

Diabète et Néphropathie

PD MER Dr Anne Zanchi

Services d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Néphrologie
CHUV

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

1

Diabète et Néphropathie

Définition/Screening

TIMING DU DEPISTAGE?

- Diabète de type 2 dès le diagnostic
- Diabète de type 1 depuis ≥ 5 ans ou dès le diagnostic chez l'adulte

QUELS TESTS DE DEPISTAGE?

Créatinine plasmatique

- Calcul de eGFR selon MDRD ou CKD-EPI
- Mesure de la clearance à la créatinine sur 24h si eGFR moins fiable
- Calcul du déclin annuel de la fonction rénale (accélééré si $>5\text{ml/min/année}$)

Rapport Albumine/créatinine urinaire

- Spot urinaire, si pathologique, doit être confirmé au moins 1x
- CAVE en dehors d'exercice physique intense, infection urinaire, menstruations, insuffisance cardiaque décompensée, hématurie etc...
- Bandelette urinaire avec sédiment si stix pathologique

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

3

Stades d'atteinte rénale selon KDIGO

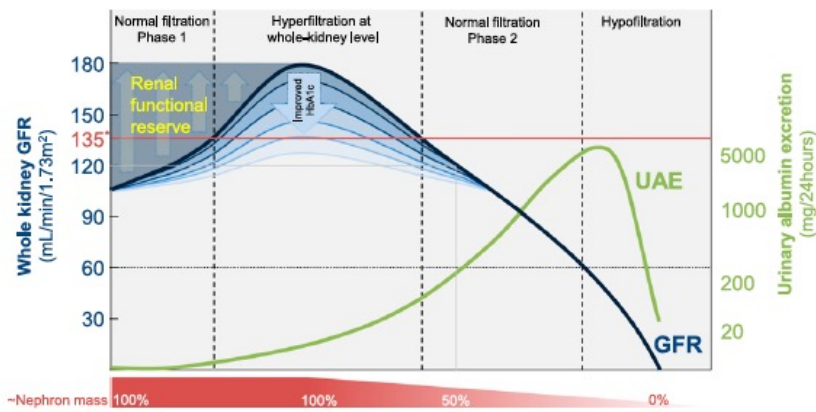
				"Microalbuminurie" Stade A2		"Macroalbuminurie" Stade A3	
RISQUE DE PROGRESSION DE L'ATTEINTE RÉNALE CHRONIQUE SELON LA GFR (GLOMERULAR FILTRATION RATE) ET LE NIVEAU D'ALBUMINURIE				STADES DE L'ALBUMINURIE			
				A1	A2	A3	
				Optimal / normal élevé	Élevé	Très élevé	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
CATÉGORIES DE GFR (mL/min/1.73m ²)	G1	Normale ou élevée	≥90	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	
	G2	Baisse légère	60-89	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	
	G3a	Baisse légère à modérée	45-59	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)	
	G3b	Baisse modérée à sévère	30-44	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)	
	G4	Baisse sévère	15-29	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	

<60ml/min
Stades G3-G5

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

4

Histoire naturelle de la néphropathie diabétique



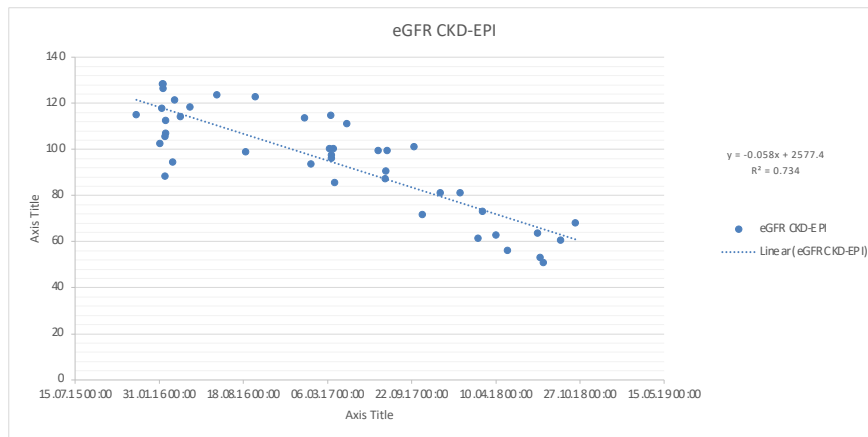
	Categories of progressive renal decline			
	Very fast	Fast	Moderate	Slow
eGFR slope (mL/min/1.73m ² /year)	< -15	< -10	< -5	≥ -5
Time to onset of ESRD in years	2-6	6-10	10-20	20-45

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

6

Jeune patient portugais avec diabète inaugural (?)

déclin de l'eGFR: -21ml/min/y



Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

10

GFR Calculators: Serum Creatinine and Cystatin C (2012)
(With SI Units)

4 variable MDRD Study Equation, CKD-EPI Creatinine Equation (2009), CKD-EPI Cystatin C Equation (2012) and CKD-EPI Creatinine Cystatin C Equation (2012) (with SI Units) using standardized serum creatinine, age, race, gender and serum cystatin C

programmed by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN and Brian Rosenthal

Serum creatinine mg/dL μmol/L

Serum Cystatin C (mg/L)

NOTE: CKD-EPI GFR is only valid with serum creatinine methods are traceable to IDMS

Age years

Race African American All other races*

Gender Male Female

TRACEABLE TO IDMS (What is this?) No Yes

EQUATION: VALUE: (mL/min/1.73 m²)

CKD-EPI CREATININE (2009) **104**

CKD-EPI CYSTATIN C (2012)

CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012)

MDRD STUDY EQUATION: **119**

in a 60 year old Non African American male.

Chronic kidney disease (GFR less than 60 or kidney damage for at least three months)

MDRD STUDY EQ

CKD-EPI CREATININE EQ (2009)

CKD-EPI CYSTATIN C (2012)

CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012)

<http://mdrd.com>

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

11

Diabète et Néphropathie

Screening: commentaires

- **30%** de diabétiques peuvent décliner la fonction rénale **sans albuminurie**.
- Environ **20% des diabétiques ont une atteinte rénale autre que diabétique**
 - L'**absence de rétinopathie** et d'albuminurie pourraient faire suspecter une autre cause de l'atteinte rénale.
- Le **stix urinaire/sédiment urinaire** est indispensable dans l'évaluation d'une atteinte rénale.
 - La présence de sang au stix doit être confirmée au sédiment. En cas de confirmation d'une hématurie significative (>26Mil/l) **un examen au microscope à contraste de phase** par un néphrologue doit être pratiqué afin d'identifier l'origine de l'hématurie (glomérulaire ou non) qui pourra orienter la suite des investigations vers une prise en charge urologique ou néphrologique

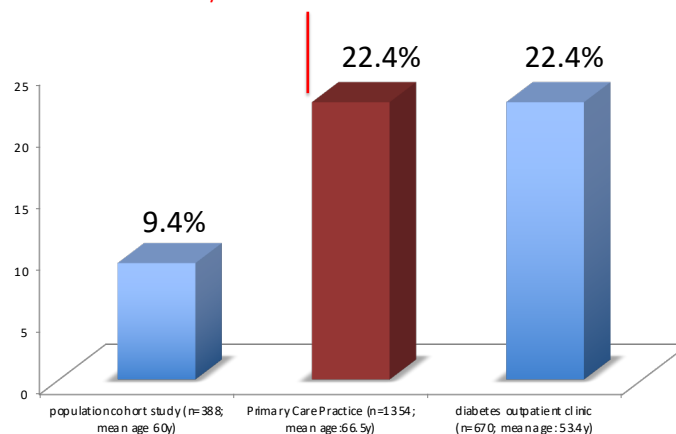
Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

12

Diabète et Néphropathie en Suisse

% de patients diabétiques avec une atteinte rénale eGFR<60ml/min

Seulement 1/3 ont une évaluation de l'ACR!!!



Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

13

Oral antidiabetic therapy and CKD stages in a cross-section study of diabetic subjects in primary care practices in Switzerland F. Lamine et al. Swiss Med Wkly. 2016

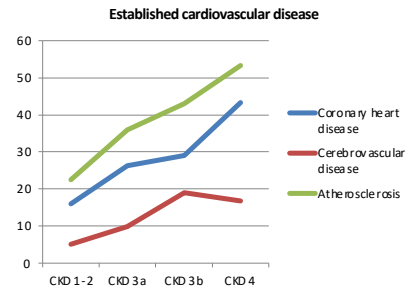
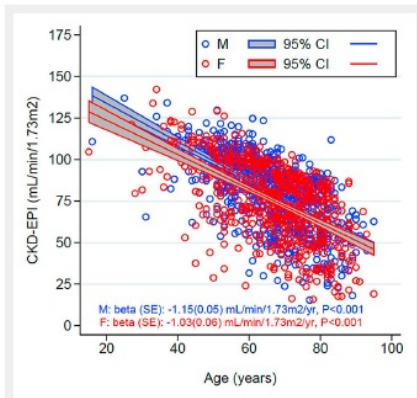
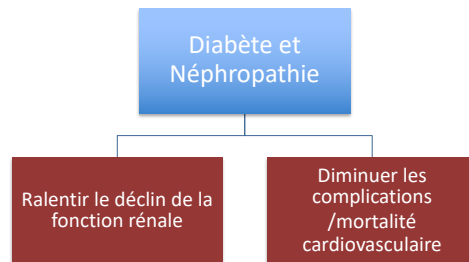


Figure 1
Beta coefficient and standard error (SE) from simple linear regression.
CI = confidence interval; CKD-EPI = chronic kidney disease-epidemiology collaboration

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

14

Objectifs lors de diabète et néphropathie



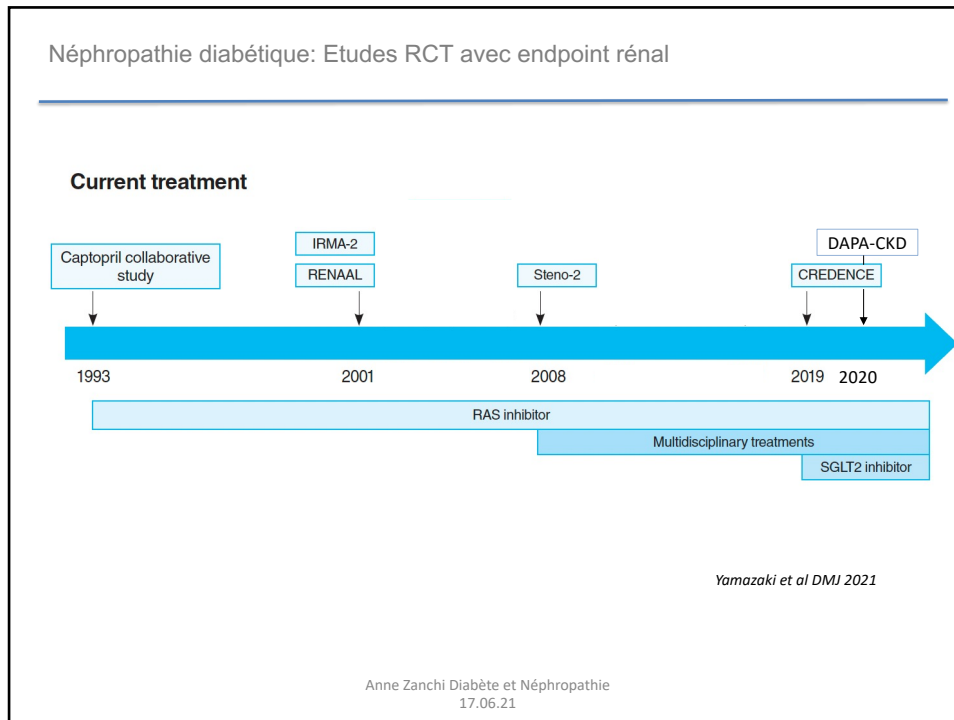
*incidence, progression de l'albuminurie
**Doublement de la créatinine, déclin eGFR, insuffisance rénale terminale, mortalité rénale

*Facteurs de risque cardiovasculaire.
**Infarctus, mortalité CV, AVC
**Hosp pour insuffisance cardiaque

*surrogate markers
**Hard endpoints

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

17



18

Changement historique de l'algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 dès 2017 (CH) et 2018 (EASD/ADA)

➤ La metformine reste toujours le premier choix car est peu cher et a une efficacité et une sécurité prouvée.

La classe des **SGLT2inhibiteurs** et des **GLP1agonistes** est recommandée

- Lors de **maladie cardiovasculaire ou risque CV élevé**
- Lors de **risque d'insuffisance cardiaque (SGLT2i, 2021)**
- Lors de **risque de néphropathie**
- Comme médicament qui n'induit **pas d'hypoglycémie**
- Comme médicament **favorisant la perte de poids**

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

22

Diabète et Néphropathie Publications marquantes 2019-2021

- **Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials** *Zelner et al. Circulation 2019*
- **Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy** *Perkovic et al NEJM 2019*
- **Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease** *Heerspink et al. NEJM 09.2020*
- **Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study** *Heerspink et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020*
- **Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure** *Packer et al NEJM 08.2020*

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

23

Place des SGLT2 inhibiteurs et GLP1 agonistes dans la néphropathie diabétique

Etudes de sécurité cardiovasculaire chez des patients à haut risque CV

		RENAL HR(95% CI)
SGLT2i:		
➤ EMPA-REG (empagliflozine)	2015	↓39% 0.61 (0.53,0.7)
➤ CANVAS (canagliflozine)	2017	↓40% 0.60 (0.47,0.77)
➤ Declare TIMI 58 (dapagliflozine)	2018	↓24% 0.76 (0.67,0.87)
GLP1a:		
➤ LEADER (liraglutide)	2016	↓22% 0.78(0.67,0.92)
➤ SUSTAIN 6 (semaglutide)	2016	↓36% 0.64 (0.46,0.88)
➤ REWIND (dulaglutide)	2019	↓15% 0.85 (0.77,0.93)

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

25

Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials
Zelniker et al. April Circulation 2019

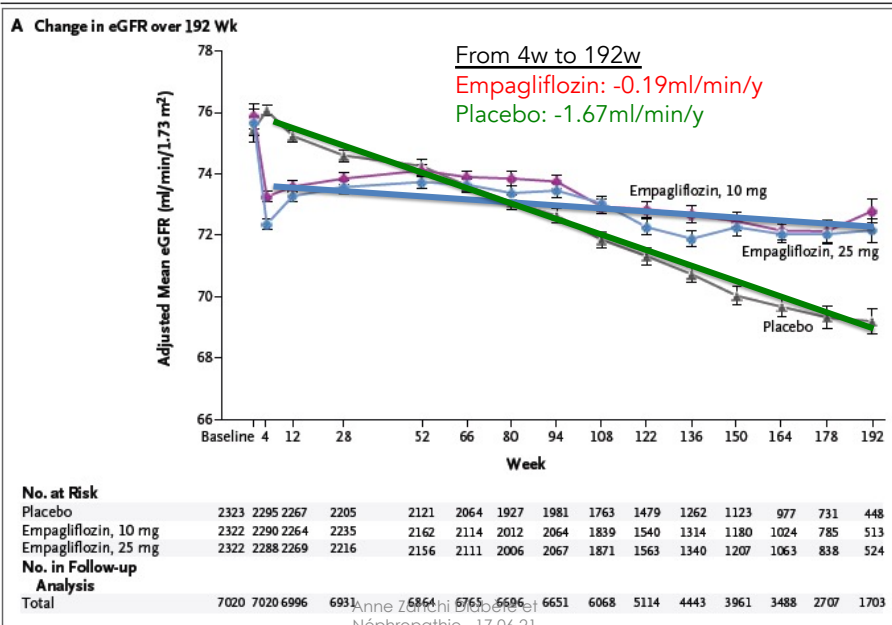
Meta-analysis of GLP1-RA and SGLT2i trials on a kidney outcome excluding macroalbuminuria



Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
 17.06.21

27

EMPA-REG trial, change in eGFR over 192 wk. Wanner et al. NEJM 2016



Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
 17.06.21

28

Baseline renal function in CVOT vs Renal outcome studies with SGLT2i

CURRENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE
USED BY KDIGO

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for >3 months, with implications for health. CKD is classified based on Cause, GFR category (G1-G5), and Albuminuria category (A1-A3), abbreviated as CGA.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	>90			
	G2	Mildly decreased	60-89	CVOT		Credence
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			Credence
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			Credence
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Placebo

EMPA-REG: -1.67ml/min/y

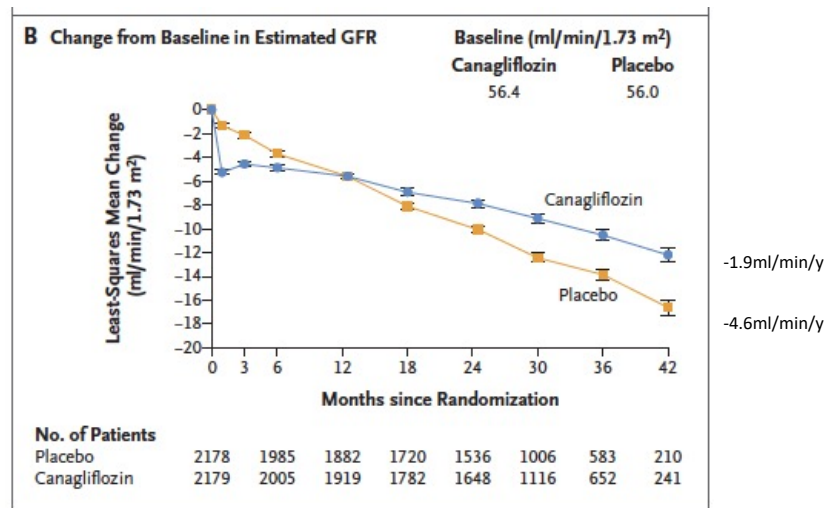
Credence: -4.6ml/min/y

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

29

Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy
Perkovic et al. NEJM 2019

DT2 avec stade G1-3A3 (non proteinuric excluded)



Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

32

Renal outcome trials with SGLT2i

		RENAL HR(95% CI)
CREDESCENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Doubling of serum creatinine • ESRD, transplantation, sustained eGFR<15ml/min • Death from renal or CV causes 	↓30% 0.7(0.59,0.82)
DAPA-CKD	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained > 50% eGFR decline • ESKD • Renal or CV death 	↓39% 0.61(0.51,0.72)

32% Non T2D with proteinuria: Dapa-CKD Key Exclusion Criteria

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

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

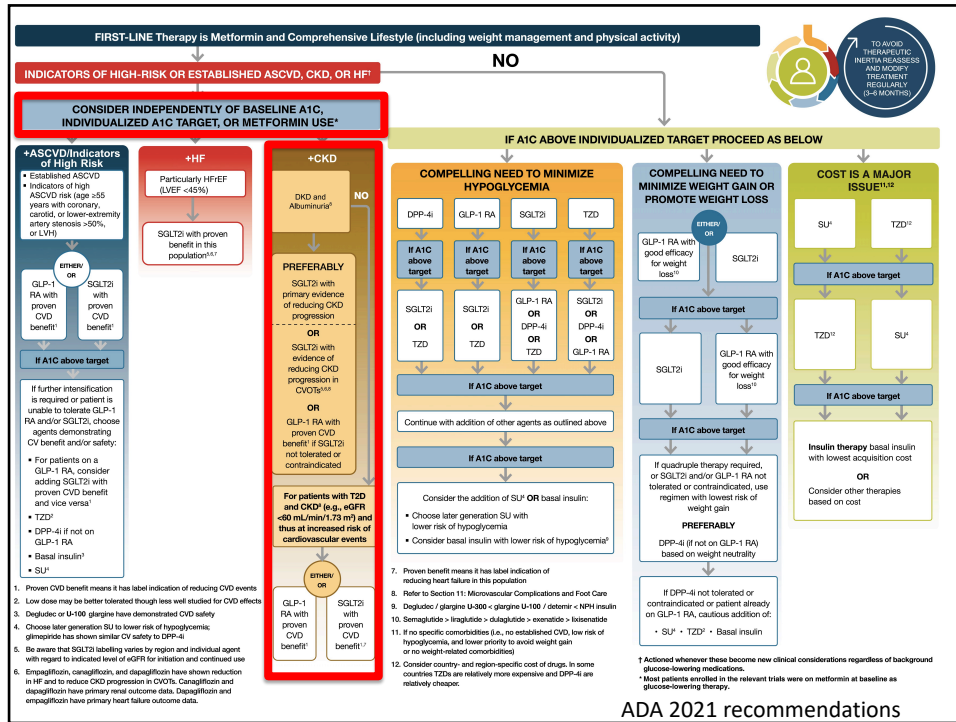
36

Renal outcome trials with SGLT2i

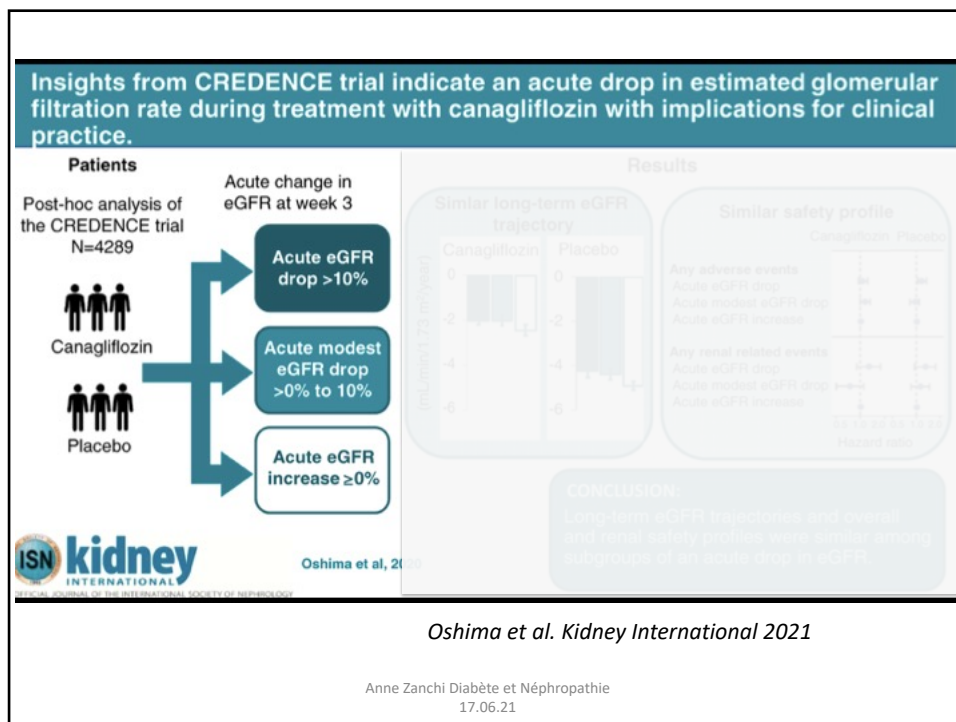
	RENAL HR(95% CI)	3P MACE HR(95% CI)	CV death or HHF HR(95% CI)	HHF HR(95% CI)
CREDESCENCE	0.7 (0.59,0.82)	0.8 (0.67-0.95)		0.61 (0.47-0.8)
DAPA-CKD	0.61 (0.51,0.72)		0.71 (0.55,0.92)	

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

37



38



39

Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice.

Patients **Acute change in eGFR at week 3** **Results**

Post-hoc analysis of the CREDENCE trial
 N=10,000
 Cana
 Pla

Similar long-term eGFR trajectory **Similar safety profile**

CAVE

Chez les patients avec fluctuation de l'eGFR ou à risque d'hypovolémie

- ✓ Contrôle créatinine/ potassium à une semaine
- ✓ STOP si augmentation créatinine de >30%

ISN kidney INTERNATIONAL
MEMBER JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

Oshima et al, 2020 subgroups of an acute drop in eGFR.

Oshima et al. Kidney International 2021

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

40

Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study

Hiddo J L Heerspink, Avraham Karasik, Marcus Thuresson, Cheli Melzer-Cohen, Gabriel Chodick, Kamlesh Khunti, John PH Wilding, Luis Alberto Garcia Rodriguez, Lucia Cea-Soriano, Shun Kohsaka, Antonio Nicolucci, Giuseppe Lucisano, Fang-Ju Lin, Chih-Yuan Wang, Eric Wittbrodt, Peter Fenici, Mikhail Kosiborod

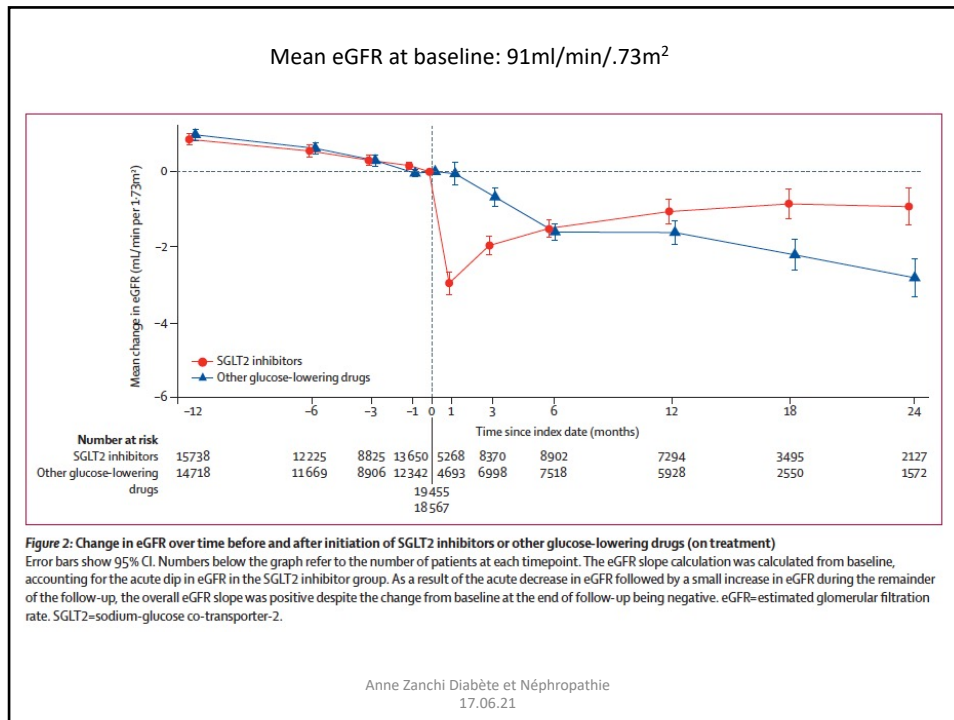
Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 27-35

Multinational observational cohort study
 New users of SGLT2i vs others
 eGFR slope before and after (within 180 days)
 Claims, medical records, national registries (Israel, Italy, Japan, Taiwan, UK)

35561 treatment initiation from 65231 individual patients

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

42



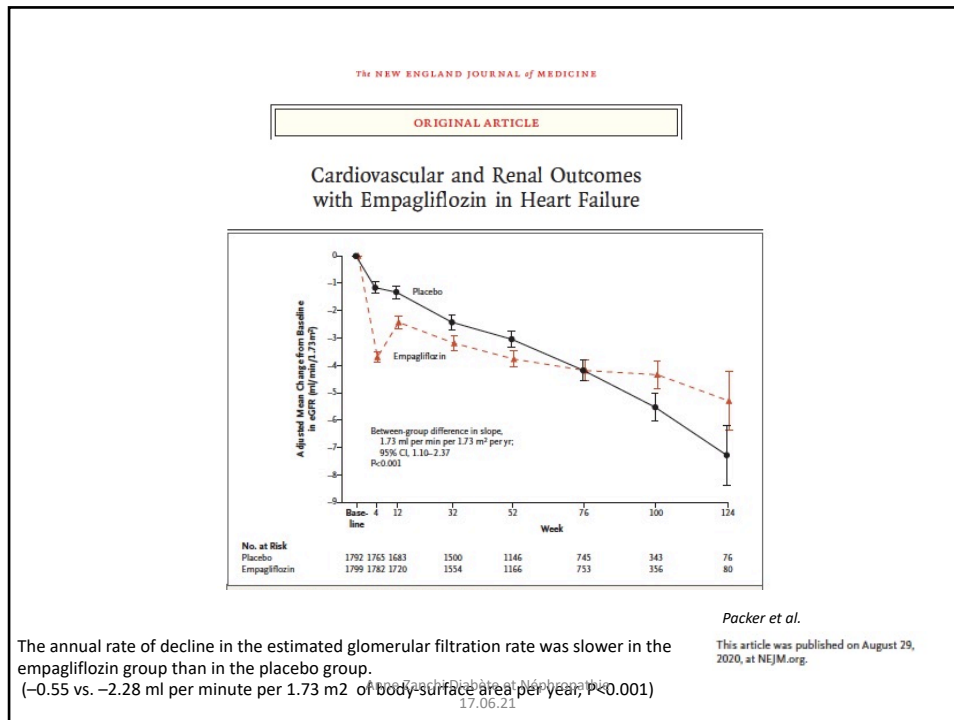
44

Place des SGLT2 inhibiteurs et GLP1 agonistes dans la néphropathie diabétique

- Les SGLT2 inhibiteurs
 - Diminuent l'albuminurie
 - Ralentissent le déclin de la fonction rénale
- Les GLP1 agonistes
 - Diminuent l'albuminurie
- Les deux classes diminuent les événements cardiovasculaires lors de néphropathie
- Seul les SGLT2 inhibiteurs diminuent le risque d'insuffisance cardiaque lors de néphropathie
- Lors d'insuffisance cardiaque à FE réduite, l'empagliflozin ralentit le déclin de la fonction rénale

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

47



48

Place des SGLT2 inhibiteurs et GLP1 agonistes dans la néphropathie diabétique

Mode d'action:

SGLT2 inhibiteurs:

- Diminution de l'hyperfiltration
- Amélioration du contrôle tensionnel
- Perte de poids
- Diminution de l'acide urique
- Autre (inflammation, stress oxydatif, métabolisme rénal...)

GLP1a:

- Perte de poids
- Baisse de la pression artérielle et natriurèse
- Autre

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

49

CKD stage	1-2	3a	3b	4	5
	eGFR:60ml/min/1.73m2	eGFR 45-60ml/min/1.73m2 ↓ dose	eGFR 30-45ml/min/1.73m2	eGFR: 15-30ml/min/1.73m2	Hemodialysis
Insulins					
Glinides					
Novonorm® Repaglinide	0.5-12mg/d				
Starlix® Nateglinide	60-360mg/d		60mg/dose		
DPP-IV inhibitors					
Januvia® Sitagliptin	50-100mg/d	50mg/d		25mg/d	
Trajenta® Linagliptin	5mg/d				
Galvus® Vildagliptin	2 x 50mg/d	1 x 50mg/d			
Vipidia® Alogliptin	25mg/d	12.5mg/d		6.25mg/d	
Onglyza® Saxagliptin	5mg/d		2.5mg/d		
GLP1R agonists					
Byetta® Exenatide	10 µg 2x/j		5 µg 2x/j		
Bydureon® Exenatide	2mg/w				
Victoza® Liraglutide	0.6-1.8mg/d				
Lyxumia® Lixisenatide	10-20ug/d				
Trulicity® Dulaglutide	0.75-1.5mg/w				
Rybelsus® Semaglutide	3-14mg/j				
Ozempic® Semaglutide	0.25-1mg/w				
Thiazolidinediones					
Actos® Pioglitazone	15-45mg/d				
Metformin					
Glucophage® Metformin	500-2550mg/j	500-1500mg	500-1000mg/j do not initiate		
SGLT2 inhibitors					
Invokana® Canagliflozin	100-300mg	100mg	initiation only if ACr>30mg/mmol	OK until dialysis. Do not initiate	
Jardiance® Empagliflozin	10mg/j				
Forxiga® Dapagliflozin	5-10mg/j		if HF rEF		
Ertugliflozin® Steglatro	5mg/j				
Sulfonylureas					
Diamicon® Gliclazide	30-120mg/j				
Daonil® Glibenclamide	2.5-10mg/j				
Amaryl® Glimepiride	1-6mg/j				

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

50

Place des SGLT2 inhibiteurs et GLP1 agonistes dans la néphropathie diabétique

CAVE:

SGLT2 inhibiteurs:

- Pas reconnu lors de eGFR<45ml/min
 - Sauf dapagliflozin si insuffisance cardiaque avec FE abaissée (OK jusqu'à eGFR:30ml/min)
 - Sauf canagliflozin si atteinte rénale stade A3 (OK pour l'introduction jusqu'à eGFR de 30ml/min)
- Contrôle de l'eGFR en cas d'antécédents d'insuffisance rénale aiguë
- Ne pas prescrire en cas d'infection génitale à répétition
- Education +++ (hydratation, hygiène génitale, arrêt lors de fièvre ou risque de déshydratation, etc...)

GLP1a:

- Liraglutide, semaglutide et dulaglutide acceptés dans l'atteinte rénale plus avancée
- Attention risque de nausées, vomissements, diarrhées->insuffisance pré-rénale.

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

51

Diabète et Néphropathie

Take Home message

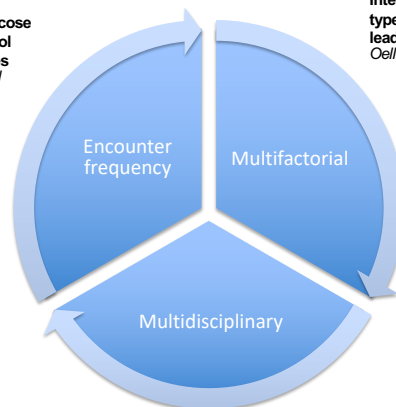
- Augmentation de la prévalence de patients diabétiques avec une atteinte rénale
 - Dépistage annuel eGFR et ACR urinaire
 - Cinétique de l'atteinte rénale
- Choix de l'antidiabétique
 - Considérer un traitement de SGLT2i ou GLP1a pour les effets néphroprotecteurs
 - Eviter insuline/SU/Glinides en raison du risque accru d'hypoglycémie
 - Adapter le traitement antidiabétique selon l'atteinte rénale
- Prise en charge optimale des facteurs de risque cardiovasculaire
 - IEC ou sartan en première intention lors de TA>140/90mmHg et/ou ACR >3mg/mmol
 - Statine si atteinte rénale stade 1-5
- Prise en charge multidisciplinaire pour les cas complexes
 - Médecins
 - Diététiciennes
 - Infirmières
 - Pharmaciens
 - Podologues

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

71

Care of diabetic patients with CKD

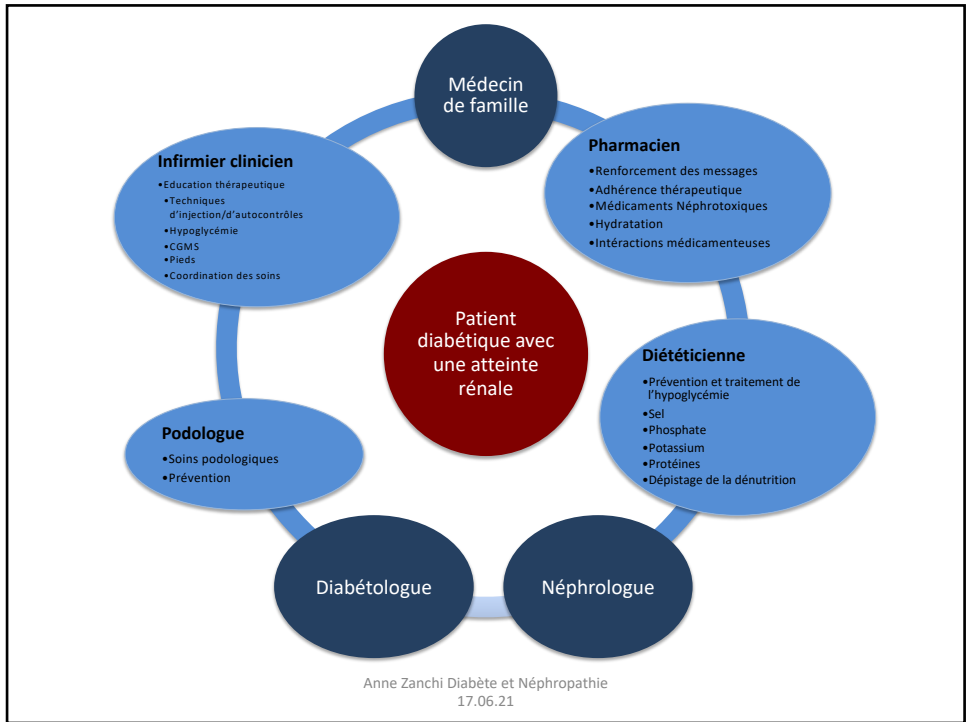
Encounter Frequency and Serum Glucose Level, Blood Pressure, and Cholesterol Level Control in Patients with Diabetes Mellitus Morrison et al *Arch Intern Med* 2011



Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. Cellegaard et al. *Kidney International* 2017

Combined diabetes-renal multifactorial intervention in patients with advanced diabetic nephropathy: Proof of concept Fogelfeld et al. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016
Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

72



77



78