



GLIFOZINE NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Dott.ssa Alice Guerini

Nefrologia e Dialisi
ASST Spedali Civili di Brescia

Sommario

Epidemiologia

Nefroprotezione: passato e presente

Linee guida *KDIGO* 2024

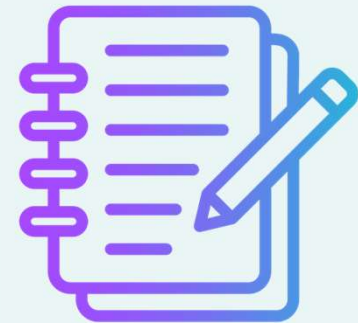
SGLT2i: individuare i pazienti da trattare

SGLT2i: quando?

Safety

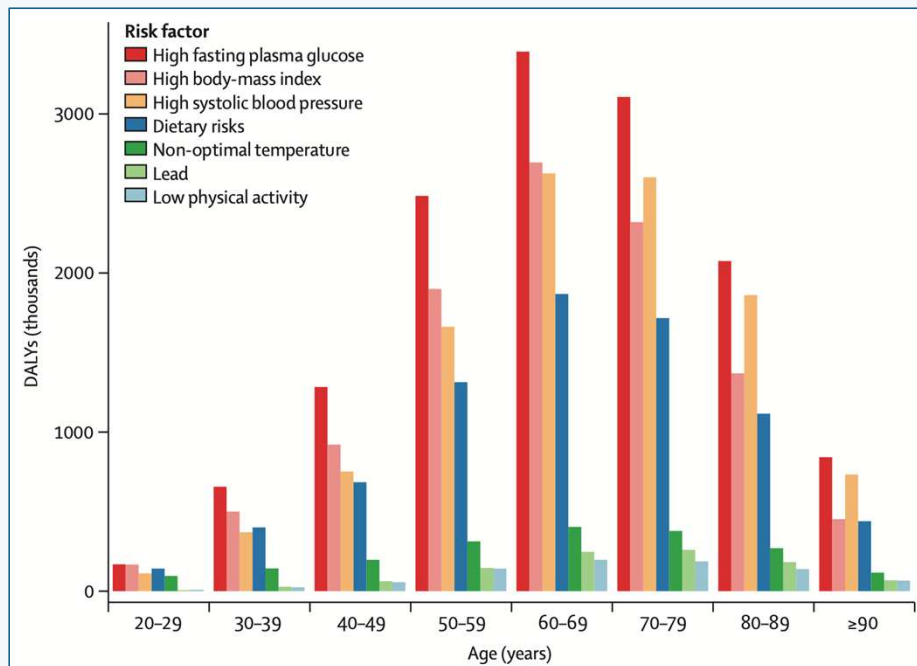
SGLT2i: cosa monitorare?

Counseling



Epidemiologia

Prevalenza: 1 adulto su 10



2023

Leading causes of death

Death rate per 100 000

1 Ischaemic heart disease	158.4 (142.7 to 171.5)
2 Stroke	119.4 (105.8 to 131.2)
3 Chronic obstructive pulmonary disease	60.6 (51.9 to 74.0)
4 Alzheimer's disease and other dementias	40.6 (10.2 to 97.4)
5 Tracheal, bronchus, and lung cancer	35.1 (31.6 to 38.2)
6 Diabetes	34.8 (29.4 to 40.6)
7 Lower respiratory infections	31.9 (27.9 to 36.4)
8 Hypertensive heart disease	26.6 (21.4 to 32.3)
9 Chronic kidney disease	26.5 (23.1 to 29.5)
10 Cirrhosis and other chronic liver diseases	22.1 (19.8 to 24.7)
11 Road injuries	20.7 (16.0 to 24.0)
12 Colorectal cancer	19.4 (17.6 to 21.1)
13 Tuberculosis	16.4 (13.3 to 20.0)
14 Stomach cancer	16.3 (13.9 to 18.5)
15 Falls	14.8 (12.5 to 17.1)
16 HIV/AIDS	14.1 (12.3 to 16.2)
17 COVID-19	13.9 (12.3 to 15.1)
18 Breast cancer	13.7 (12.0 to 15.4)
19 Diarrhoeal diseases	13.1 (8.6 to 20.1)
20 Self-harm	12.9 (11.4 to 14.4)

Global Trends and Projections in Chronic Kidney Disease Burden from Diabetes, Hypertension, and Glomerulonephritis: A Population-Based Study

Kexin Zang et al. Kidney and Blood Pressure Research, 2026 Jan 8.



In un'analisi GBD 2021, **T2DM e ipertensione** rappresentano le cause eziologiche principali di CKD incidenti e di DALYs a livello globale.



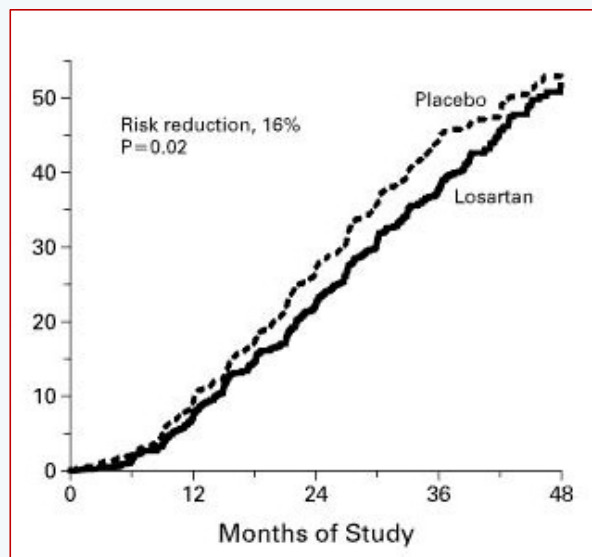
Dal 1990 al 2021 si osserva un **incremento della mortalità in CKD** dovuta a T2DM, ipertensione e glomerulonefriti.

La **CKD dovuta a T2DM** presenta mortalità più elevata e con il tasso di crescita maggiore.

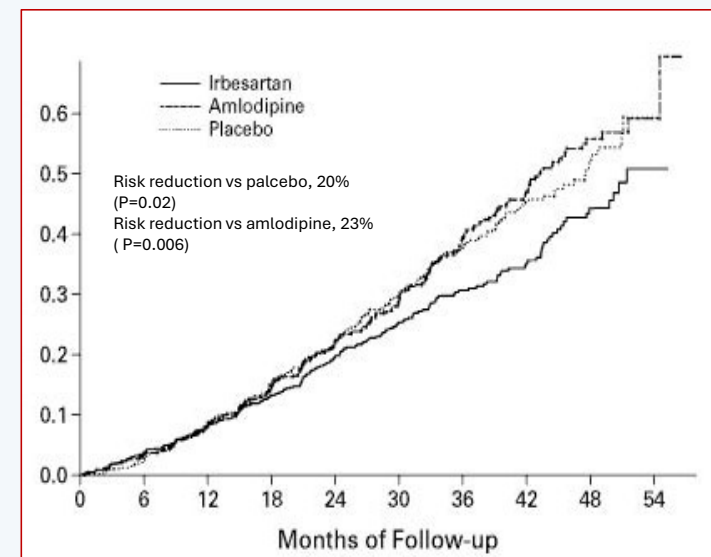
Nefroprotezione: il passato



Raddoppio sCr, ESRD, morte

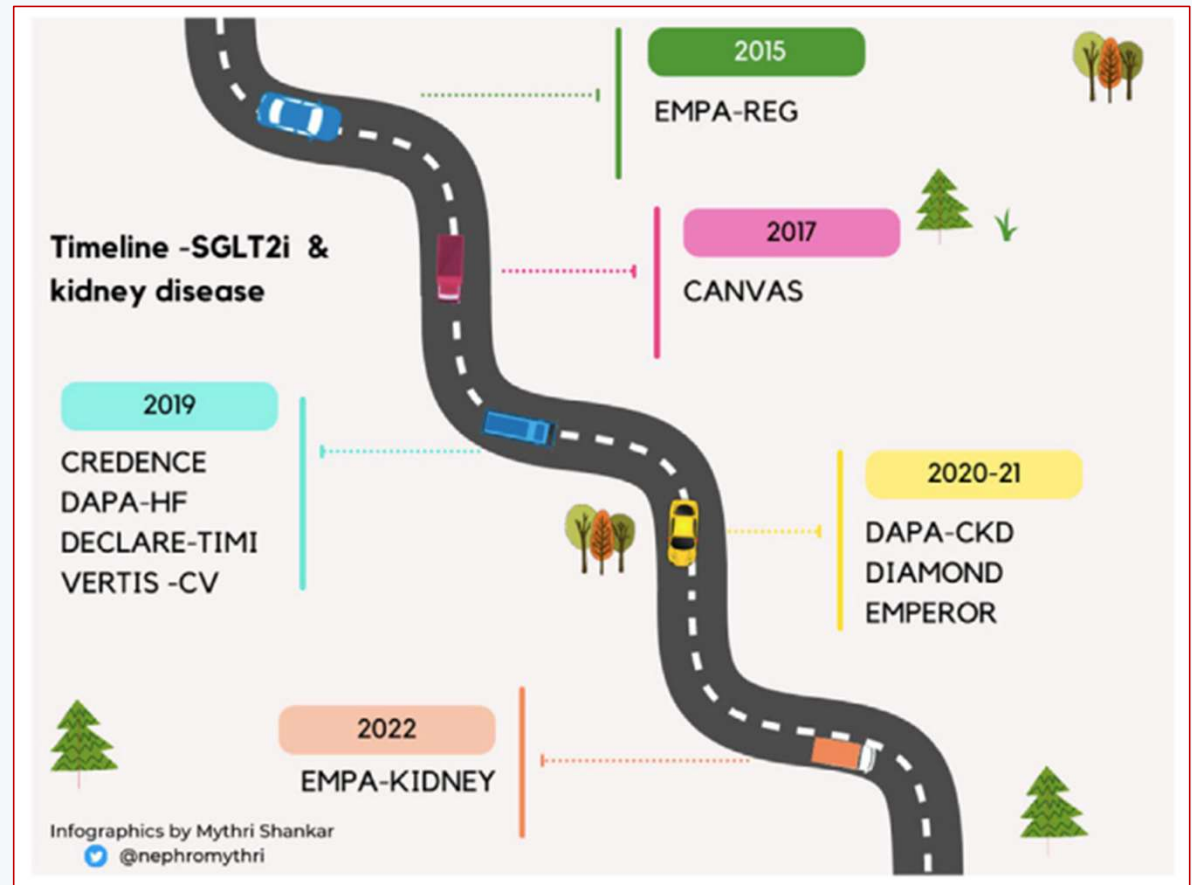
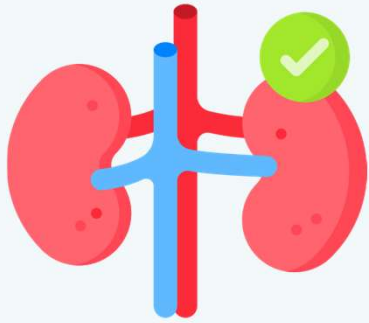


Brenner B et al. NEJM. 2001 Sep 20



Lewis EJ et al. NEJM. 2001 Sep 20

Nefroprotezione: il presente



Nefroprotezione: il presente

			Albuminuria (ACR) categories (mg/g)			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30	30–300	>300	
GFR categories (mL/min per 1.73m ²)	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Study	ACR Category	GFR Category
CRENDENCE	A1	G1, G2
	A2	G1, G2, G3a
DAPA-CKD	A1	G1, G2, G3a, G3b
	A2	G1, G2, G3a, G3b, G4
EMPA-KIDNEY	A1	G1, G2, G3a, G3b, G4, G5
	A2	G1, G2, G3a, G3b, G4, G5

EMPA-REG OUTCOME (G3a, G3b, A2)
CANVAS (G3a, G3b, A2)
DECLARE – TIMI58 (G3a, A2)

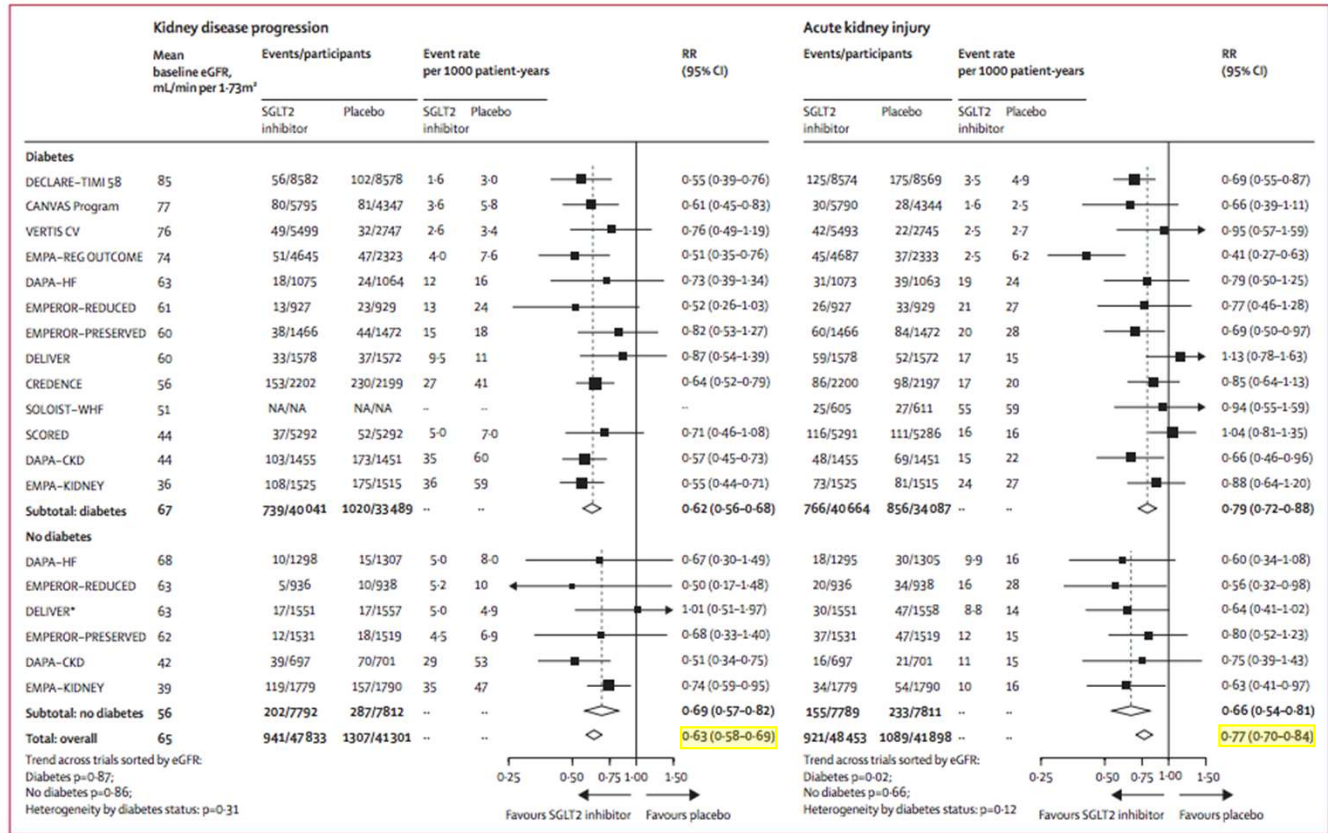
Nefroprotezione: il presente



Rischio progressione MRC
(- 37%)



Rischio AKI
(-23%)

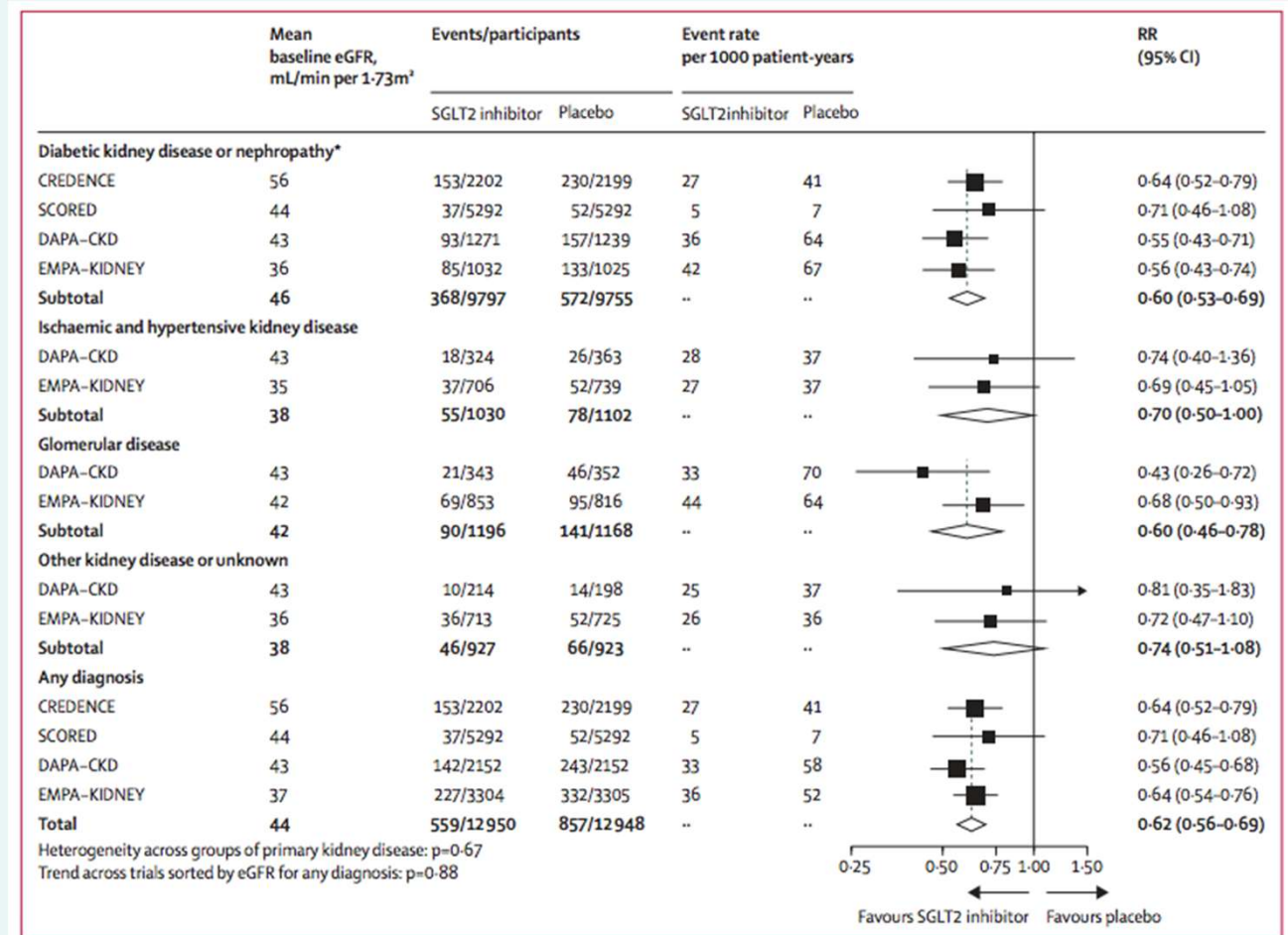


Nefroprotezione: il presente

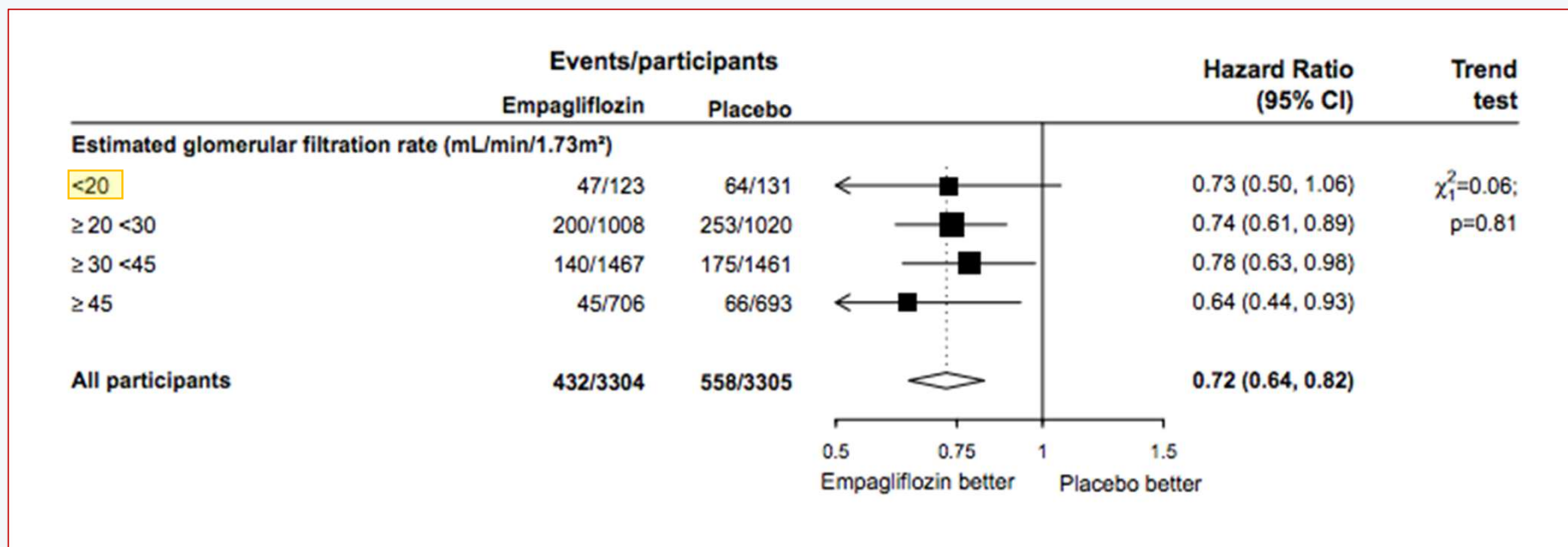
↓ Rischio riduzione eGFR \geq 50%

↓ Rischio ESKD

↓ Rischio morte per ESKD

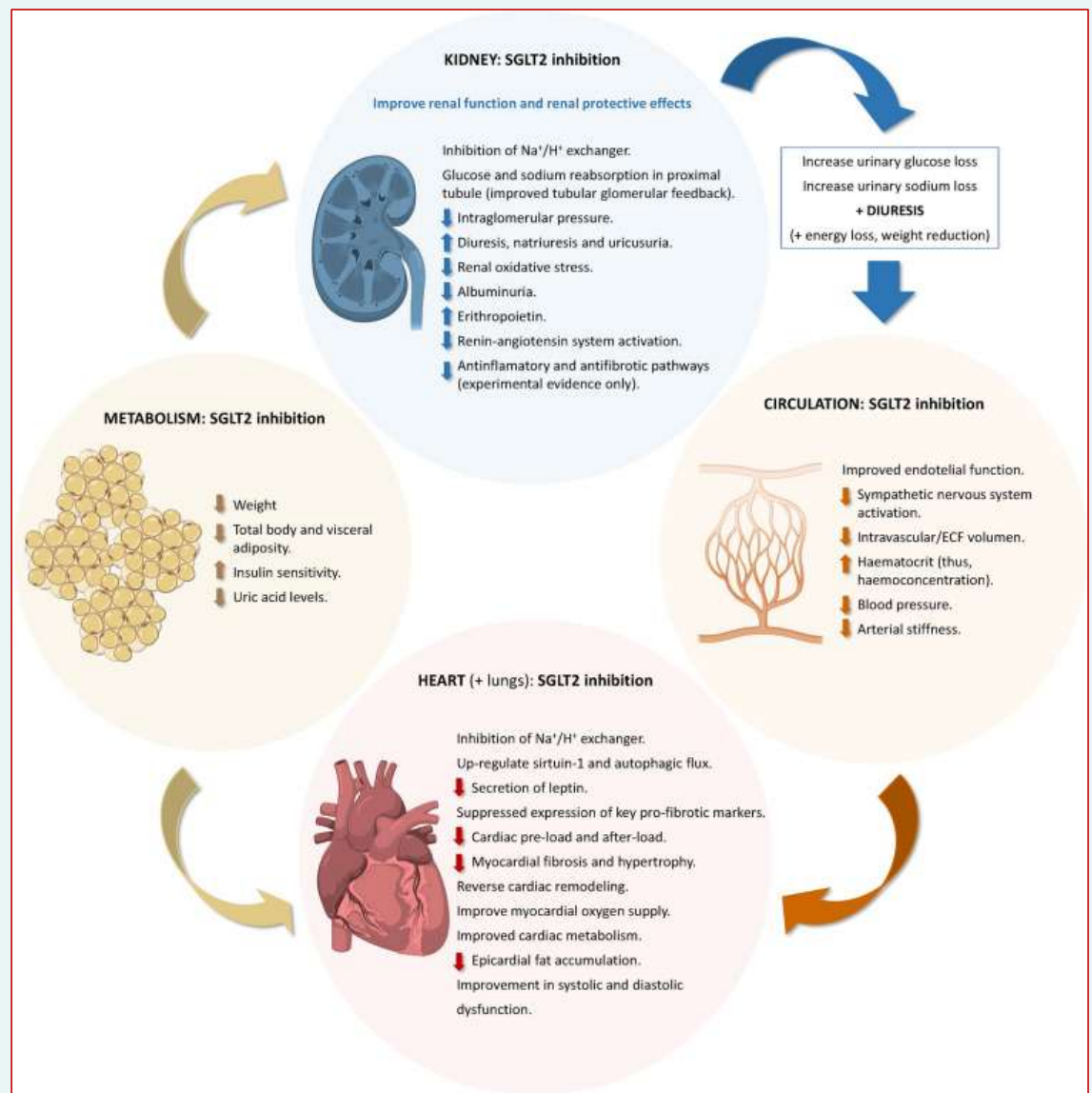


Nefroprotezione: il presente



Progressione CKD o morte per cause CV

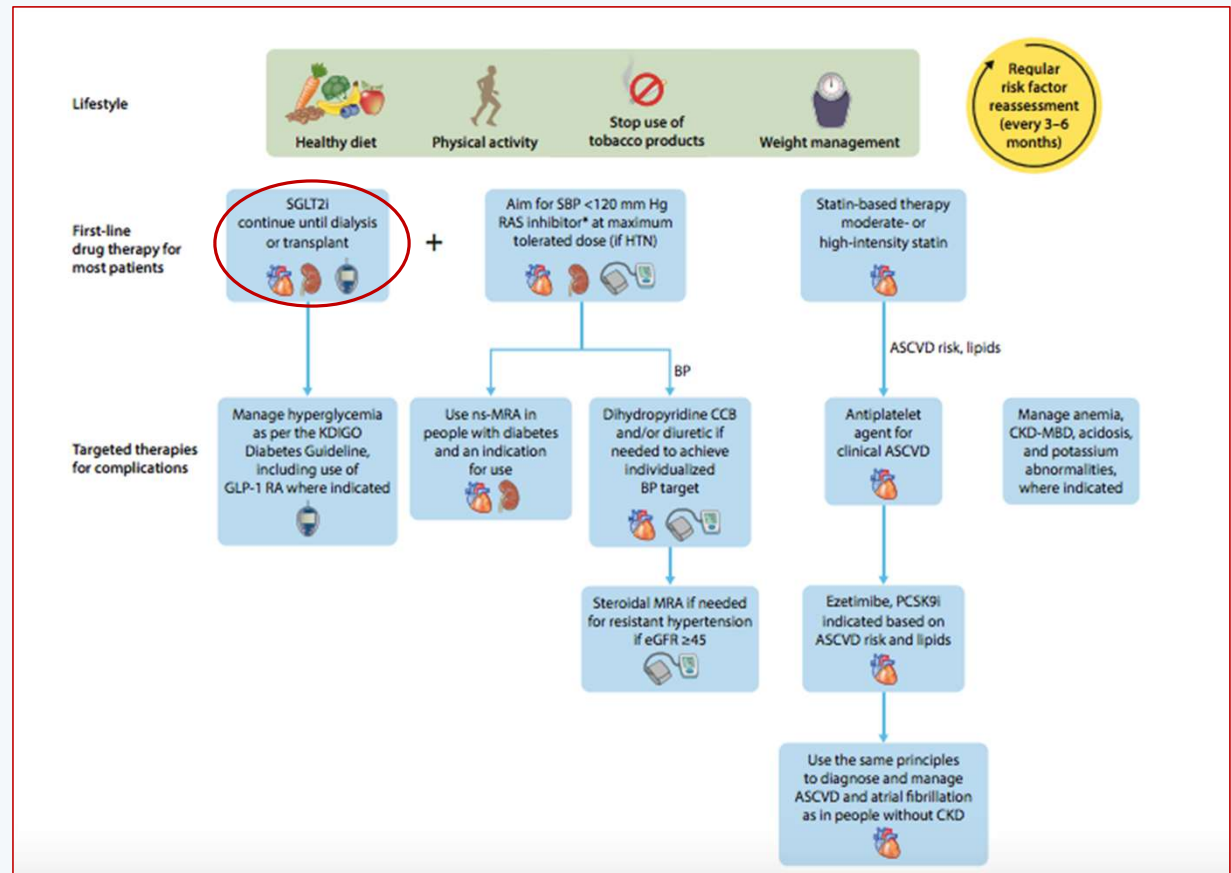
Nefroprotezione: oltre l'effetto emodinamico



Linee guida: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

- We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i **(1A)**
- We recommend treating adults with CKD with an SGLT2i for the following **(1A)**:
 - eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with urine ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol)
 - heart failure, irrespective of level of albuminuria

We suggest treating adults with eGFR 20 to 45 ml/min per 1.73 m² with urine ACR <200 mg/g (<20 mg/mmol) with an SGLT2i (2B)



SGLT2i: individuare i pazienti da trattare

Pazienti affetti da:



**Diabete
mellito tipo II**



1 in 3

persone con DM presentano CKD



**Ipertensione
arteriosa**



1 in 5

persone con ipertensione presentano CKD



**Malattia CV
(incl. SC)**



2 in 5

persone con malattia CV (incl. SC) presentano CKD

Altri gruppi a rischio:

Pregressa **AKI**, **storia familiare** di CKD, **patologie genito-urinarie**, **malattie sistemiche autoimmune**, nefropatie in **gravidanza**.

Malattia Renale Cronica

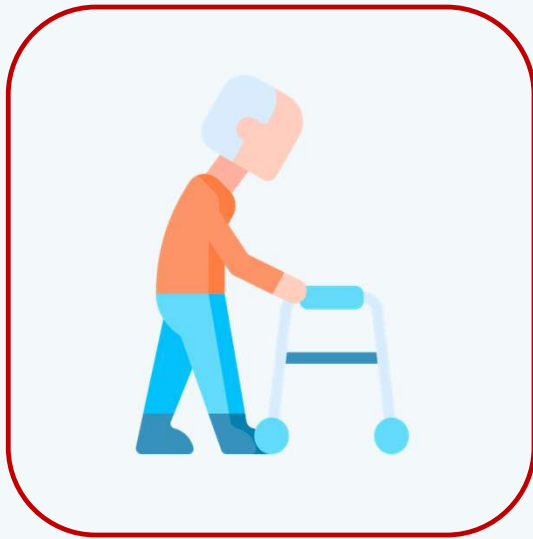
anomalie della struttura o della funzione renale, aventi un impatto sulla salute, presenti per più di 3 mesi

Markers of kidney damage (1 or more)	Albuminuria (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Persistent hematuria Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min per 1.73 m ² (GFR categories G3a–G5)

ACR, albumin-to-creatinine ratio; GFR, glomerular filtration rate.



SGLT2i nel paziente anziano



Fragilità



Politerapia



**Bilancio tra
medicalizzazione e
qualità della vita**

SGLT2i nel paziente anziano



Nei maggiori RCT (EMPA-REG, DECLARE, DAPA-HF, EMPEROR, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) i **benefici cardiovascolari e renali si confermano in tutti i sottogruppi di età**, compresi i pazienti con età ≥ 65 o ≥ 75 anni.



Rilevante è la **riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC** (DAPA-HF e EMPEROR-reduced/preserved, DELIVER + dati real-world)

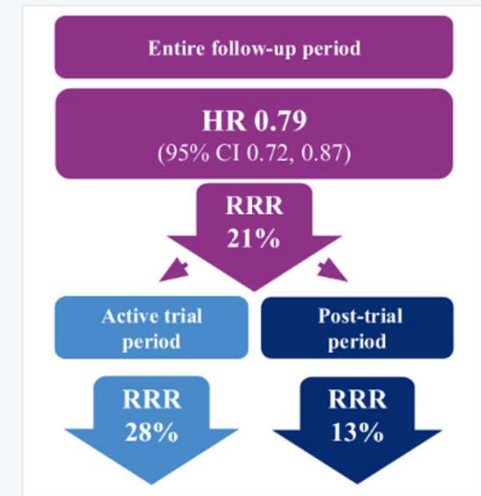
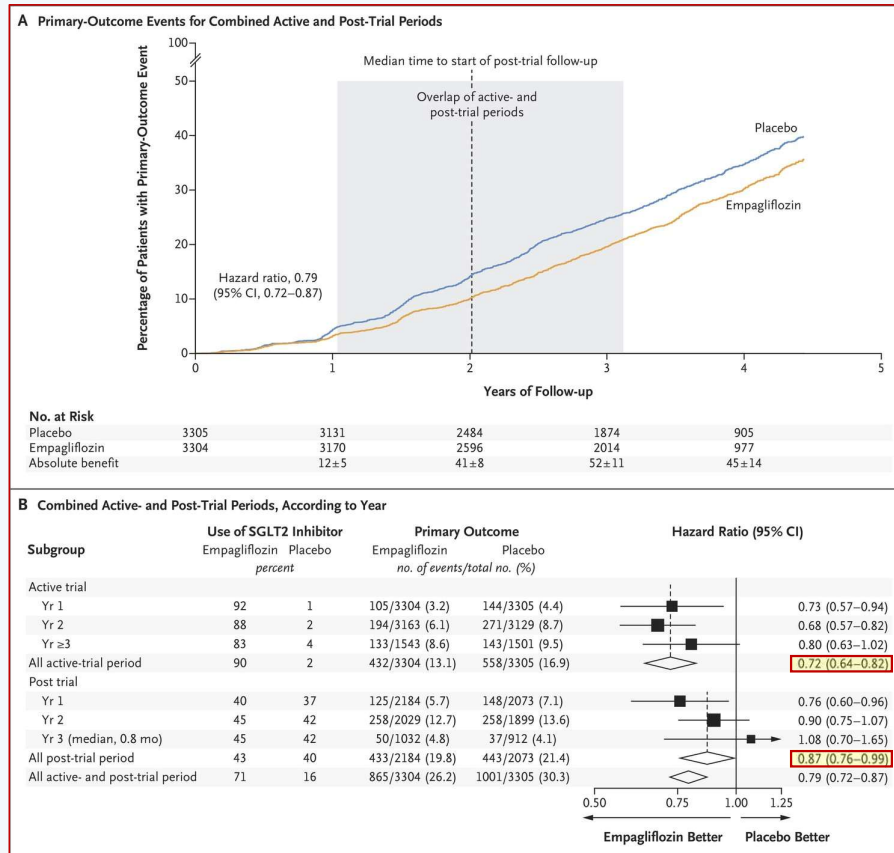
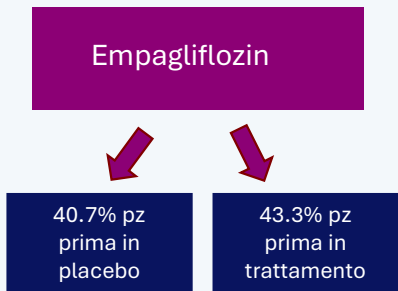


Il **rischio di deplezione volumica** rappresenta l'effetto collaterale maggiormente influenzato dall'età del paziente (concomitante uso di farmaci ipotensivi, diuretici, comorbidità CV)



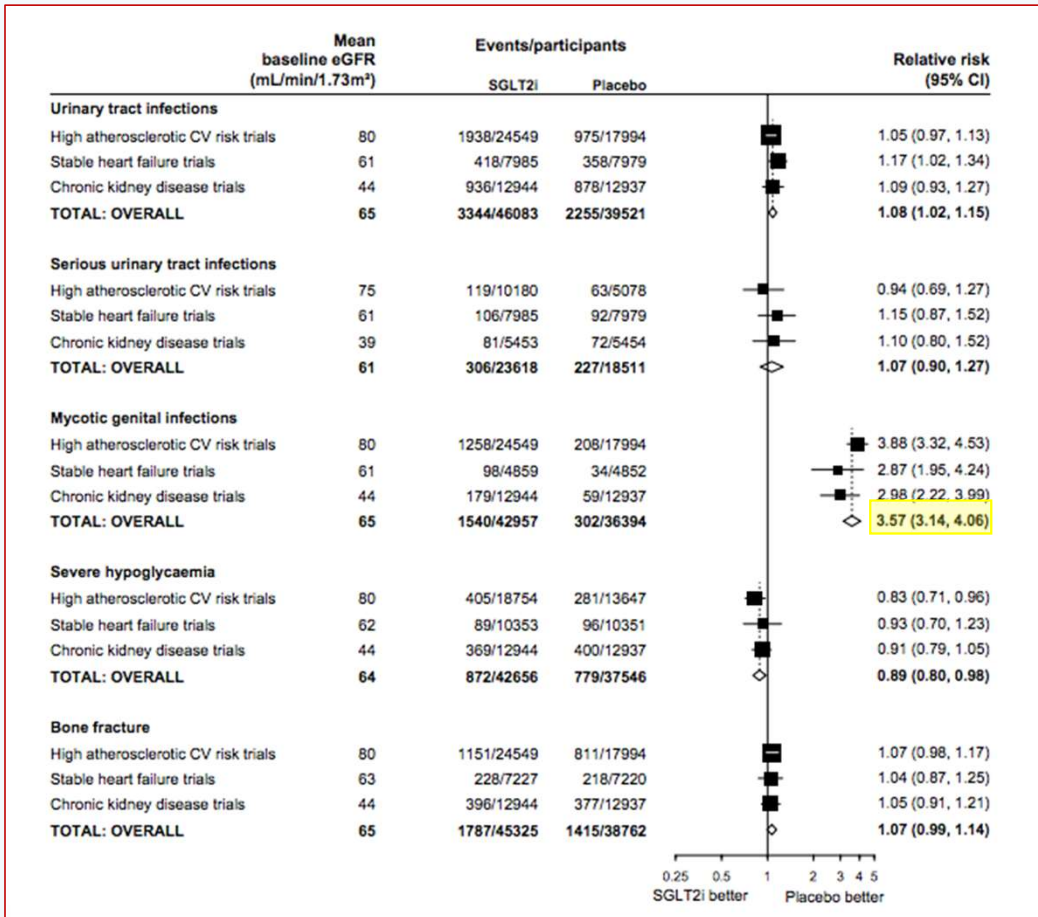


SGLT2i: quando avviarli? EMPA-K post trial follow-up

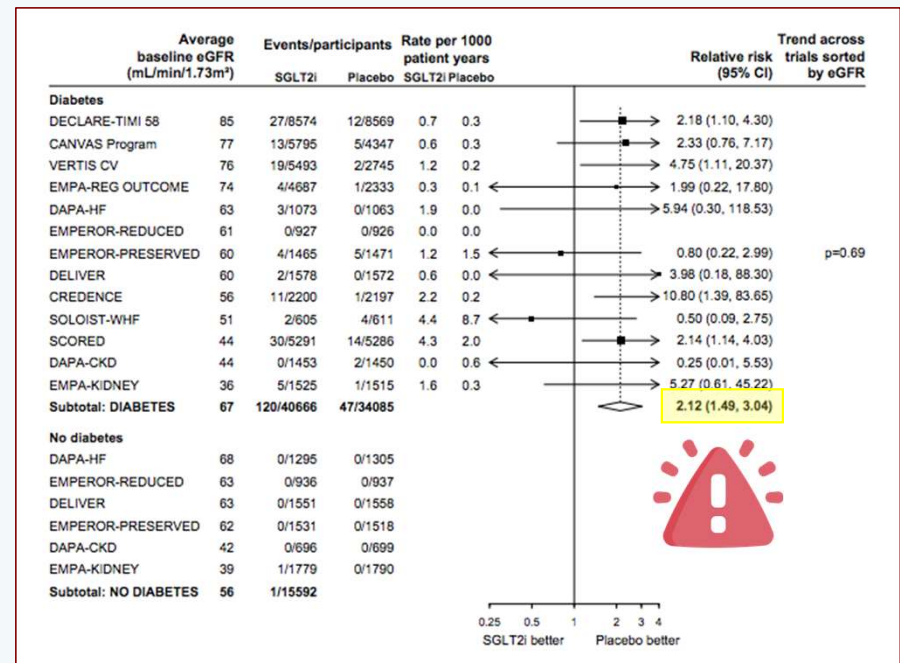




SGLT2i: safety



Chetoacidosi diabetica (DKA)





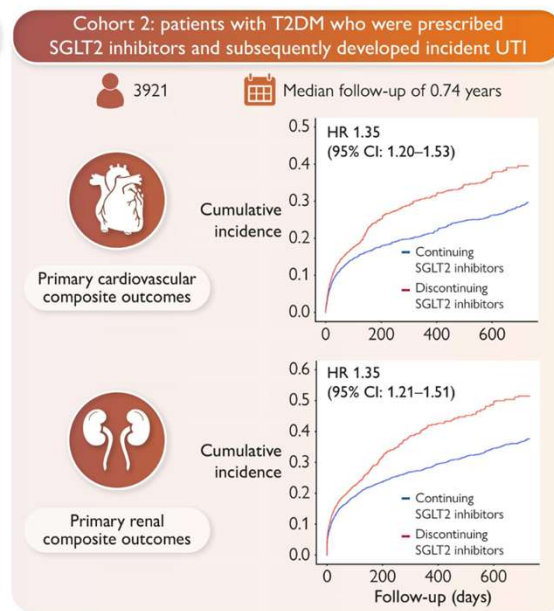
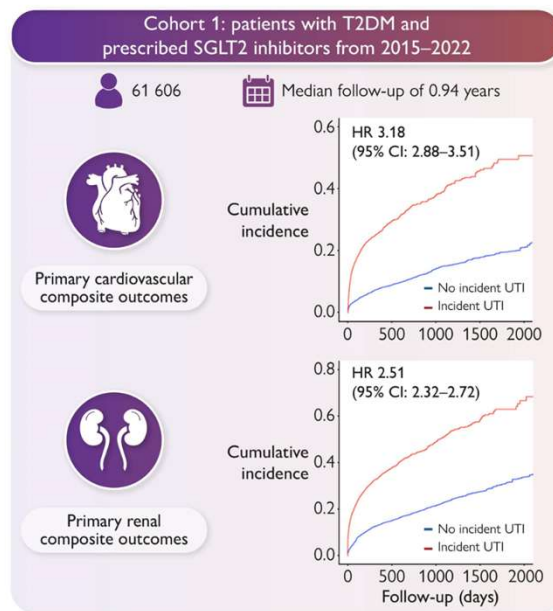
SGLT2i: safety – Real World Evidence

Gli SGLT2i mantengono profilo di safety infettivologica favorevole.

- Si conferma **maggiore rischio di infezioni genitali micotiche (> ♀e nei primi mesi di terapia), ma senza incremento significativo di UTI severe.**
- I dati sono sovrapponibili nelle sottopopolazioni ad alto rischio, inclusi pazienti anziani e CKD.

Dati real-world suggeriscono che:

- **l'insorgenza di UTI possa essere associata a peggioramento di esiti cardiovascolari/renali** nei pazienti diabetici trattati con SGLT2i;
- **l'interruzione di SGLT2i dopo episodio di UTI sia associata ad un peggioramento degli outcomes CV e renali**, senza riduzione del rischio di recidiva infettiva.



SGLT2i e iperkaliemia



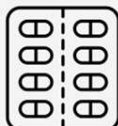
Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of RAS Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials



METHODS



Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials
8483 participants



Temporary (≥ 4 weeks) or permanent discontinuation of ACEi or ARB

SGLT2 inhibitor



OUTCOME

4.0

per 100 patient years

HR 0.85
95% CI 0.74-0.99

Placebo



4.7

per 100 patient years

Consistent effect across:



GFR



RAS blockade dose



Serum K+

More pronounced effect:



UACR ≥ 1000 mg/g
P-interaction=0.01

Conclusion

In patients with albuminuric CKD, SGLT2 inhibitors facilitate persistent use of RAS blockade.

doi: 10.1681/ASN.0000000000000248

SGLT2i: cosa monitorare?

FUNZIONE RENALE



Come gestire il drop iniziale del filtrato glomerulare?

POTASSIEMIA



Devo monitorare la kaliemia durante in trattamento con SGLT2i?

PRESSIONE ARTERIOSA

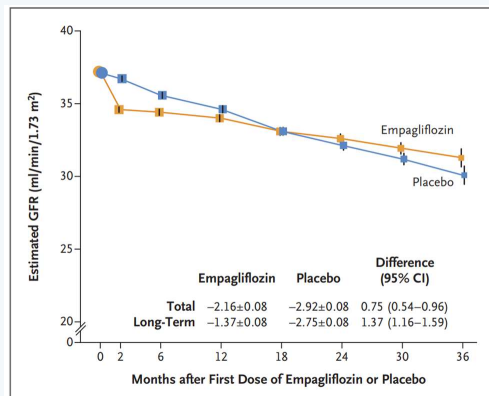


Posso prescrivere SGLT2i in pazienti con valori ridotti di pressione arteriosa?

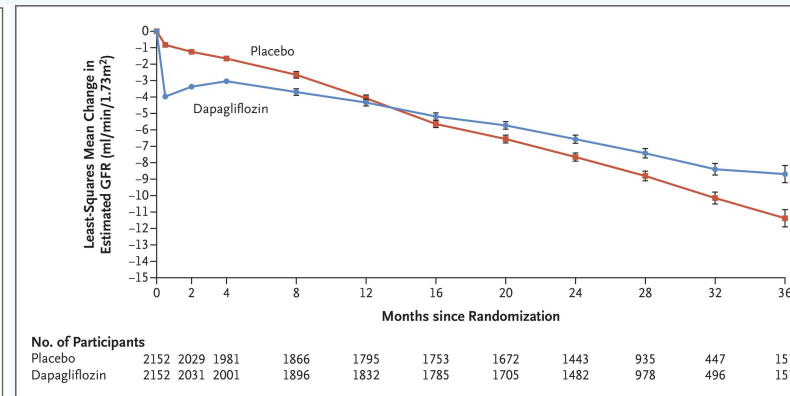
1. Funzione renale



Dopo l'avvio di SGLT2i è **atteso** un drop **iniziale e reversibile** della funzione renale, che deve comunque essere **< 30% ***



EMPA-K



DAPA-CKD

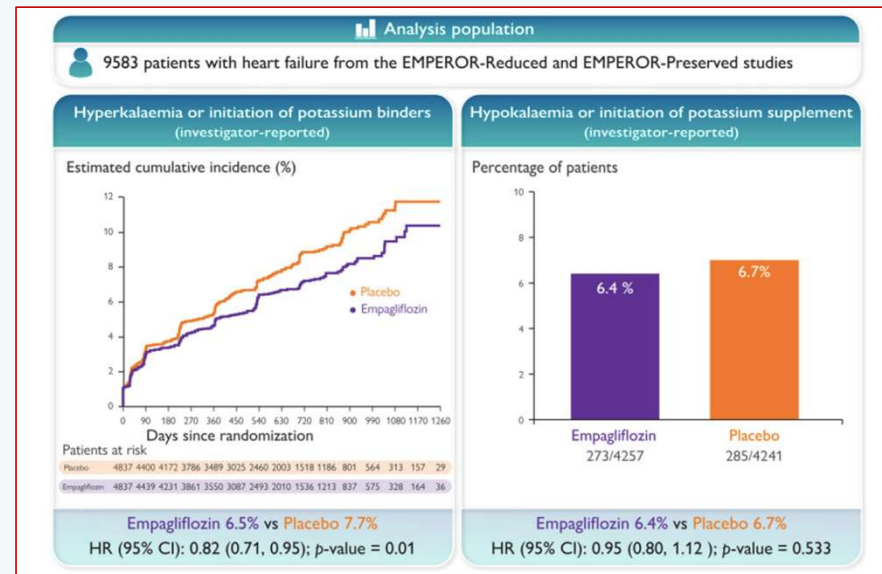
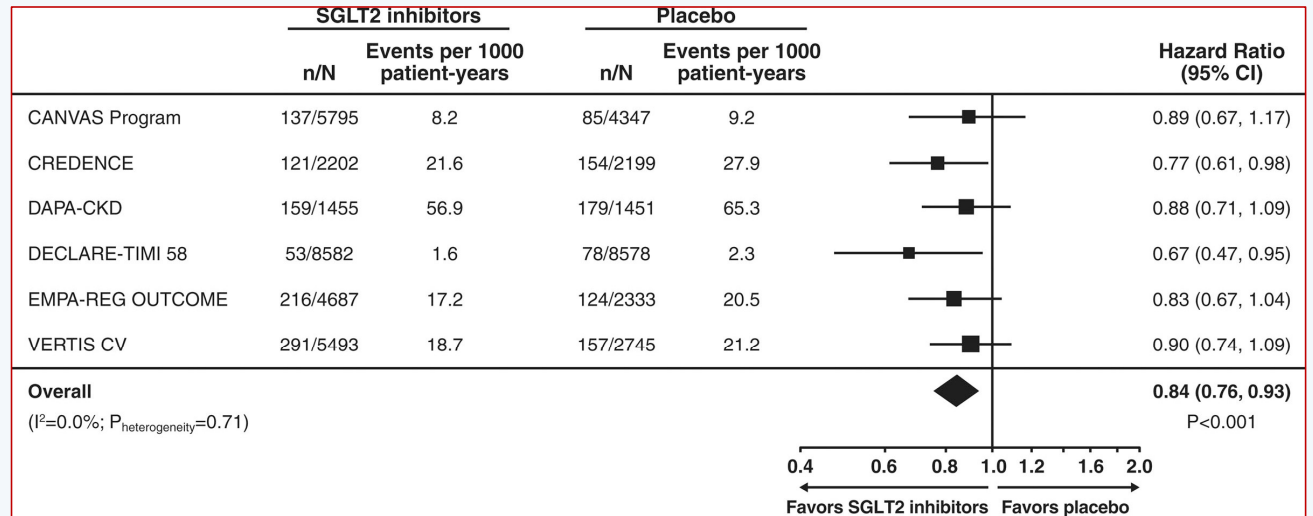
* Valutare la presenza di **altri fattori** che possono essere responsabili di un eccessivo drop del filtrato glomerulare: diuretici? Anti-ipertensivi? FANS? Nefrotossici?



Non è necessario modificare la frequenza del monitoraggio della CKD in modo routinario; considerare il monitoraggio in pazienti a rischio (es: volemia instabile, storia di AKI, concomitanti terapie che possono richiedere aggiustamenti).

2. Kaliemia

Non è richiesto un monitoraggio routinario della kaliemia dopo avvio di SGLT2i



3. Pressione Arteriosa

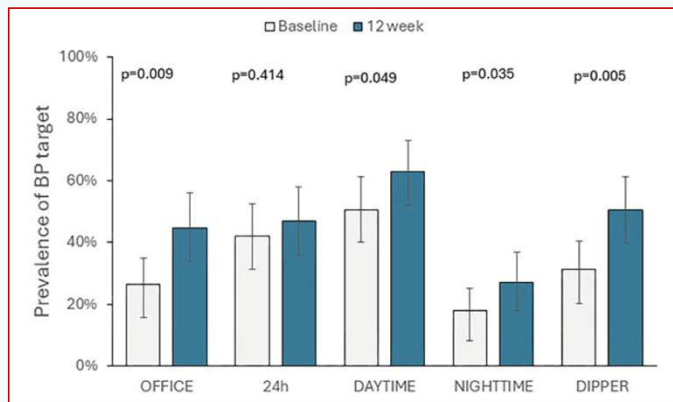


Dopo avvio SGLT2i **modesta ma clinicamente significativa della PA** in pazienti con diabete, ipertensione e CKD/HF (**SBP ~5.3 mmHg e DBP ~2.5 mmHg** in coorti real-world).

Rischio di ipotensione sintomatica? RCT e real-world evidence riportano **episodi rari ma presenti**, generalmente **≤2-3%**.

Chi è a rischio?

- **Pazienti anziani**
- **Terapia diuretica**
- **Terapia anti-ipertensiva multipla**
- **eGFR molto ridotto**



NB: la riduzione pressoria è parte dell'effetto cardiometabolico benefico degli SGLT2i.

- Miglioramento della dinamica circadiana della PA con incremento della percentuale di soggetti «dipper»
- Nessun segnale di eccessiva riduzione della PA clinicamente significativo

4. Altro?



Incrementi significativi di **ematocrito** ($\approx 2-3\%$) e **Hb** ($\approx 0.5-1.0$ g/dL) documentati in RCT e in contesti real-world.

Fenomeno mediato da aumento di eritropoiesi (riduzione ipossia tubulare, stimolo alla sintesi di EPO e modulazione del metabolismo del ferro).

Attualmente, non ci sono evidenze che mostrano incremento di eventi trombotici.

Policitemia sottostante?

COUNSELING



Spiegare al paziente perché stiamo prescrivendo un SGLT2i e illustrare in modo semplice il meccanismo di funzionamento.
Comunicare al Medico di Famiglia la scelta terapeutica.



Esporre al paziente gli effetti collaterali più frequenti ai quali prestare attenzione (es: micosi genitali, IVU, riduzione della PA, riduzione delle glicemie) e le strategie per limitarli (es: ottimizzare l'igiene intima, monitoraggio glicemico e pressorio, individuare preventivamente quali anti-ipertensivi possa sospendere in modo autonomo, ecc...)



Chiarire le **situazioni durante le quali il farmaco deve essere sospeso** e quando poterlo riassumere.

1. Casi di malessere acuto condizionante stato di disidratazione (diarrea profusa, vomito, febbre elevata, anoressia, digiuno).
2. Prima di interventi chirurgici (48-72h prima per rischio disidratazione e DKA).



**Grazie per
l'attenzione!**

