



Prevalencia y caracterización del daño renal en el paciente con diabetes mellitus

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés (últimos 5 años)

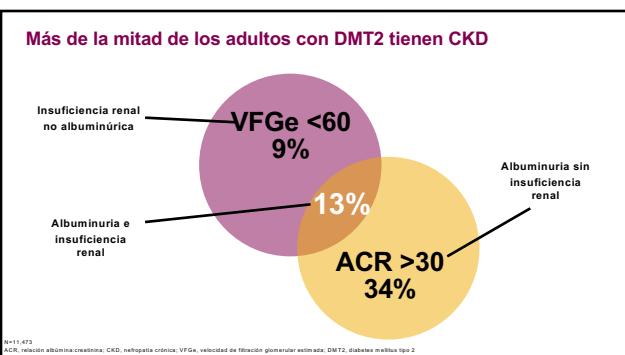
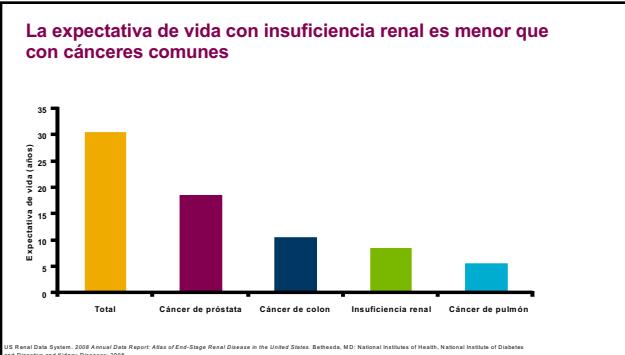
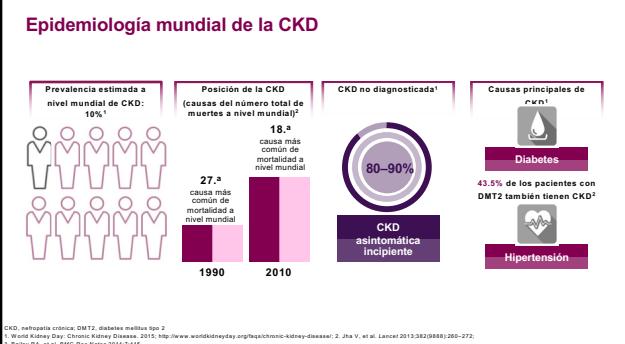
- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Boehringer Ingelheim
- Advisory Board: Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati

EndoDrChen.com

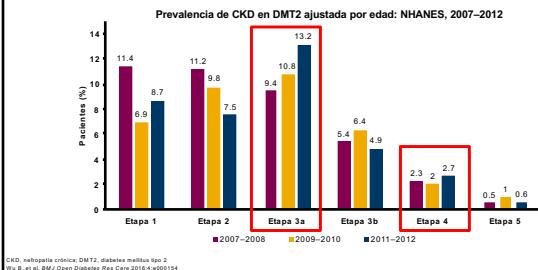
Agenda

- Prevalencia de enfermedad renal diabética
- Fenotipos
- Avances en el tratamiento
 - Papel de los iSGLT2
 - Papel de finerenona

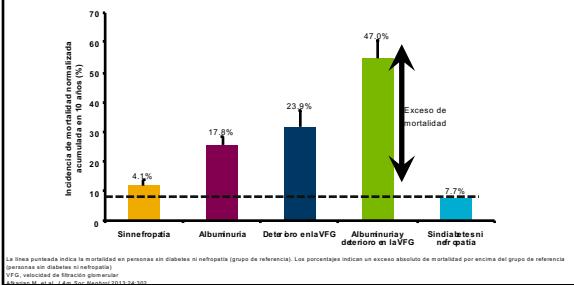
EndoDrChen.com



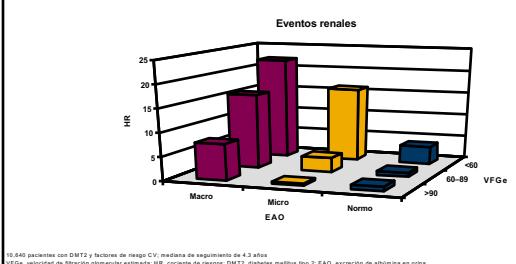
La prevalencia de CKD en pacientes con DMT2 es alta constantemente



La mortalidad se presenta con mayor frecuencia en pacientes con diabetes y nefropatía que en aquellos que no las padecen

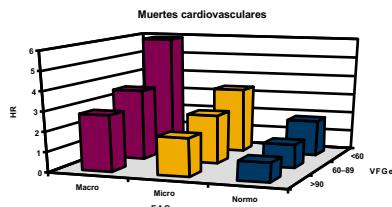


Eventos renales derivados de la VFG e y la albuminuria
La acción en diabetes y vasculopatía: El estudio ADVANCE



Muerte CV por VFGe y albuminuria

La acción en diabetes y vasculopatía: Estudio de evaluación controlada preterAx y diamicroN-MR (ADVANCE)

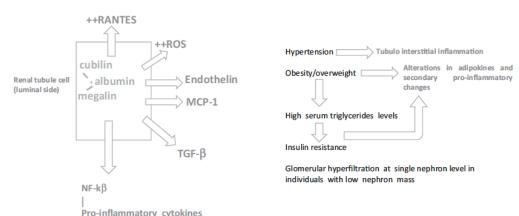


10.440 pacientes con DM2, mediana de seguimiento de 4.3 años
CV, cardiovascular; VFGe, velocidad de filtración glomerular estimada; HR, cociente de riesgo; DM2, diabetes mellitus tipo 2; EAO, excreción de albúmina en orina
Bakris GL, et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1812-1821.

Identificando fenotipos

Nephrotoxic mechanism(s) of proteinuria

Risk factors and mechanisms in non-proteinuric renal diseases



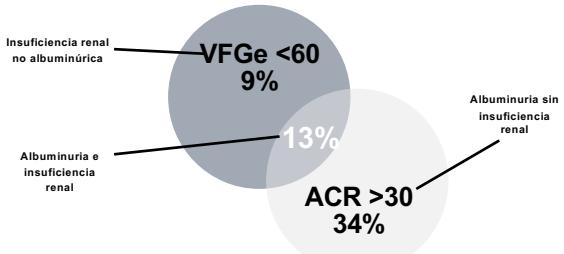
Bolognino D. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:i94

Nefroesclerosis

- Ausencia de proteinuria
- Sedimento urinario relativamente normal
- Causa más común de progresión a enfermedad renal crónica
- La proteinuria sólo es un indicador de daño glomerular
 - Impacto control glicémico y modulación del SRAA
- Puede haber daño tubular o vascular por diabetes
- NHANES III
 - Sólo 30% de pacientes con DM y TFG <60 cc/min tenían albuminuria

Bolignano D. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:i94

Más de la mitad de los adultos con DMT2 tienen CKD



Factores de riesgo y objetivos para prevenir la enfermedad renal/CV

- Glicosa**: Objetivo individualizado de HbA_{1c}, pero generalmente es de ~7%
- TA**: Objetivo de <130/80 mmHg en pacientes con micro/macroalbuminuria
Objetivo de <140/90 mmHg en pacientes con normoalbuminuria²
- Inhibidor de ACE/ARB**: Administrar el inhibidor de ACE o los ARB cuando la excreción de albúminas sea ≥30 mg/g¹
- Lípidos**: Se recomienda la reducción de lípidos para disminuir el riesgo de eventos ateroscleróticos;
no se recomiendan las estatinas en pacientes que reciben hemodiálisis¹

1. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2012;60:S50. 2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. Kidney Int (Suppl) 2012;2337-414

Nuevas terapias para manejo de enfermedad renal diabética

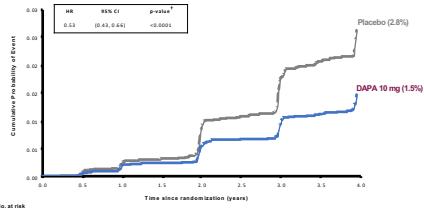
Inhibidores de SGLT2

	Desenlace compuesto mielovascular	Desenlace compuesto renal	Nueva aparición microalbuminuria	Doblamiento creatinina	Terapia reemplazo renal	Muerte renal
	Inhibidores de SGLT2					
EMPAREG (empagliflozina)	0.62 (0.54-0.70)	0.61 (0.53-0.70)	0.62 (0.54-0.72)	0.56 (0.39-0.79)	0.45 (0.21-0.97)	NA
CANVAS (canagliflozina)	0.86 (0.75-0.97)	0.60 (0.47-0.77)	0.80 (0.79-0.88)	0.50 (0.30-0.84)	0.77 (0.30-1.97)	NA
DECLARE (dapagliflozina)	NA	0.53 (0.43-0.66)	NA	NA	NA	NA
CREDENCE (canagliflozina)	NA	0.66 (0.53-0.81)	NA	0.60 (0.48-0.76)	0.74 (0.55-1.00)	NA
VERTIS (ertugliflozina)	NA	0.81 (0.63-1.04)	NA	NA	NA	NA
SCORED	NA	0.71 (0.46-1.08)	NA	NA	NA	NA

Desenlaces renales en DECLARE

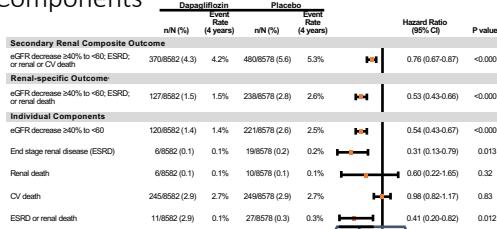
Renal-specific Outcome*

Decrease eGFR $\geq 40\%$, ESRD or Renal Death



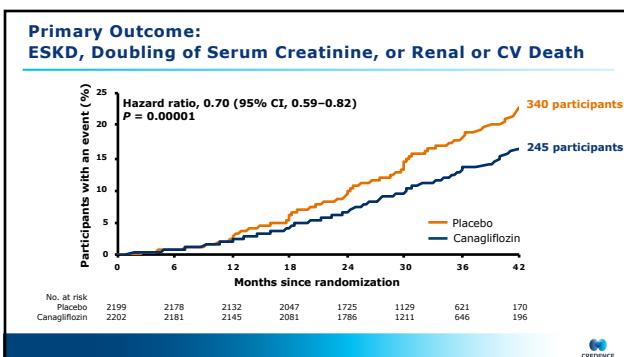
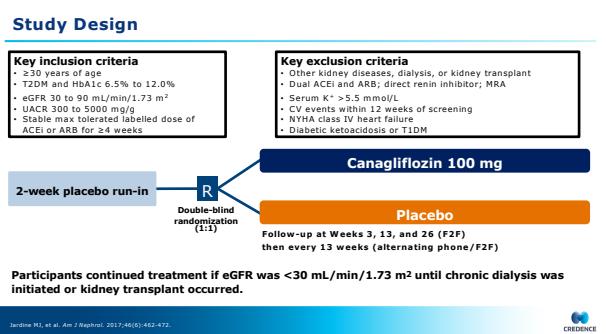
*Prespecified exploratory endpoint. Because the trial met only one of its dual primary outcomes for superiority (CV death or hospital admission for heart failure), all other analyses of additional outcomes should be considered hypothesis generating only. No. at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.

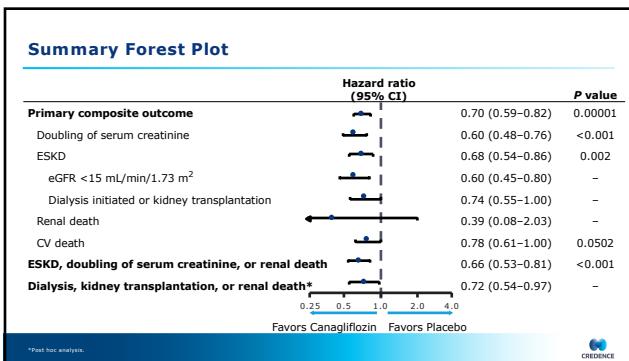
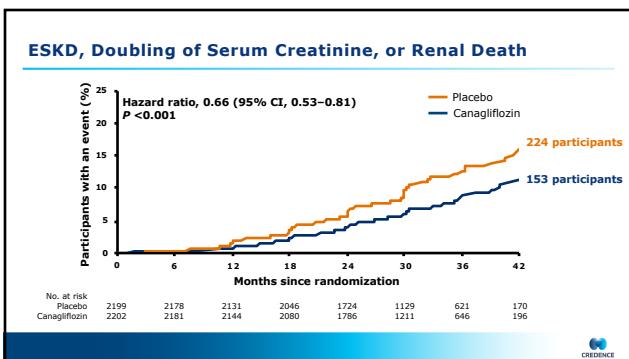
Composite Renal Outcomes and Individual Components*



*Because the trial met only one of its dual primary outcomes for superiority (CV death or hospital admission for heart failure), all other analyses of additional outcomes should be considered hypothesis generating only. † Prespecified endpoint. CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; PBO = placebo.

Estudios con desenlaces renales: pacientes con DM y proteinuria (CREDENCE)





Pacientes con DM y ERC independientemente de proteinuria (SCORED)

Key Inclusion and Exclusion Criteria

SCORED

Inclusion:

- Type 2 diabetes with HbA1c \geq 7%
- eGFR 25-60 mL/min/1.73m 2
 - with no requirement for macro- or micro-albuminuria
- CV risk factors

Exclusion:

- Planned start of SGLT2 inhibitor

Bhatt DL, Starck M, Pitt B, et al., and Steg PG. *N Engl J Med.* 2020; Bhatt DL. AHA 2020, virtual.

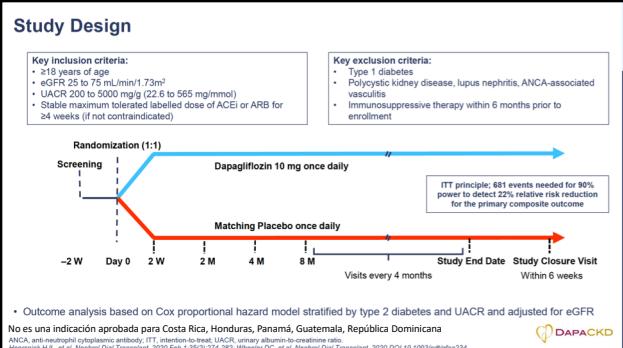
Efficacy Testing Hierarchy

SCORED

Endpoint	Sotagliflozin Rate [Events]	Placebo Rate [Events]	HR (95% CI)	P-value
Total CV death, HHF, and urgent HF visit	5.6 [400]	7.5 [530]	0.74 (0.63-0.88)	0.0004
Total HHF and urgent HF visit	3.5 [245]	5.1 [360]	0.67 (0.55-0.82)	0.0001
CV death	2.2 [155]	2.4 [170]	0.90 (0.73-1.12)	0.35
Total CV death, HHF, non-fatal MI, and non-fatal stroke	7.8 [541]	10.4 [738]	0.72 (0.63-0.83)	0.000008*
Total CV death, HHF, urgent HF visit, and HF while hospitalized	6.4 [453]	8.3 [589]	0.76 (0.65-0.89)	0.0005*
First sustained** \geq 50% decrease in eGFR, chronic dialysis, renal transplant or sustained* eGFR <15 mL/min/1.73m 2	0.5 [37]	0.7 [52]	0.71 (0.46-1.08)	0.11*
All-cause death	3.5 [246]	3.5 [246]	0.99 (0.83-1.18)	0.93*
Total CV death, non-fatal MI, and non-fatal stroke	4.8 [343]	6.3 [442]	0.77 (0.65-0.91)	0.002*

*For \geq 30 days. *Nominal p-value. Rate = number of events per 100 patient-years.Bhatt DL, Starck M, Pitt B, et al., and Steg PG. *N Engl J Med.* 2020; Bhatt DL. AHA 2020, virtual.

Pacientes con proteinuria con y sin DM (DAPA-CKD)

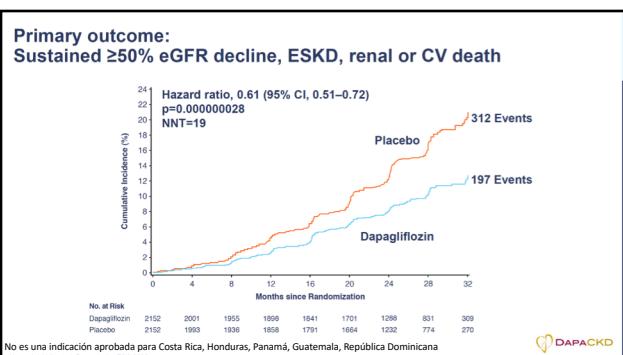


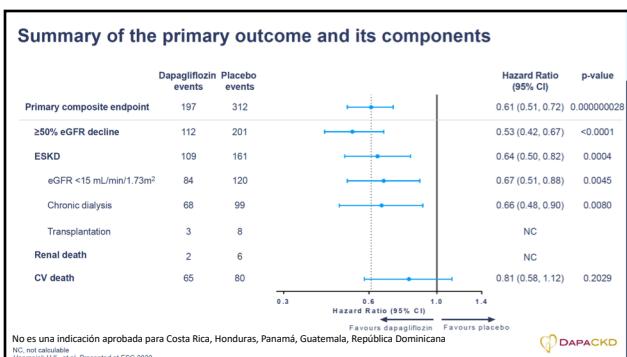
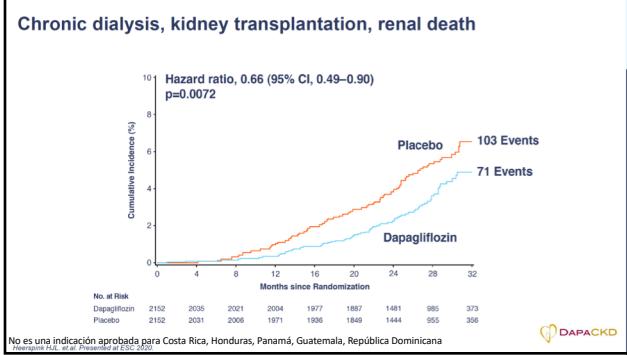
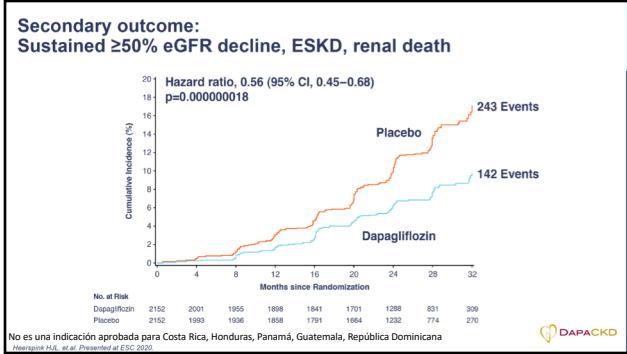
Baseline characteristics

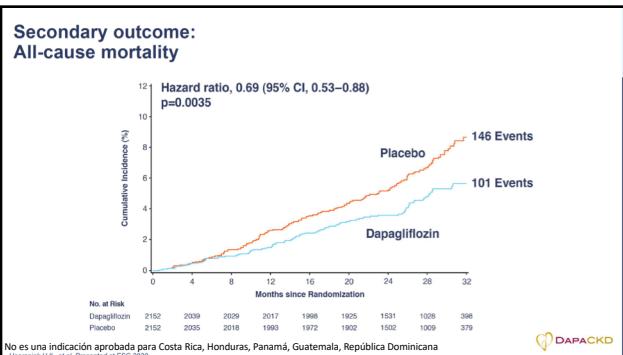
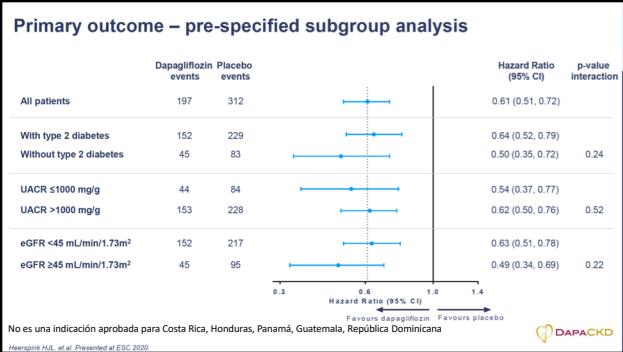
	Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)
Age, years, mean	62	62
Sex, female, %	33	33
Race, %		
White	52	54
Black or African-American	5	4
Asian	35	33
Other	8	8
Type 2 diabetes, %	68	67
Systolic blood pressure, mmHg, mean	137	137
eGFR, mL/min/1.73m ² , mean	43	43
UACR, mg/g, median	965	934
ACEi or ARB, %	97	97

No es una indicación aprobada para Costa Rica, Honduras, Panamá, Guatemala, República Dominicana

Hewitt DC, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 DOI:10.1093/ndt/gfaa234







Safety

Safety outcomes*, n (%)	Dapagliflozin (N=2149)	Placebo (N=2149)
Discontinuation of study drug	274 (12.8)	309 (14.4)
Discontinuation due to adverse event	118 (5.5)	123 (5.7)
Any serious adverse event	633 (29.5)	729 (33.9)
Adverse events of interest		
Amputation [†]	35 (1.6)	39 (1.8)
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0	2 (0.1)
Fracture [‡]	85 (4.0)	69 (3.2)
Renal related adverse event [§]	155 (7.2)	188 (8.7)
Major hypoglycaemia [§]	14 (0.7)	28 (1.3)
Volume depletion [‡]	127 (5.9)	90 (4.2)
Serious adverse events of volume depletion	22 (1.0)	18 (0.8)

No es una indicación aprobada para Costa Rica

*Safety outcomes reported in participants on and off treatment. [†]surgical or spontaneous/non-surgical amputation, excluding amputation due to trauma. [‡]based on pre-defined list of preferred terms. [§]AE with the following criteria confirmed by the investigator: i) symptoms of severe impairment in consciousness or altered level of consciousness; ii) intervention to treat hypoglycaemia; iii) prompt recovery of acute symptoms following the intervention

Hearnpink H.J., et al. Presented at ESC 2020.

DAPACKD

FDA NEWS RELEASE

FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease

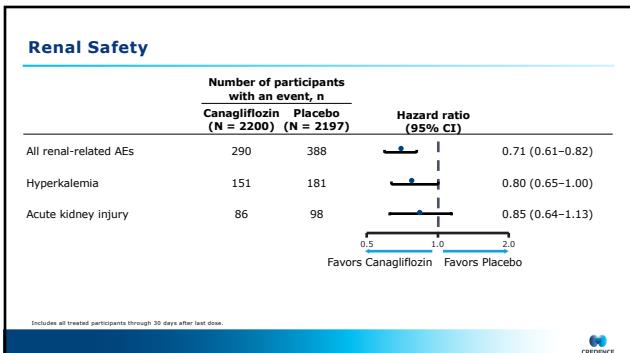
Approval is First to Cover Many Causes of Disease

[f Share](#) [Tweet](#) [in LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

For Immediate Release: April 30, 2021

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Farxiga (dapagliflozin) oral tablets to reduce the risk of kidney function decline, kidney failure, cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease who are at risk of disease progression.

Revisando los eventos adversos



ITU

	ISGLT2	Placebo	P
EMPAREG	18.1%	18.2%	NA
CANVAS	40 x 1000 pts año	37 x 1000 pts año	HR 1.09 (0.89-1.34)
DECLARE	1.5%	1.6%	NS
VERTIS	12.2%	10.2%	NA
CREDENCE	11.1%	10.0%	HR 1.08 (0.90-1.29)

Infección genital

	ISGLT2	Placebo	P
EMPAREG	6.5%	1.8%	NA
CANVAS	69 x 1000 pts año (F) 35 x 1000 pts año (M)	18 x 1000 pts año (F) 11 x 1000 pts año (M)	HR 4.37 (2.78-6.88) (F) HR 3.76 (2.91-4.86) (M)
DECLARE	0.9%	0.1%	<0.001
VERTIS	7.8% (F) 5.1% (M)	2.4% (F) 1.2% (M)	NA NA
CREDENCE	2.2%	0.59%	

Adverse Events of Special Interest

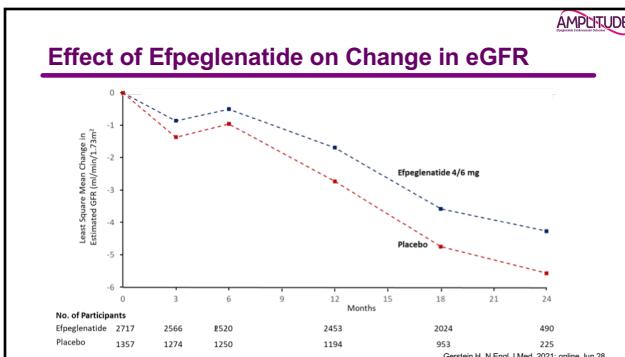
SCORED 

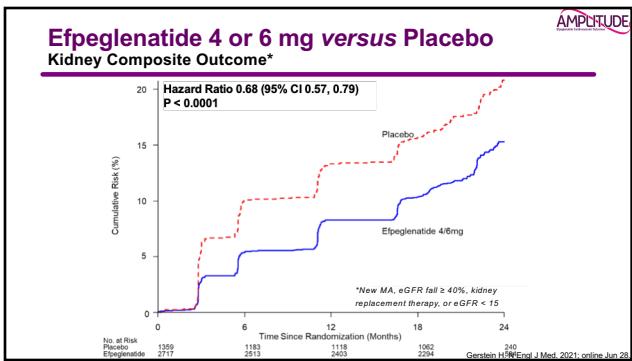
Composite Term	Sotagliflozin N=5291 n (%)	Placebo N=5286 n (%)	P-value
Urinary tract infections	610 (11.5)	585 (11.1)	0.45
Diarrhea	448 (8.5)	315 (6.0)	<0.0001
Volumen depletion	278 (5.3)	213 (4.0)	0.003
Bone fractures	111 (2.1)	117 (2.2)	0.68
Genital mycotic infections	125 (2.4)	45 (0.9)	<0.0001
Severe hypoglycemia	53 (1.0)	55 (1.0)	0.84
Malignancies	47 (0.9)	42 (0.8)	0.60
Venous thrombotic events	31 (0.6)	37 (0.7)	0.46
Adverse event leading to amputation	32 (0.6)	33 (0.6)	0.89
Diabetic ketoacidosis	30 (0.6)	14 (0.3)	0.022
Pancreatitis	12 (0.2)	20 (0.4)	0.16

Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al., and Stea PG. *N Engl J Med*. 2020; Bhatt DL. AHA 2020, virtual.

Otros andiabéticos

	Desenlace compuesto microvascular	Desenlace compuesto renal	Nueva aparición microalbuminuria	Doblamiento creatína	Terapia reemplazo renal	Muerte renal
Inhibidores de DPP4:						
SAVOR (saxagliptina) (1)	NA	1.08 (0.88-1.32)	NA	1.1 (0.89-1.36)	0.90 (0.61-1.32)	NA
EXAMINE (alogliptina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TECOS (sitagliptina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CARMELINA (linagliptina)	0.86 (0.78-0.95)	0.98 (0.82-1.18)	NA	NA	0.87 (0.69-1.10)	NS
Análogos de GLP1						
ELIXA (liraglutide) (2)	NA	NA	NA	1.18 (0.74-1.82)	NS	NS
LEADER (liraglutide)	0.84 (0.79-0.97)	0.78 (0.67-0.92)	0.74 (0.60-0.91)	0.88 (0.66-1.18)	0.87 (0.6-1.24)	1.59 (0.52-4.87)
SUSTAIN-6 (semaglutide)	NA	0.64 (0.46-0.88)	0.54 (0.37-0.77)	1.28 (0.64-2.58)	0.91 (0.40-2.07)	NA
HARMONY (zibiglutide)	NA	NA	NA	NA	NA	NA



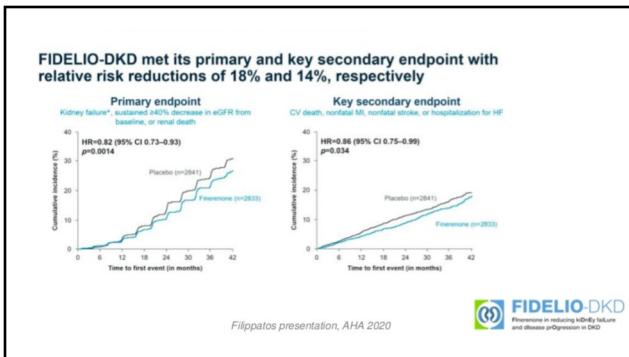
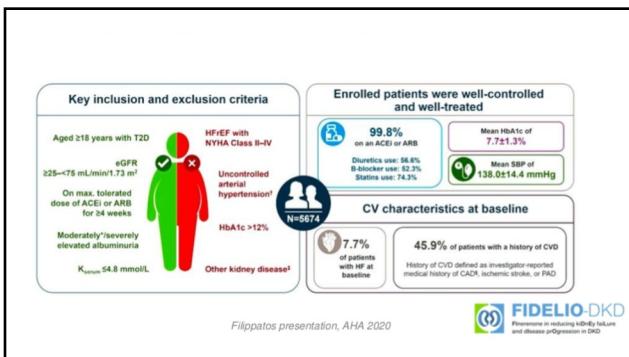
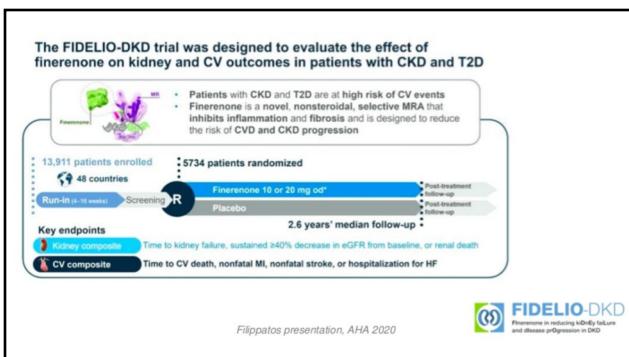


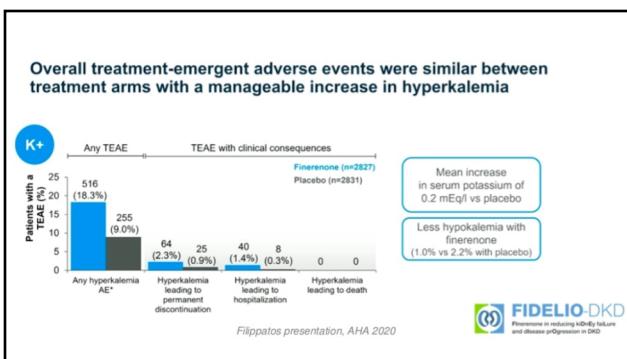
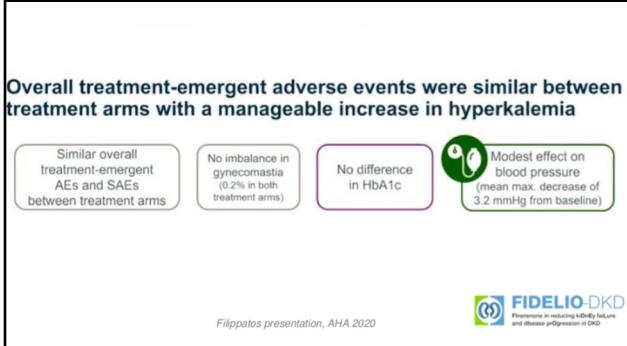
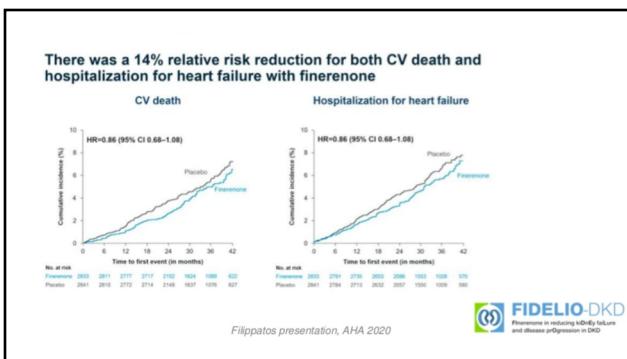
Primary and Secondary Outcomes

	Efpeglenatide N/100 py	Placebo N/100 py	HR (95%CI)	P
Primary Outcome (MACE)	3.9	5.3	0.73 (0.58, 0.92)	0.0069
Expanded MACE	5.4	6.8	0.79 (0.65, 0.96)	0.020
Renal Composite Outcome	7.7	11.6	0.68 (0.57, 0.79)	<0.0001
MACE or non-CV Death	4.5	6.0	0.73 (0.59, 0.91)	0.0040
Renal Function (no MA) or Death	2.5	3.1	0.77 (0.57, 1.02)	0.072
MACE, non-CV Death, HF, Renal Function (no MA)	5.1	7.0	0.71 (0.59, 0.87)	

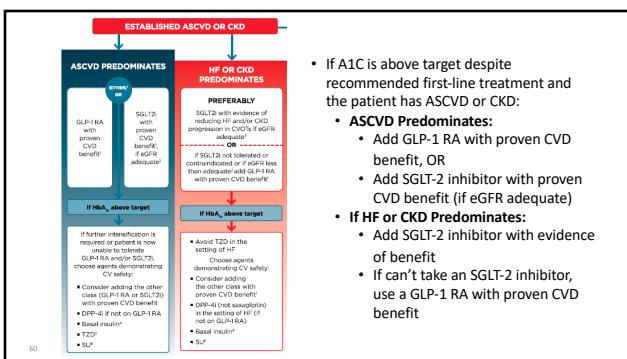
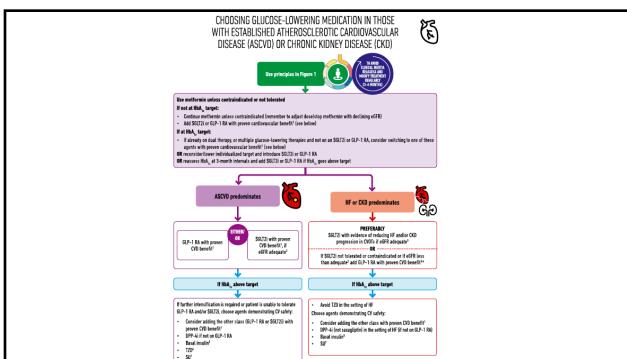
Gerstein H. *N Engl J Med*. 2021; online Jun 28.

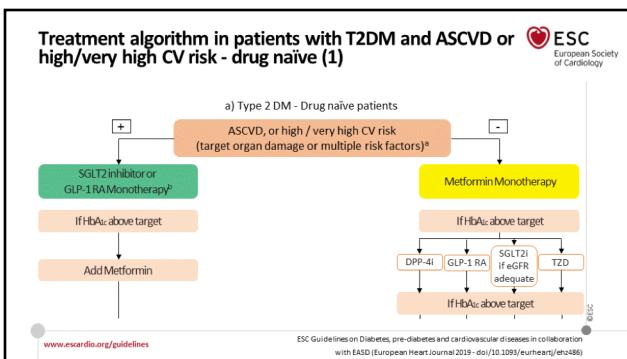
Finerenona: estudio FIDELIO





Impacto en las guías





Consideraciones prácticas y reflexiones finales

Consideraciones prácticas

- A pesar de su efecto nefroprotector, el efecto en reducción de glucosa va bajando entre menor sea TFG
 - La reducción es mínima con TFG <45 cc/min/1.73 m²
 - Se sigue manteniendo el efecto en reducción de peso y presión arterial
 - No está claro los mecanismos
 - En nefroprotección, todos los estudios con TFG >25 cc/min/1.73 m²
- Algunos efectos adversos se presentan con más frecuencia en TFG <45 cc/min/1.73 m²
 - Hipotensión postural: ajustar dosis de diuréticos
 - Algunos datos de hiperkalemia: no así demostrado en los estudios con desenlaces renales, sólo en las fases III

Consideraciones prácticas

- En quiénes tener más cuidado?
 - Adultos mayores y personas frágiles
 - pacientes con amputación previa
- Hay algunos datos en personas post trasplante de riñón
 - Mantiene efectividad
 - Series de casos muy pequeños
 - No interacción con inmunosupresores

Conclusiones

- Los iSGLT2 tienen efecto más allá del efecto glucosúrico
- Han evidenciado menor progresión de enfermedad renal en pacientes con y sin DM
- Se están posicionando como indicación absoluta en el tratamiento de DM y que tengan falla cardíaca y enfermedad renal diabética
- Eficacia glicémica disminuye conforme desciende TFG pero no su efecto nefroprotector
- Las únicas 2 terapias que han mostrado alterar la evolución de neuropatía diabética dese los ARAs son iSGLT2 y canagliflozina

Preguntas...

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:



www.EndoDrChen.com
