2 (36,4%), è in diminuzione rispetto ai dati precedenti (41,6 % negli Annali 2018), probabilmente per il sempre maggiore utilizzo di farmaci per la cura del diabete e dell'ipertensione, che hanno dimostrato una elevata protezione a livello renale.

A cura di Salvatore De Cosmo, Elisa Manicardi, Valeria Manicardi, Pamela Piscitelli



Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco ipoglicemizzante (%)



Sette pazienti su dieci utilizzano metformina, due su dieci un secretagogo. Tra i nuovi farmaci, gli inibitori del DPP-IV sono i più impiegati nel 2018. L'utilizzo degli agonisti GLP-1 e degli inibitori SGLT2 è aumentato rispetto agli Annali 2016 (in cui erano pari al 3,7% e 4,0%, rispettivamente). Per quanto riguarda l'insulina, complessivamente il 32,4% dei pazienti utilizza almeno un'insulina. Più in dettaglio, il 29,0% dei soggetti utilizza insulina basale, il 20,4% insulina rapida e l'1,3% insulina premiscelata.

Notevole l'aumento dei pazienti trattati con **SGLT2i**, la cui percentuale di utilizzo in sostanza raddoppia passando dal 4% del 2016 al 9,5% del 2018, dato incoraggiante anche in considerazione dei benefici che queste molecole hanno dimostrato di fornire in termini di cardio e nefroprotezione su endpoint robusti come la mortalità per causa cardiovascolare o renale, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'accesso in dialisi.

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴, Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷ and Mark E. Cooper¹

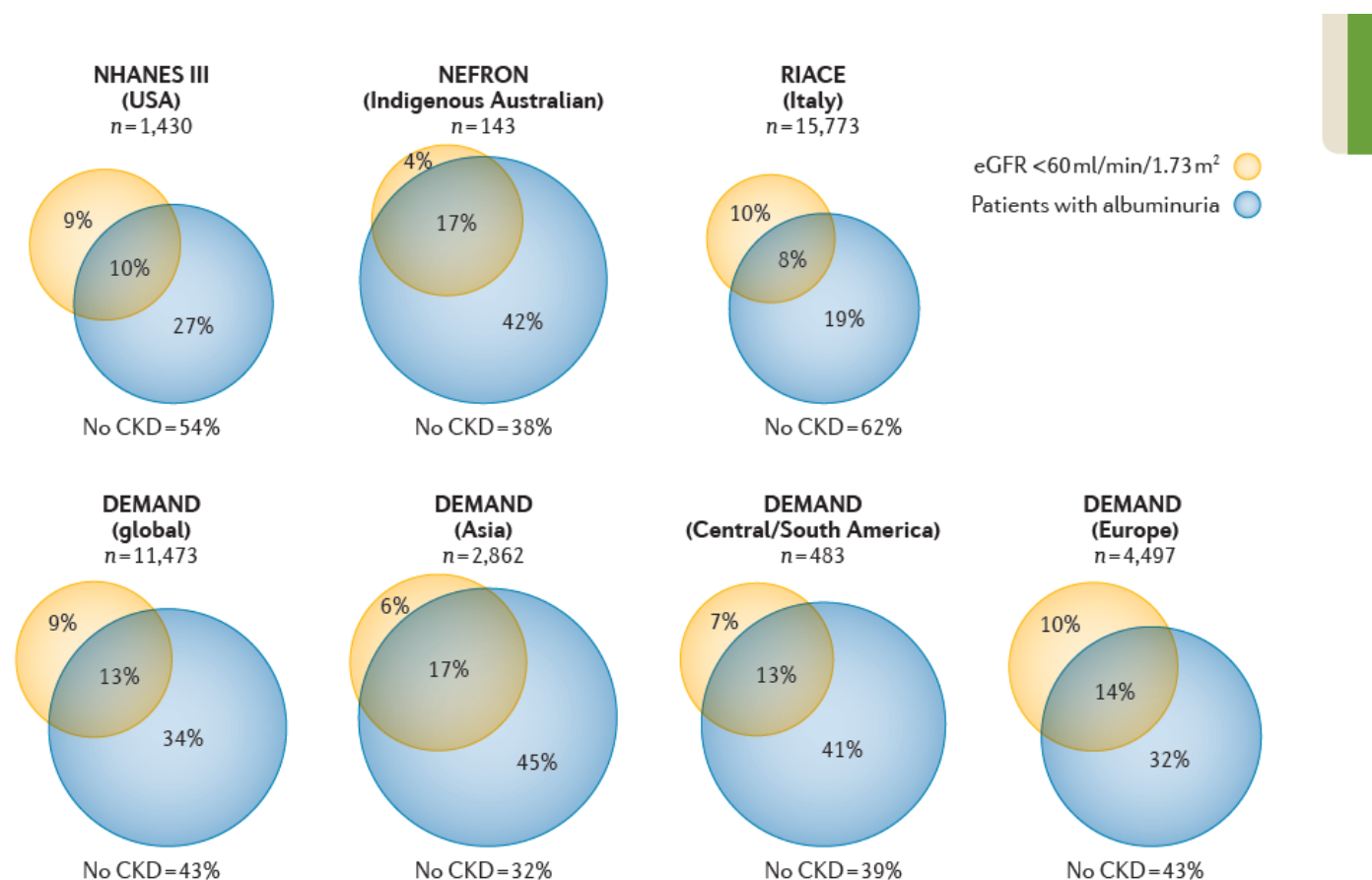


Figure 1 | The prevalence of CKD in different populations with type 2 diabetes. Data from patients with type 2 diabetes surveyed in the US NHANES III⁴, the Australian NEFRON study⁵, the Italian RIACE study^{26,240} and the DEMAND study²¹. Yellow circles denote the percentage with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 ml/min/1.73 m². Blue circles denote patients with albuminuria. The percentage not included in either circle denotes patients without chronic kidney disease (CKD).

Article number: 15018
doi:10.1038/nrdp.2015.18

Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴,
Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷
and Mark E. Cooper¹

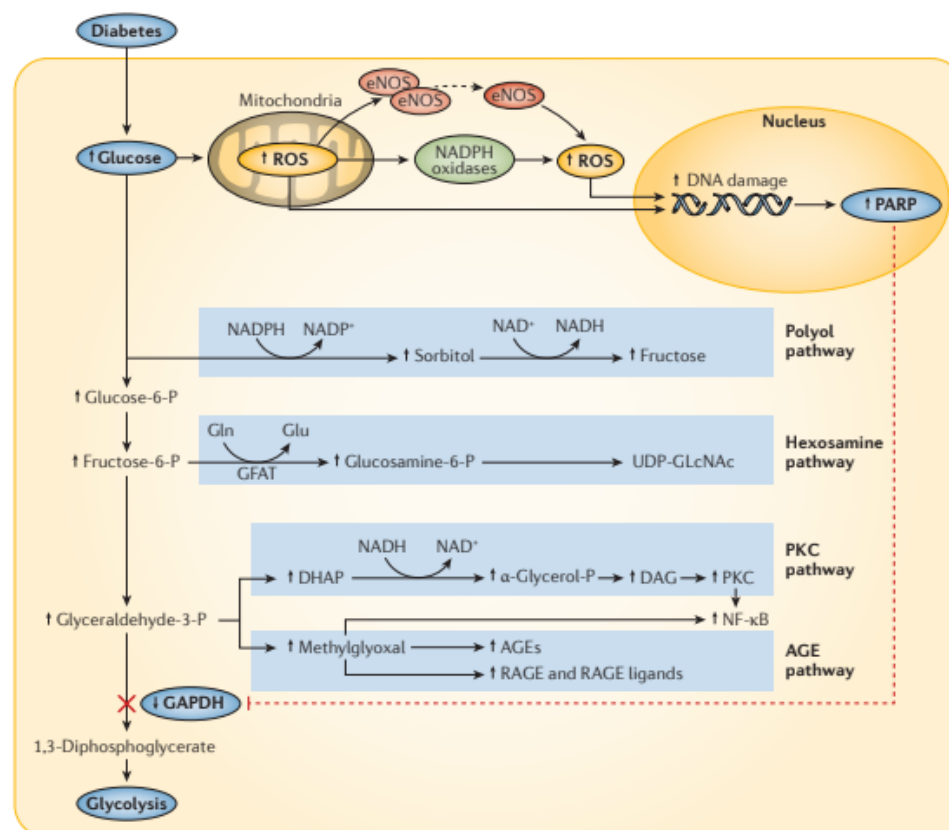


Figure 2 | The central role of ROS in diabetic complications. Mitochondrial production of reactive oxygen species (ROS) accelerates in response to an increase in intracellular glucose. In addition, pathogenic ROS are also generated through the ROS-induced uncoupling of nitric oxide synthase (eNOS) and inactivation of NADPH oxidases. ROS can mediate DNA damage, which in turn activates poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). PolyADP-ribosylation of glyceraldehyde-3-dehydrogenase (GAPDH) by PARP leads to the inhibition of this key glycolytic enzyme and a subsequent bottleneck in glycolysis. As a result, early glycolytic intermediates accumulate and are then diverted into pathogenic signaling pathways. AGE, advanced glycation end-product; DAG, diacylglycerol; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; GFAT, glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PKC, protein kinase C; RAGE, receptor for AGE; UDP-GlcNAc, uridine diphosphate N-acetylglucosamine.

Article number: 15018
doi:10.1038/nrdp.2015.18
Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴,
Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷
and Mark E. Cooper¹

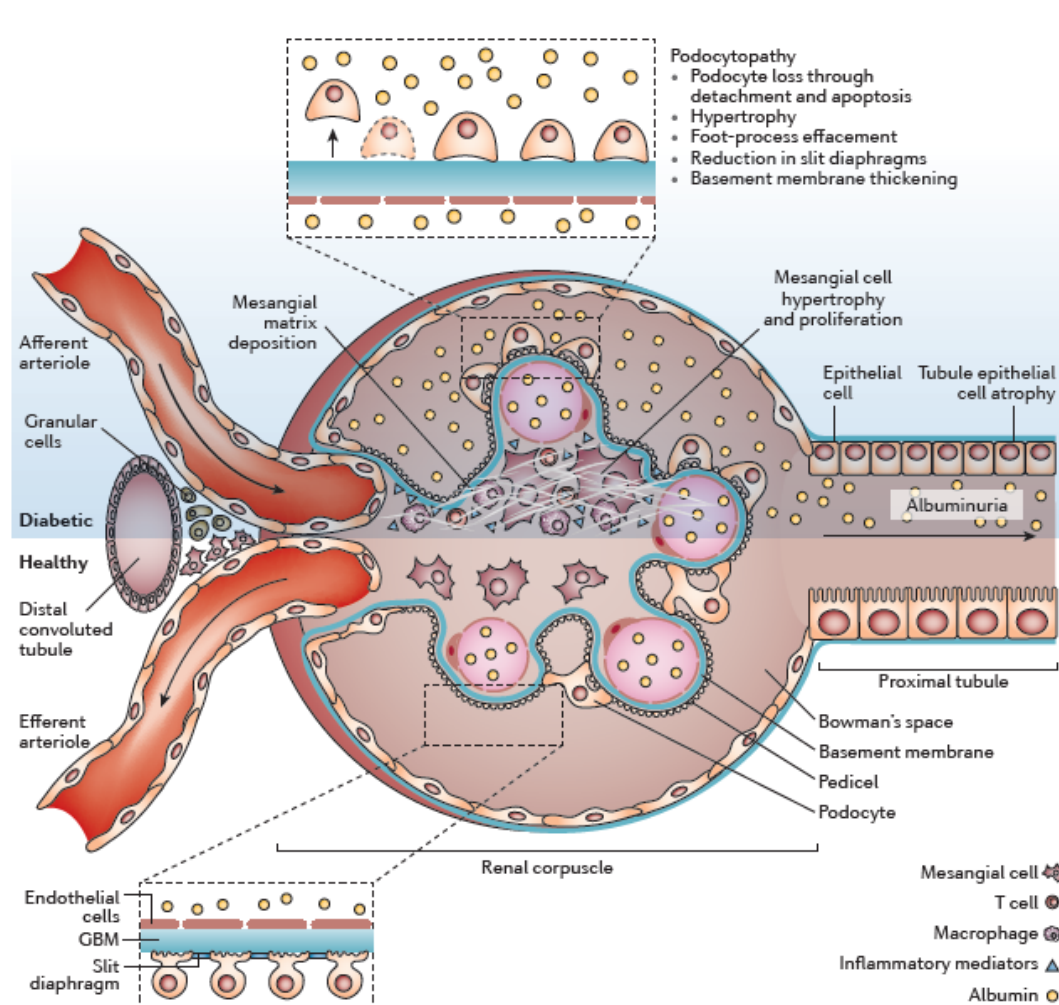


Figure 3 | **Glomerulopathy in diabetes.** Morphological and functional alterations to renal glomeruli are one of the hallmarks of diabetic kidney disease. GBM, glomerular basement membrane.

Article number: 15018
doi:10.1038/nrdp.2015.18
Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴, Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷ and Mark E. Cooper¹

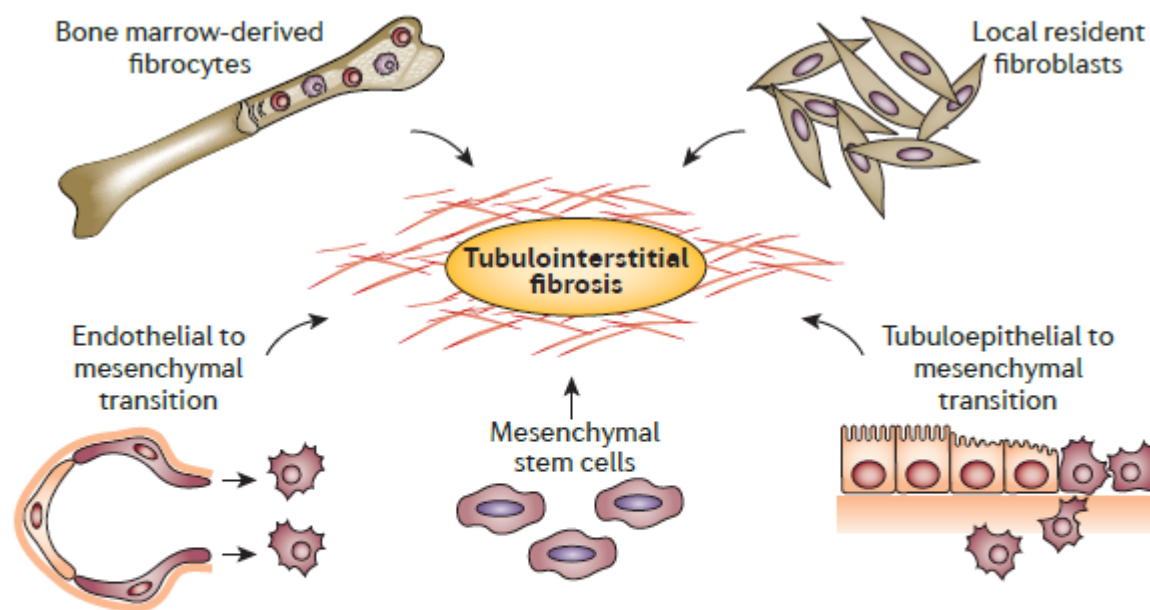


Figure 4 | Cellular contributors to myofibroblast recruitment and subsequent tubulointerstitial fibrosis in DKD. The myofibroblasts responsible for the matrix deposition that leads to tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease (DKD) are derived from various sources. Transformation of local resident fibroblasts, mesenchymal stem cells and bone marrow-derived fibrocytes and the induction of endothelial to mesenchymal and tubuloepithelial to mesenchymal transitions are the main contributors²⁴¹.

Article number: 15018
[doi:10.1038/nrdp.2015.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18)
Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴, Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷ and Mark E. Cooper¹

Box 2 | Proposed histological staging of diabetic glomerulopathy***Class I: glomerular basement membrane thickening alone**

Glomerular basement membrane thickness of >430 nm in men and >395 nm in women

Class II: mesangial expansion[‡]

Defined by expansion present in >25% of the mesangium

Class III: nodular sclerosis

Defined by the presence of Kimmelstiel–Wilson lesions but <50% diffuse global glomerulosclerosis

Class IV: advanced diabetic glomerulosclerosis

Defined as >50% diffuse global glomerulosclerosis with or without nodules

*See REF. 77 for more details. [‡]Previously known as diffuse diabetic glomerulosclerosis.

Article number: 15018
[doi:10.1038/nrdp.2015.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18)

Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴, Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷ and Mark E. Cooper¹

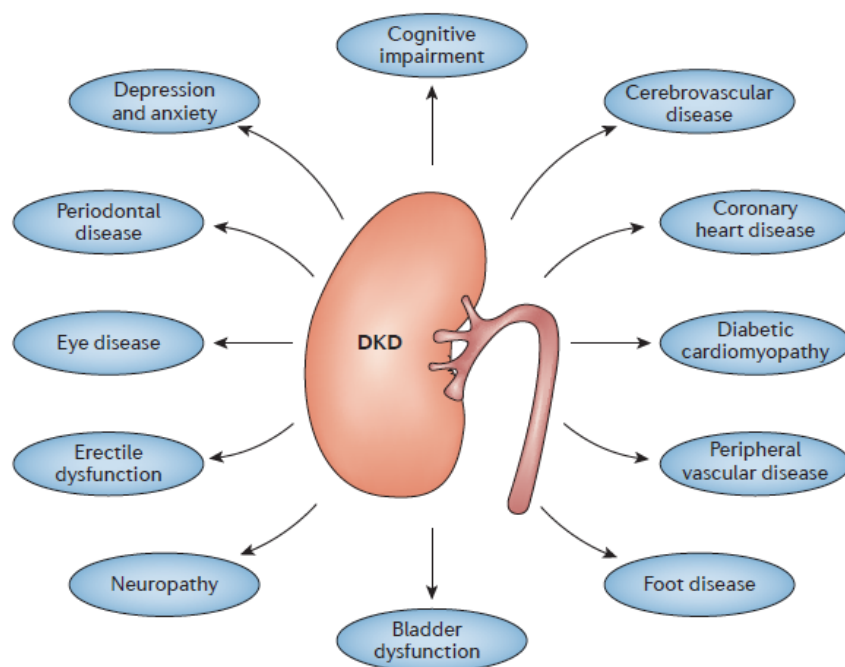


Figure 7 | The strong association between diabetic kidney disease and increased incidence and prevalence of other diabetic complications. The increased risk of diabetic complications for patients with chronic kidney disease (CKD) means that the management of CKD in diabetes is never only focused on the kidney, but must also involve the pro-active prevention, early detection and effective treatment of all diabetic complications.

Article number: 15018
[doi:10.1038/nrdp.2015.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18)

Published online
30 July 2015;
corrected online
29 October 2015

Diabetic kidney disease

Merlin C. Thomas¹, Michael Brownlee², Katalin Susztak³, Kumar Sharma⁴, Karin A. M. Jandeleit-Dahm¹, Sophia Zoungas⁵, Peter Rossing⁶, Per-Henrik Groop⁷ and Mark E. Cooper¹

Several glucose-lowering agents are purported to have pleiotropic renoprotective actions in patients with diabetes and CKD beyond glucose lowering¹⁵⁸. These drugs include metformin, dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors¹⁵⁹, glucagon-like peptide 1 (GLP1) analogues¹⁶⁰, thiazolidinediones¹⁶¹ and sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors¹⁶².

*These **putative** renal benefits are suggested from studies in which these agents reduced or prevented albuminuria in experimental models or in which renal benefits (such as reduced albuminuria) were observed in patients with DKD. Although plausible mechanisms can explain why such agents are renoprotective, **these actions remain to be established by comprehensive clinical trials with a renal focus, although some are currently in progress***



RIACE

Renal Insufficiency And Cardiovascular Events

Premessa. La malattia renale cronica (CKD) rappresenta una delle principali complicanze del diabete di tipo 1 e 2. Essa colpisce circa un terzo delle persone con diabete nel corso della loro vita e rappresenta la prima causa di insufficienza renale terminale in tutto il mondo. La CKD può manifestarsi come proteinuria persistente o come riduzione del filtrato glomerulare e, fin dagli stadi più precoci, si associa ad un aumentato rischio di morte, soprattutto per cause cardiovascolari. Mentre i dati internazionali indicano una riduzione dell'incidenza di microalbuminuria, la riduzione del filtrato glomerulare è in crescita, ma molto meno esplorata come fattore di rischio

Obiettivi. Lo studio RIACE si propone di valutare la relazione fra riduzione del filtrato glomerulare e la morbidità e mortalità cardiovascolare nelle persone con diabete di tipo 2

Tipo di studio. Studio non-profit osservazionale longitudinale multicentrico

Popolazione. Coorte di 15,933 pazienti seguiti per 10 anni

Centri. 19 centri di diabetologia italiani

Promotore. Società Italiana di Diabetologia





Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study

Giuseppe Penno¹ · Anna Solini² · Enzo Bonora³ · Emanuela Orsi⁴ · Cecilia Fondelli⁵ · Gianpaolo Zerbini⁶ · Roberto Trevisan⁷ · Monica Vedovato⁸ · Franco Cavalot⁹ · Luigi Laviola¹⁰ · Antonio Nicolucci¹¹ · Giuseppe Pugliese¹² · for the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group

Acta Diabetologica

Table 1 Mortality rates according to albuminuria and eGFR categories

	N	Events	Percent events	Events per 1000 patient-years (95% CI)	P
All individuals	15,656	3602	23.01	31.02 (30.01–32.04)	
Albuminuria categories					< 0.0001
A1 (< 30 mg day ⁻¹)	11,460	2140	18.67	24.56 (23.52–25.60)	
A1a (< 10 mg day ⁻¹)	5990	980	16.36	21.29 (19.96–22.62)	
A1b (10–29 mg day ⁻¹)	5470	1160	21.21	28.22 (26.60–29.85)	
A2 (30–299 mg day ⁻¹)	3465	1102	31.80	45.22 (42.55–47.89)	
A3 (≥ 300 mg day ⁻¹)	731	360	49.25	78.29 (70.20–86.37)	
eGFR categories					< 0.0001
G1 (≥ 90 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	5776	676	11.70	14.80 (13.69–15.92)	
G2 (60–89 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	7174	1653	23.04	31.07 (29.58–32.57)	
G2a (75–89 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	4268	903	21.16	28.26 (26.41–30.10)	
G2b (60–74 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	2906	750	25.81	32.31 (29.78–34.84)	
G3 (30–59 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	2427	1086	44.75	68.68 (64.60–72.77)	
G3a (45–59 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	1667	652	39.11	57.75 (53.31–62.18)	
G3b (30–44 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	760	434	57.11	95.99 (86.96–105.03)	
G4–5 (< 30 mL min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	279	187	67.03	131.32 (112.50–150.15)	

eGFR estimated glomerular filtration rate, CI confidence interval



Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study

Giuseppe Penno¹ · Anna Solini² · Enzo Bonora³ · Emanuela Orsi⁴ · Cecilia Fondelli⁵ · Gianpaolo Zerbini⁶ · Roberto Trevisan⁷ · Monica Vedovato⁸ · Franco Cavalot⁹ · Luigi Laviola¹⁰ · Antonio Nicolucci¹¹ · Giuseppe Pugliese¹² · for the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group

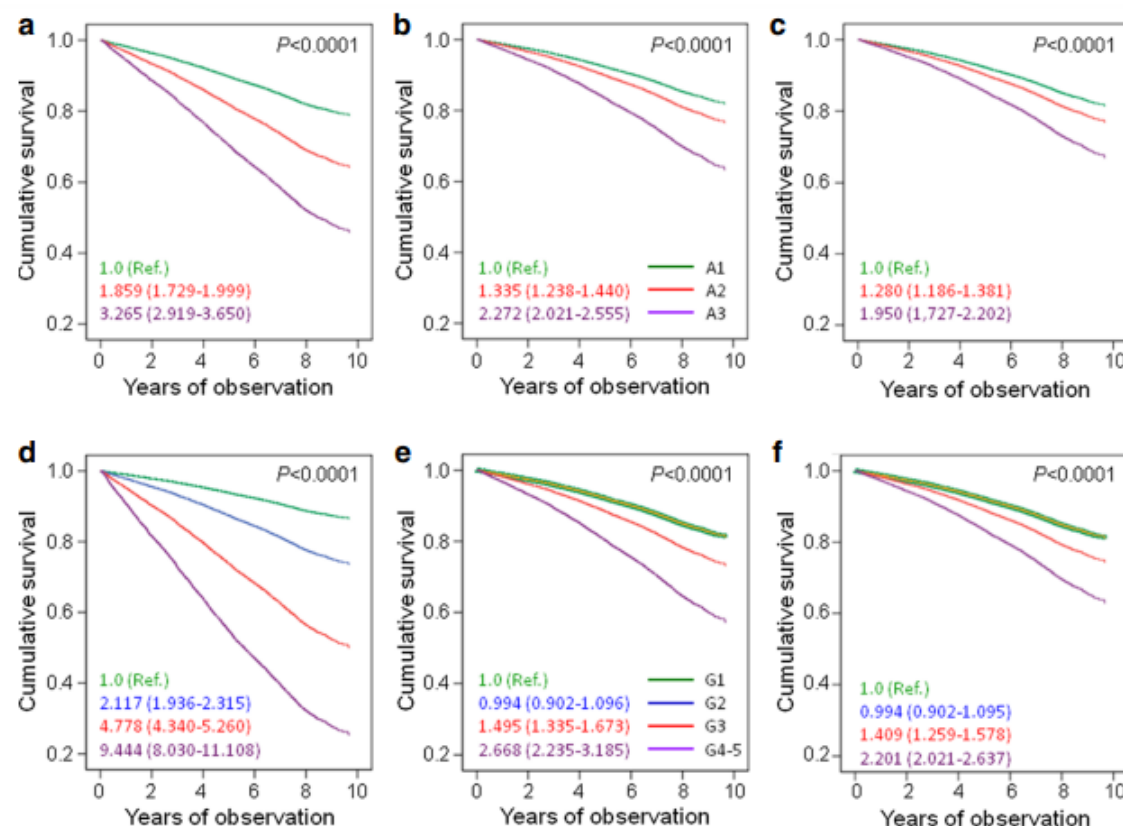
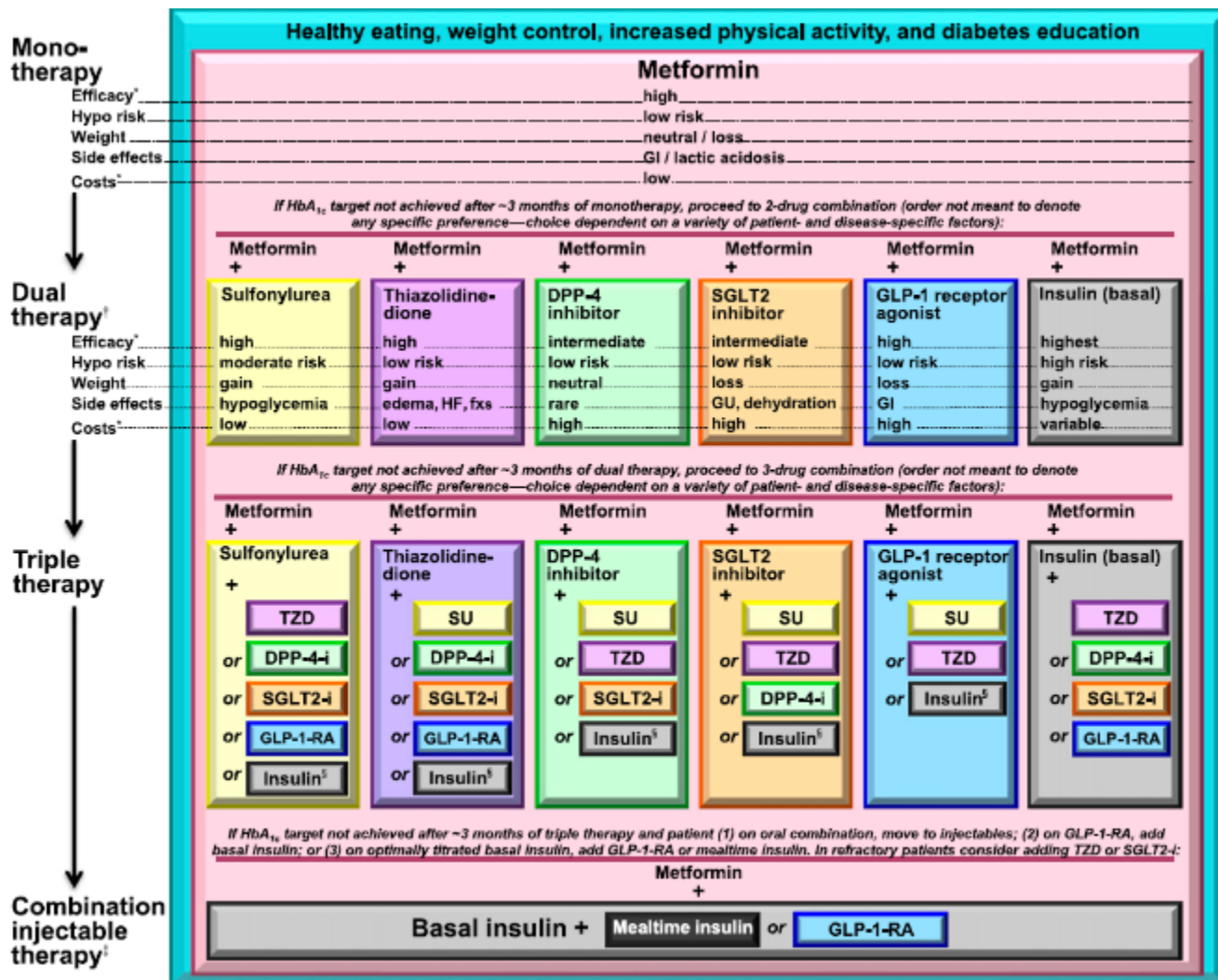


Fig. 1 Cumulative survival by Cox proportional hazards regression, unadjusted (**a**, **d**), adjusted for multiple confounders (**b**, **e**) and further adjusted for each other (**c**, **f**), according to albuminuria (A1, A2,

and A3, **a–c**) and eGFR (G1, G2, G3, and G4-5, **d–f**) categories. HRs (95% CI) for mortality are shown for each category. *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval

2015 ADA-EASD Position Statement: Approccio TREAT TO TARGET



La scelta della terapia è basata esclusivamente sulle caratteristiche farmacologiche delle differenti classi con l'obiettivo primario della efficacia nella riduzione della glicata.

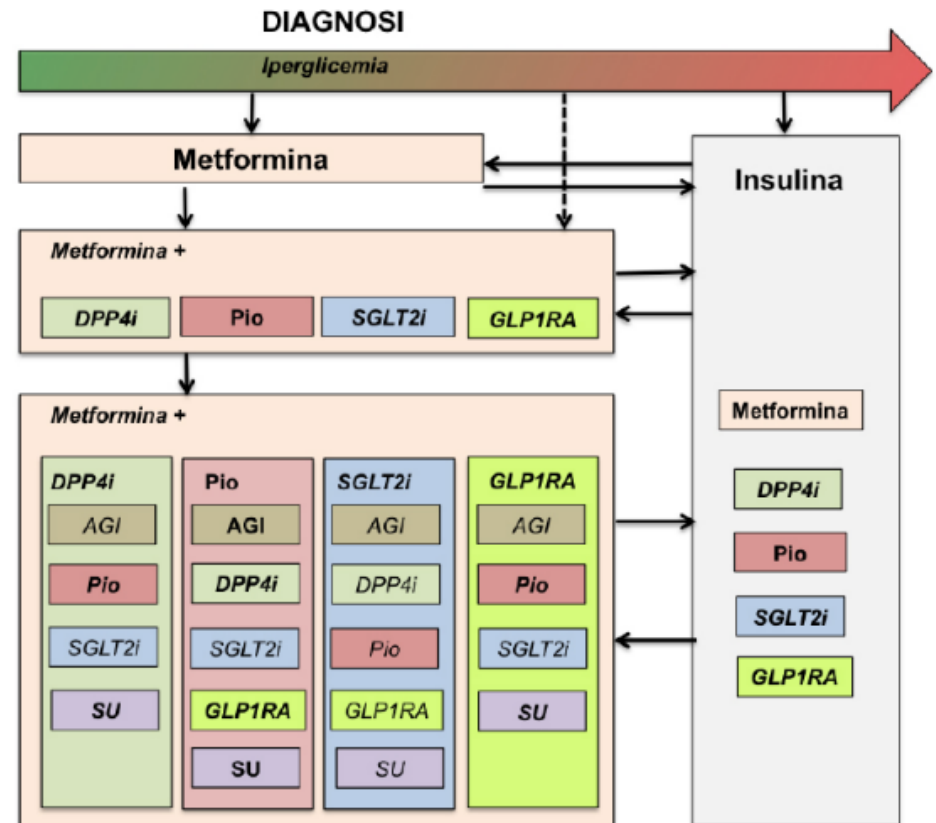
Approccio TREAT to TARGET basato sul profilo rischio beneficio delle diverse classi



Il parametro principale resta il livello di compenso metabolico come espresso dalla freccia 'iperglicemia'

La scelta dei farmaci da aggiungere alla metformina deve essere effettuata tenendo conto delle caratteristiche del paziente, comprese le comorbidità, i rischi e i benefici di ciascun farmaco, individualizzando la terapia.

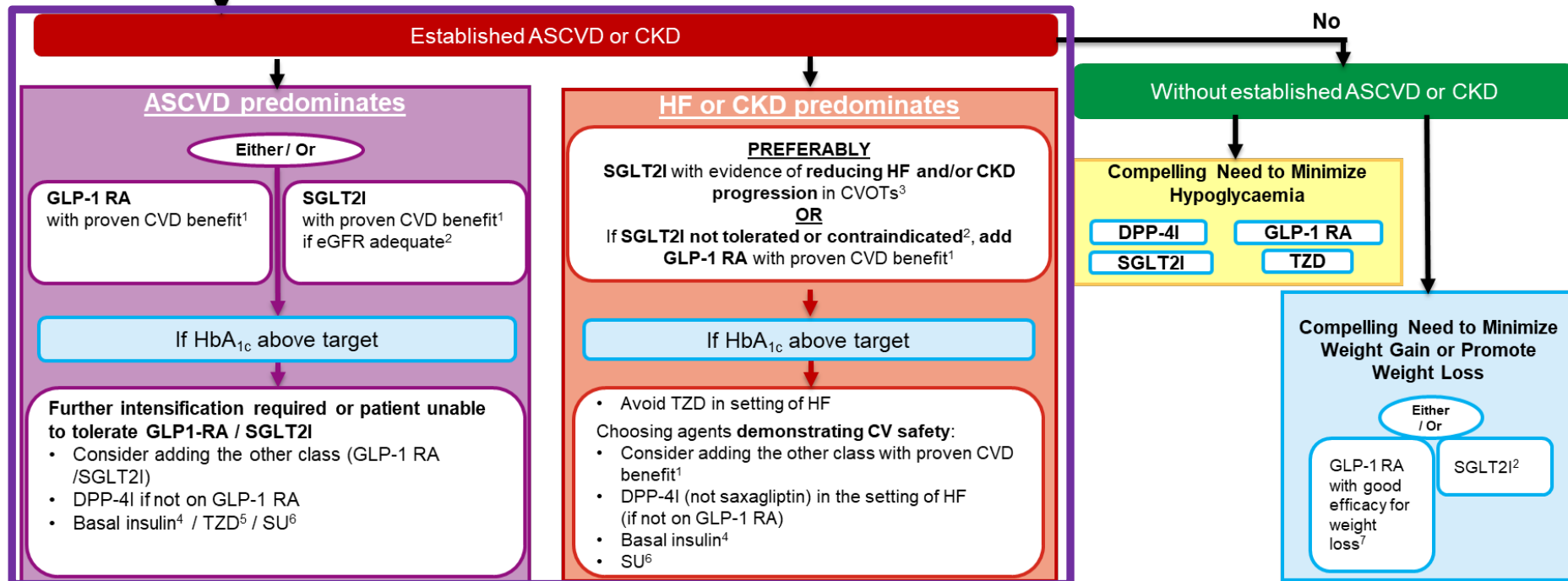
VI B



2018 ADA-EASD Position Statement: come l'algoritmo terapeutico traduce le considerazioni generali

Glucose-Lowering Medication in Type 2 Diabetes: Overall Approach

First line therapy is **metformin** and **comprehensive lifestyle** (including weight management and physical activity) management. If HbA_{1c} level is above target then proceed as below.



ADA-EASD Consensus Statement 2019 update: il pieno superamento del TREAT to TARGET

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD OR HF¹

Consider independently of baseline HbA_{1c} or individualized HbA_{1c} target

ASCVD PREDOMINATES

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years + LVH or coronary, carotid, lower extremity artery stenosis $>50\%$)

PREFERABLY
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

OR
SGLT2i
with proven CVD benefit¹
if eGFR adequate²

If HbA_{1c} above target

HF OR CKD PREDOMINATES

- Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)
- CKD: Specifically eGFR 30–60 ml min⁻¹ [1.73m]⁻² or UACR >30 mg/g, particularly UACR >300 mg/g

PREFERABLY
SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³

OR
If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

NO

If HbA_{1c} above individualized target proceed as below

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

DPP-4i

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²
OR
TZD

GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²
OR
TZD

SGLT2i²

If HbA_{1c} above target

GLP-1 RA
OR
DPP-4i
OR
TZD

TZD

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²
OR
DPP-4i
OR
GLP-1 RA

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

**EITHER/
OR**

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss³

SGLT2i²

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss³

ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021

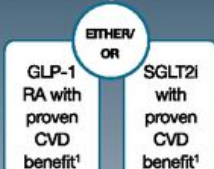
FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Life

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF¹

**CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C,
INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE***

+ASCVD/Indicators of High Risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)



If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin³
- SU⁴

+HF

Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)

SGLT2i with proven benefit in this population^{5,6,7}

+CKD

DKD and Albuminuria⁸

NO

PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

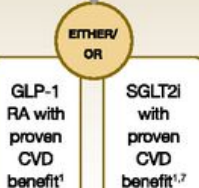
OR

SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs^{5,6,8}

OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD⁹ (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and canagliflozin have primary renal outcome data.



PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Graduazione della qualità delle prove

QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 26 luglio 2021



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Interpretazione delle raccomandazioni

Raccomandazione forte

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Raccomandazione debole

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;
- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.



5. Terapia farmacologica

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, acarbosio 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.

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 26 luglio 2021



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



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, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

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

Metformina

Agonisti recettore GLP1

Inibitori SGLT2

Inibitori DPP4

Acarbose

Pioglitazone

Insulina

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, acarbosio ed insulina come farmaci di terza scelta.

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

Inibitori SGLT2

Agonisti recettore GLP1

Metformina*

Inibitori DPP4**

Acarbose

Insulina

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*



Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular death and all-cause death in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis including the SCORED trial

*Ther Adv Endocrinol
Metab*

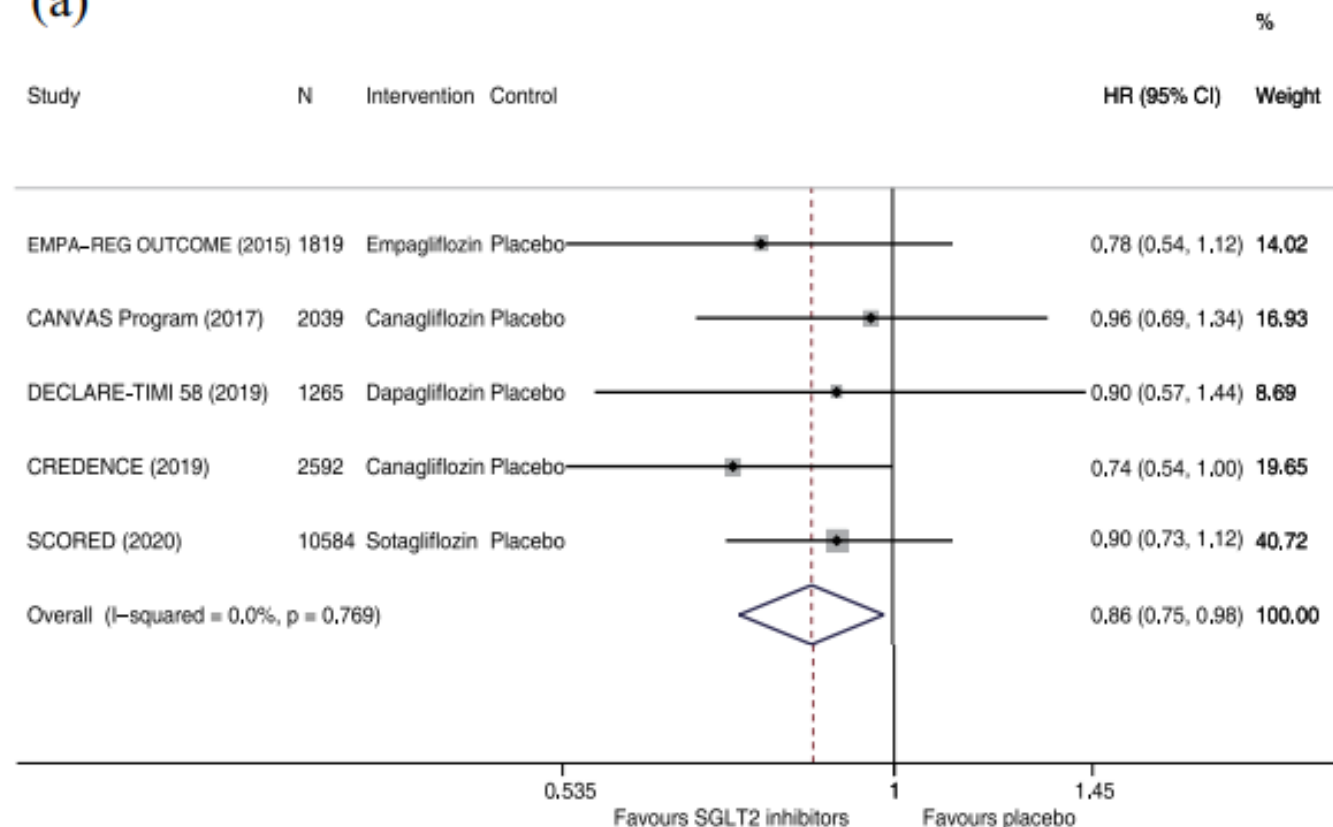
2021, Vol. 12: 1–7

DOI: 10.1177/
20420188211044945

© The Author(s), 2021.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Li-Min Zhao, Ze-Lin Zhan and Mei Qiu 

(a)





Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular death and all-cause death in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis including the SCORED trial

Li-Min Zhao, Ze-Lin Zhan and Mei Qiu 

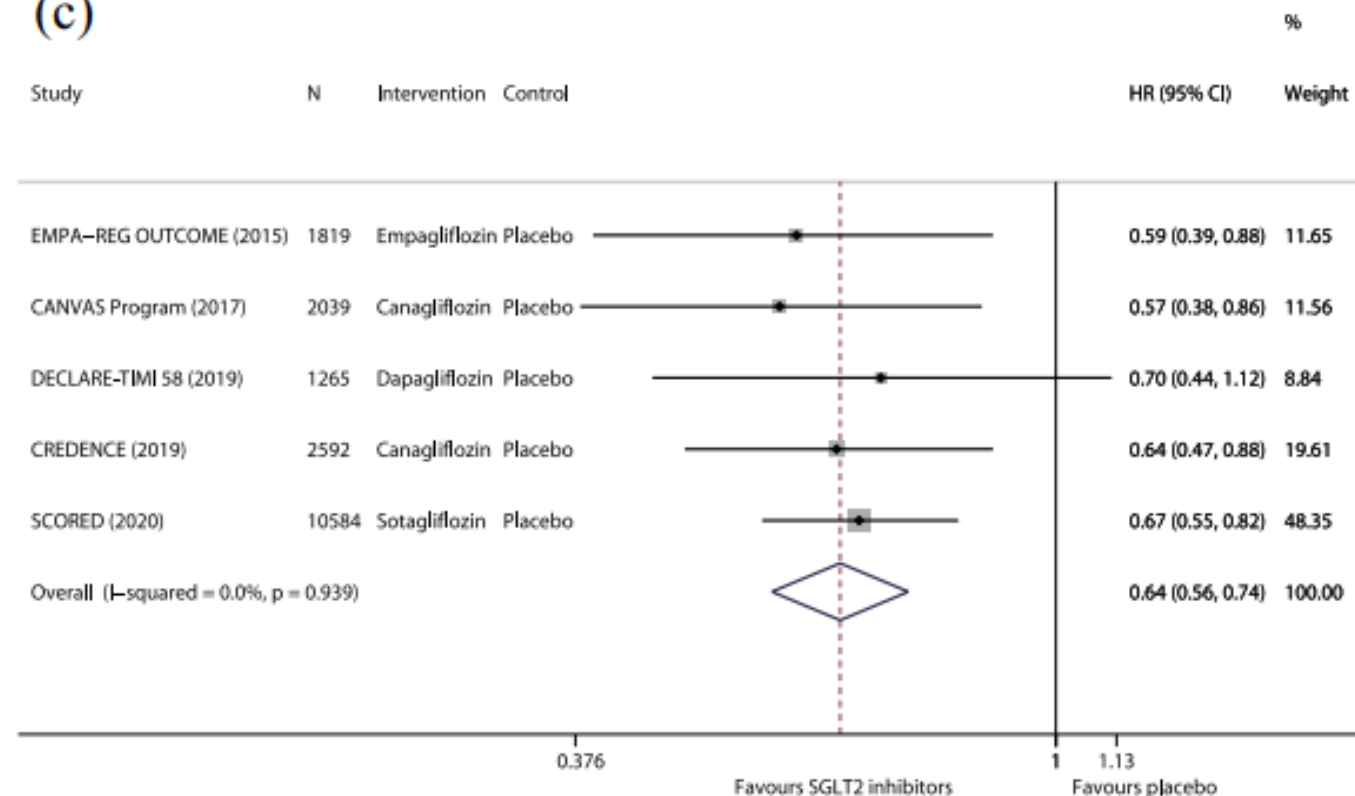
*Ther Adv Endocrinol
Metab*

2021, Vol. 12: 1–7

DOI: 10.1177/
20420188211044945

© The Author(s), 2021.
Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

(c)





Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular death and all-cause death in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis including the SCORED trial

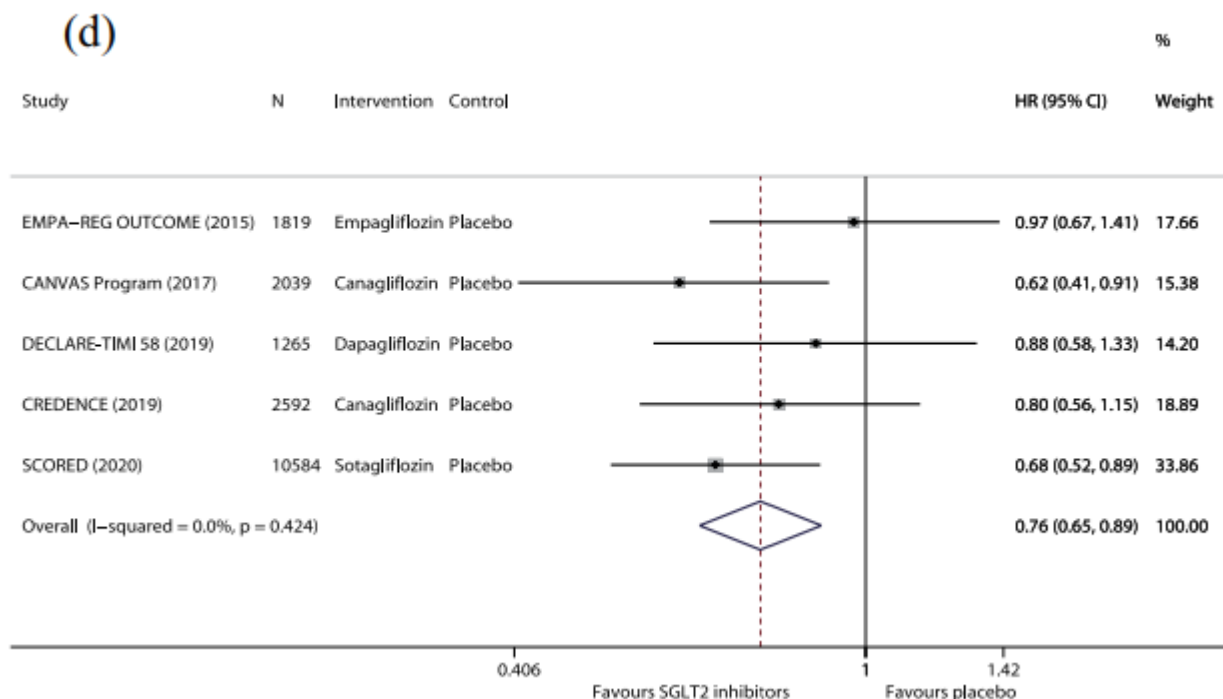
Li-Min Zhao, Ze-Lin Zhan and Mei Qiu 

*Ther Adv Endocrinol
Metab*

2021, Vol. 12: 1–7

DOI: 10.1177/
20420188211044945

© The Author(s), 2021.
Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)



Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease?

Claire C.J. Dekkers¹ and Ron T. Gansevoort²

¹Departments of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands and ²Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Table 1. Summary of outcome trials with SGLT2 inhibitors

Trial and design	Main inclusion criteria	Main cardiovascular outcomes	Main renal outcomes
DECLARE-TIMI 58 DAPA 10 mg or placebo once daily N = 17 160 eGFR = 85.2 mL/min/1.73 m ² Median follow-up: 4.2 years	Type 2 diabetes HbA1c 6.5–12.0% Established atherosclerotic CVD or multiple risk factors for atherosclerotic CVD Creatinine clearance ≥60 mL/min	17% reduction [HR 0.83 (95% CI 0.73–0.95), P = 0.005] of the composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. No effect [HR 0.93 (95% CI 0.84–1.03), P = 0.17] on MACEs	47% reduction [HR 0.53 (95% CI 0.43–0.66), P < 0.0001] of renal-specific composite outcome
EMPA-REG OUTCOME EMPA 10 mg, EMPA 25 mg, or placebo once daily N = 7020 eGFR = 74.1 mL/min/1.73 m ² Median follow-up: 3.1 years	Type 2 diabetes HbA1c 7.0–9.0% without glucose-lowering therapy or HbA1c 7.0–10.0% with stable glucose-lowering therapy BMI ≤45 kg/m ² Established CVD eGFR ≥30 mL/min/1.73 m ²	14% reduction [HR 0.86 (95% CI 0.74–0.99), P = 0.04] of composite of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke	39% reduction [HR 0.61 (95% CI 0.53–0.70), P < 0.001] of renal-specific composite outcome
CANVAS CANA 300 mg, CANA 100 mg or placebo once daily N = 10 142 eGFR = 76.5 mL/min/1.73 m ² Median follow-up: 2.4 years	Type 2 diabetes HbA1c 7.0–10.5% Established CVD or two or more risk factors for CVD eGFR ≥30 mL/min/1.73 m ²	14% reduction [HR 0.86 (95% CI 0.75–0.97), P = 0.02] of composite of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke	40% reduction [HR 0.60 (95% CI 0.47–0.77)] of renal-specific composite outcome
CREDENCE CANA 100 mg or placebo once daily N = 4401 eGFR = 85.2 mL/min/1.73 m ² Median follow-up: 2.6 years	Type 2 diabetes ≥30 years of age HbA1c 6.5–12.0% Established CKD: eGFR 30–90 mL/min/1.73 m ² and UACR 300–5000 mg/g	31% reduction [HR 0.69 (95% CI 0.57–0.83), P < 0.001] of composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure	34% reduction [HR 0.66 (95% CI 0.53–0.81), P < 0.001] of renal-specific composite outcome

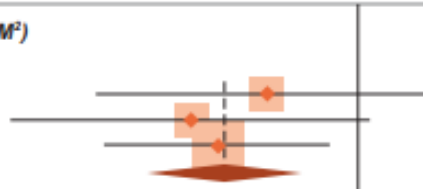
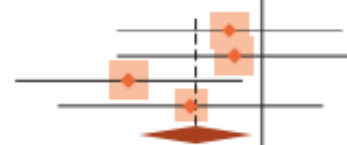
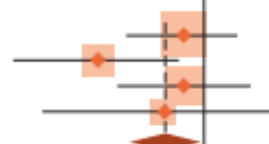
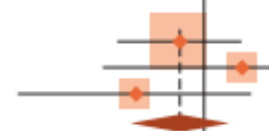
BMI, body mass index; MACEs, major adverse cardiovascular events.

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease?

Claire C.J. Dekkers ¹ and Ron T. Gansevoort²

¹Departments of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands and ²Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Correspondence to: Ron T. Gansevoort; E-mail: r.t.gansevoort@umcg.nl

Trials	SGLT2i n/N	Placebo n/N		Hazard ratio (95% CI)	Estimated NNT per 5 yr
PRIMARY CARDIOVASCULAR OUTCOMES PER EGFR STRATUM (ML/MIN/1.73M²)					
eGFR < 45					
Empagliflozin (EMPA-REG)	54/381	33/189		0.79 (0.51, 1.21)	20
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA		0.65 (0.41, 1.03)	11
Canagliflozin (CREDENCE)	79/678	111/687		0.70 (0.52, 0.93)	11
Subgroup mean (I-squared = 0.0%)				0.71 (0.57, 0.88)	13
eGFR 45 to 60					
Dapagliflozin (DECLARE)	85/606	104/659		0.92 (0.69, 1.23)	28
Empagliflozin (EMPA-REG)	122/831	66/418		0.93 (0.69, 1.26)	52
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA		0.71 (0.53, 0.95)	18
Canagliflozin (CREDENCE)	61/630	75/636		0.83 (0.59, 1.17)	24
Subgroup mean (I-squared = 0.0%)			0.84 (0.72, 0.98)	31	
eGFR 60 to 90					
Dapagliflozin (DECLARE)	367/3838	390/3894		0.95 (0.82, 1.09)	141
Empagliflozin (EMPA-REG)	212/2423	139/1238		0.76 (0.61, 0.94)	23
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA		0.95 (0.80, 1.13)	91
Canagliflozin (CREDENCE)	77/893	83/876		0.90 (0.66, 1.23)	77
Subgroup mean (I-squared = 7.8%)			0.90 (0.82, 1.00)	104	
eGFR > 90					
Dapagliflozin (DECLARE)	304/4137	309/4025		0.94 (0.80, 1.10)	686
Empagliflozin (EMPA-REG)	102/1050	44/488		1.10 (0.77, 1.57)	
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA		0.84 (0.62, 1.13)	71
Subgroup mean (I-squared = 0.0%)			0.94 (0.82, 1.07)	104	

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease?

Claire C.J. Dekkers ¹ and Ron T. Gansevoort²

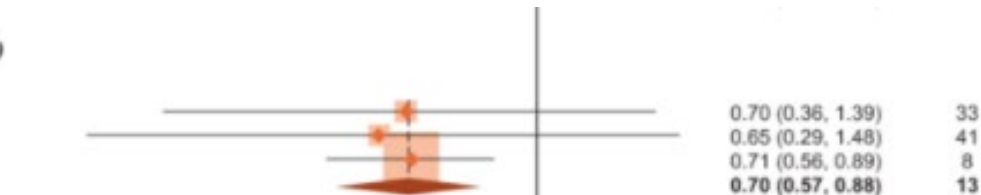
¹Departments of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands and ²Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Correspondence to: Ron T. Gansevoort; E-mail: r.t.gansevoort@umcg.nl

RENAL OUTCOMES PER EGFR STRATUM (ML/MIN/1.73M²)

eGFR < 45

Empagliflozin (EMPA-REG)	21/374	14/189
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA
Canagliflozin (CREDENCE)	122/678	166/687
Subgroup mean (I-squared = 0.0%)		



eGFR 45 to 60

Dapagliflozin (DECLARE)	21/606	38/659
Empagliflozin (EMPA-REG)	24/822	26/416
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA
Canagliflozin (CREDENCE)	58/630	97/636
Subgroup mean (I-squared = 0.0%)		



eGFR 60 to 90

Dapagliflozin (DECLARE)	65/3838	121/3894
Empagliflozin (EMPA-REG)	37/2406	29/1232
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA
Canagliflozin (CREDENCE)	65/893	77/876
Subgroup mean (I-squared = 11.7%)		



eGFR > 90

Dapagliflozin (DECLARE)	41/4137	79/4025
Empagliflozin (EMPA-REG)	18/1043	17/486
Canagliflozin (CANVAS)	NA	NA



