

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 diagnostique 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 (accéléré si >5 ml/min/année)

Rapport Albumine/créatinine urinaire

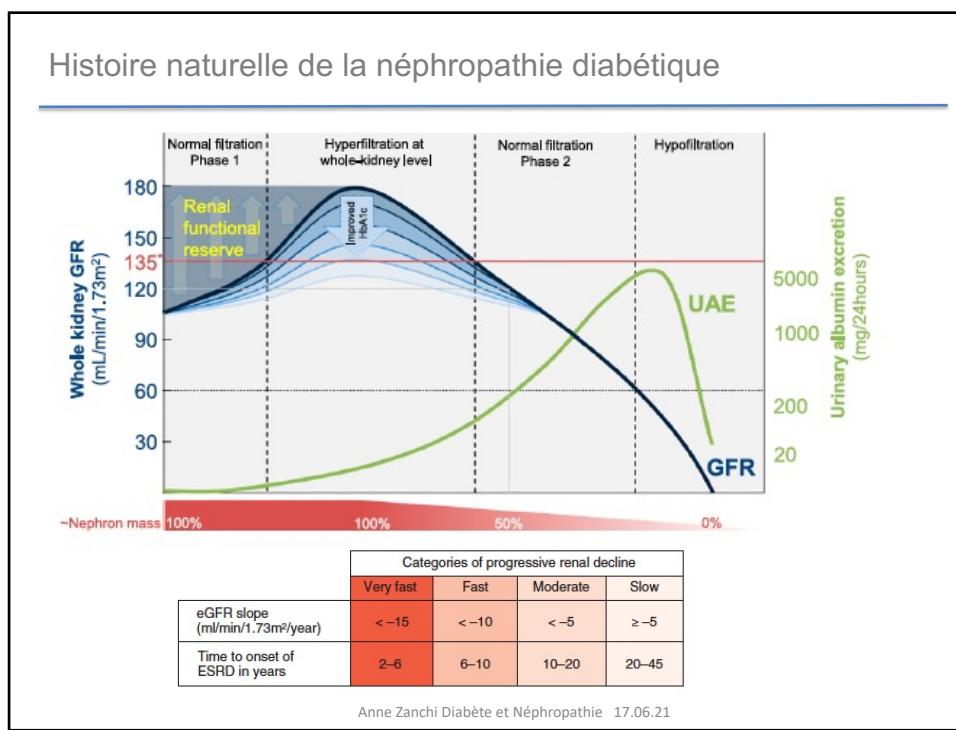
- Spot urinaire, si pathologique, doit être confirmé au moins 1x
- CAVE en dehors d'exercice physique intense, infection urinaire, menstruations, insuffisance cardiaque décompensée, hématurie etc...
- Bandelette urinaire avec sédiment si stix pathologique

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

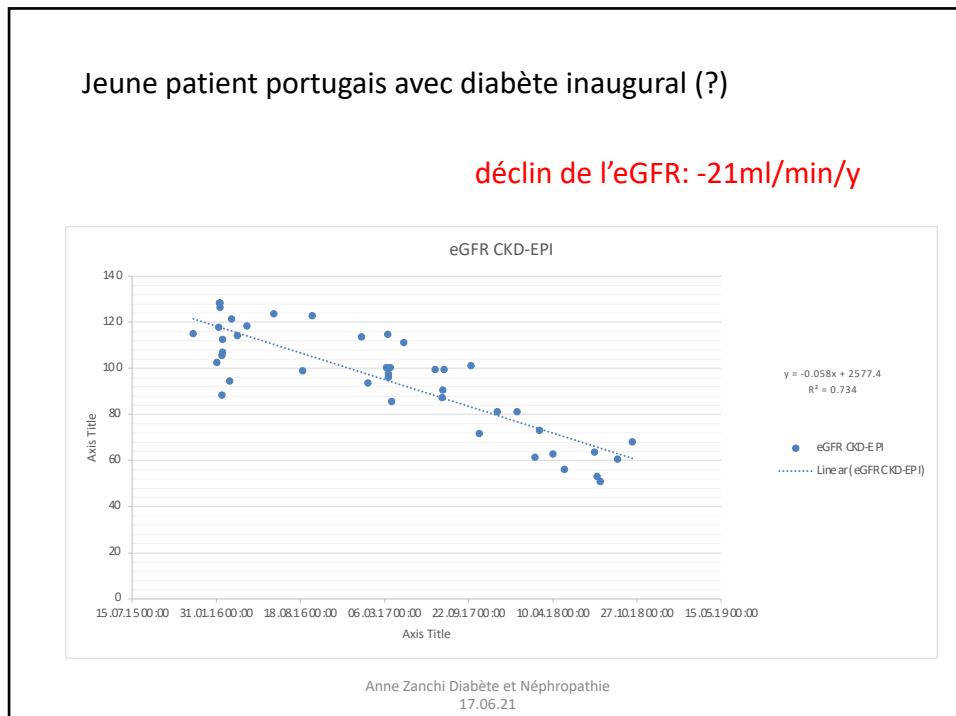
3

			"Microalbuminurie" Stade A2		"Macroalbuminurie" Stade A3		
			A1	A2	A3		
RISQUE DE PROGRESSION DE L'ATTEINTE RÉNALE CHRONIQUE SELON LA GFR (GLOMERULAR FILTRATION RATE) ET LE NIVEAU D'ALBUMINURIE							
CATÉGORIES DE GFR (mL/min/1.73m²)			G1 Normale ou élevée G2 baisse légère G3a Baisse légère à modérée G3b Baisse modérée à sévère G4 Baisse sévère G5 Insuffisance rénale terminale	≥ 90 60-89 45-59 30-44 15-29 < 15	Risque faible (1x/an) Risque faible (1x/an) Risque modéré (1x/an) Risque élevé (2x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (+4x/an)	Optimal / normal élevé <30 mg/g <3 mg/mmol Risque modéré (1x/an) Risque modéré (1x/an) Risque élevé (2x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (+4x/an)	Élevé Très élevé Risque élevé (2x/an) Risque élevé (2x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (3x/an) Risque très élevé (+4x/an)
<60mL/min Stades G3-G5							
Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21							

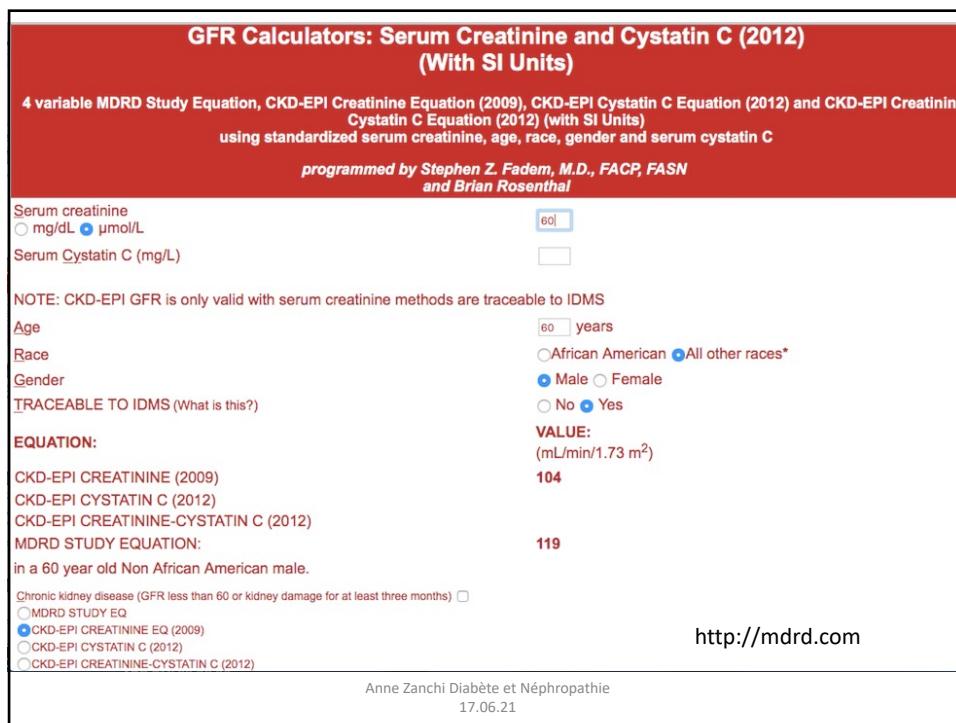
4



6



10



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 ($>26\text{M}\text{l/l}$) **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

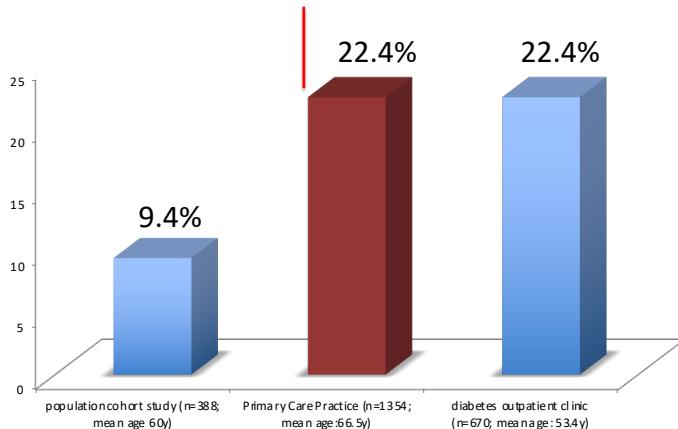
Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

12

Diabète et Néphropathie en Suisse

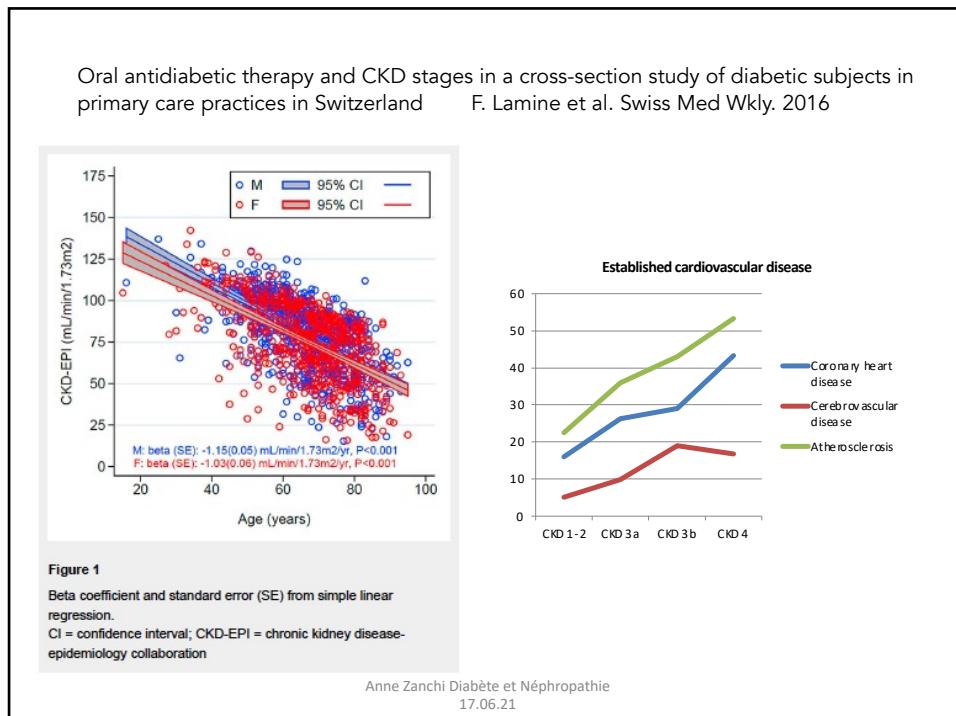
% de patients diabétiques avec une atteinte rénale eGFR<60ml/min

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

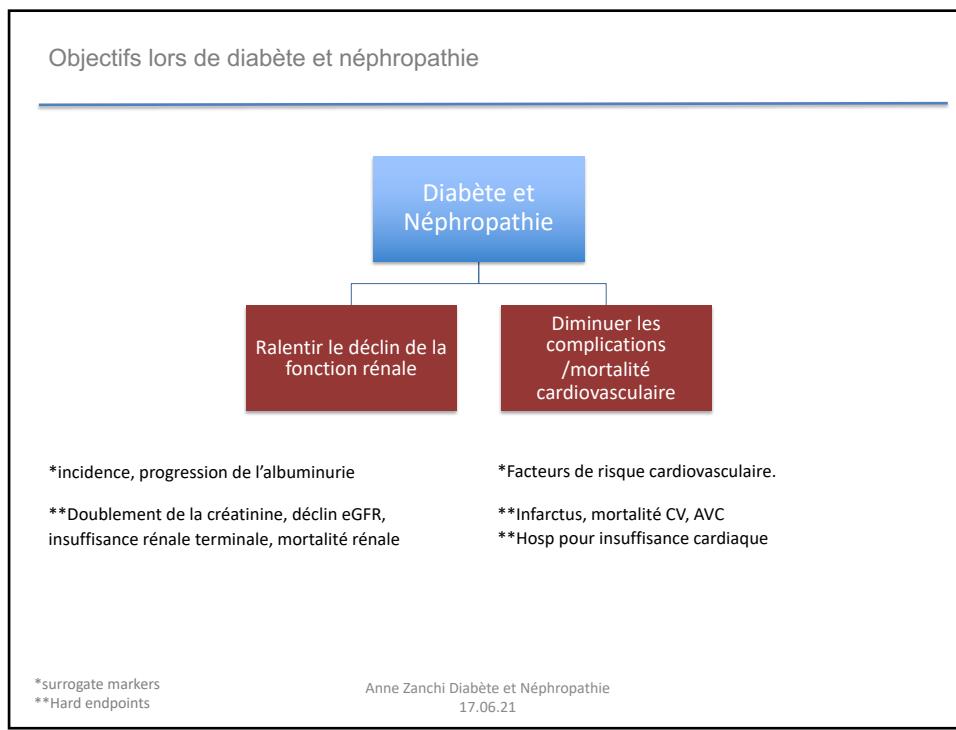


Anne Zanchi Diabète et Néphropathie 17.06.21

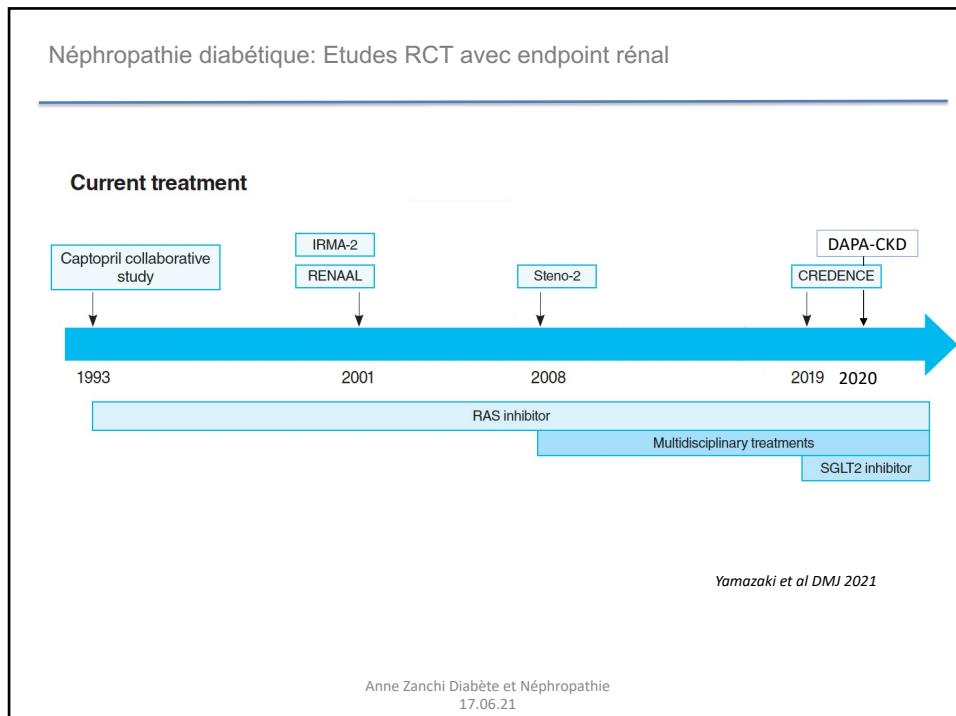
13



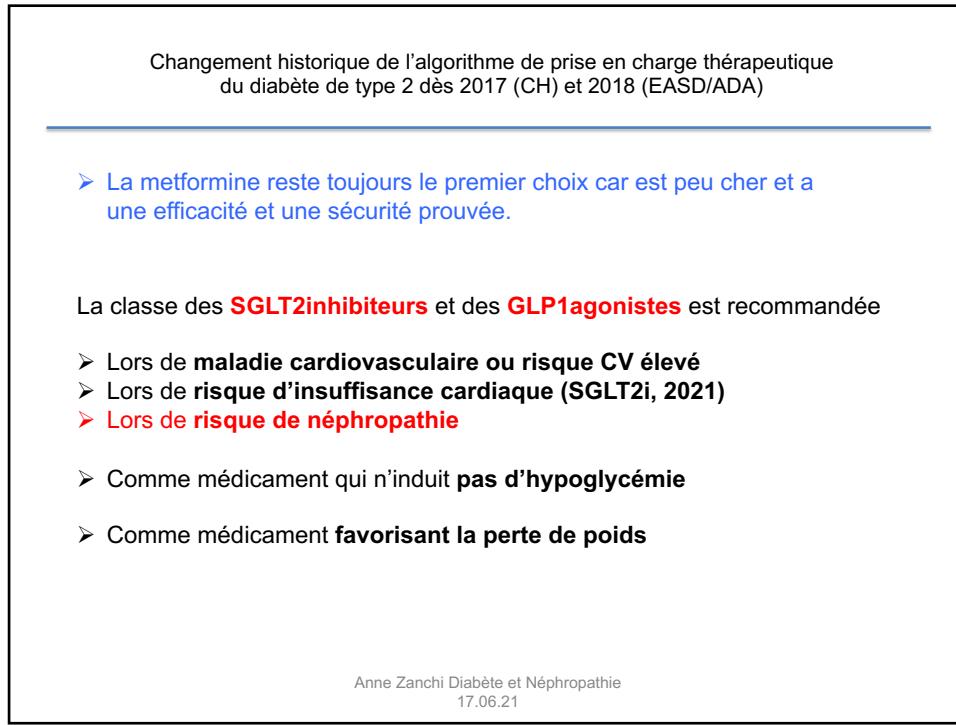
14



17



18



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 Zelniker 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

SGLT2i:

- EMPA-REG (empagliflozine) 2015
- CANVAS (canagliflozine) 2017
- DECLARE TIMI 58 (dapagliflozine) 2018

RENAL HR(95% CI)	
↓39%	0.61 (0.53,0.7)
↓40%	0.60 (0.47,0.77)
↓24%	0.76 (0.67,0.87)

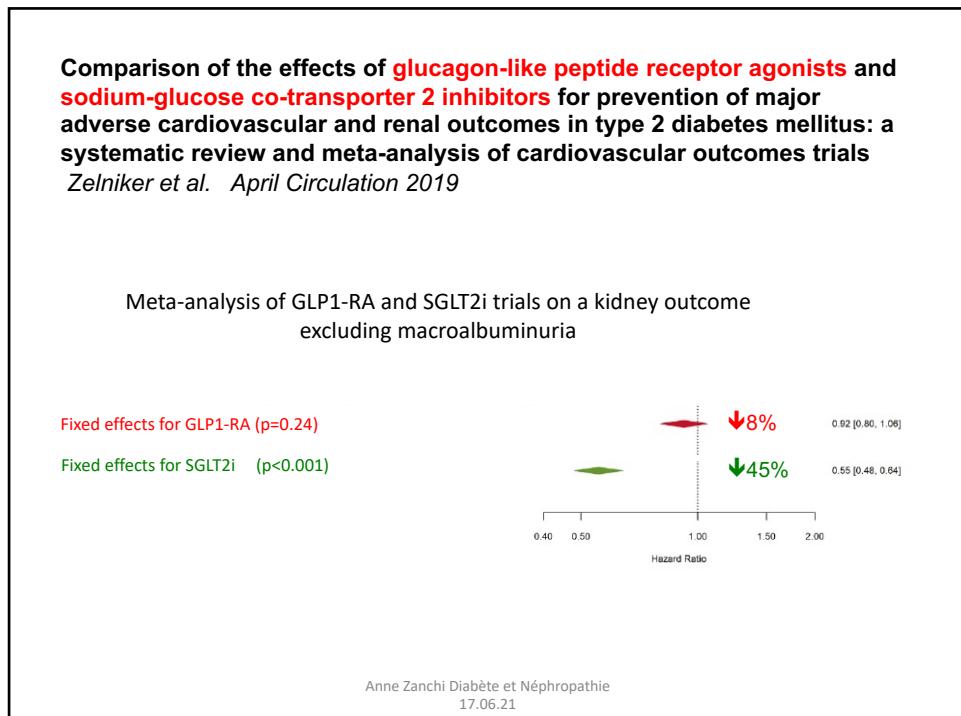
GLP1a:

- LEADER (liraglutide) 2016
- SUSTAIN 6 (semaglutide) 2016
- REWIND (dulaglutide) 2019

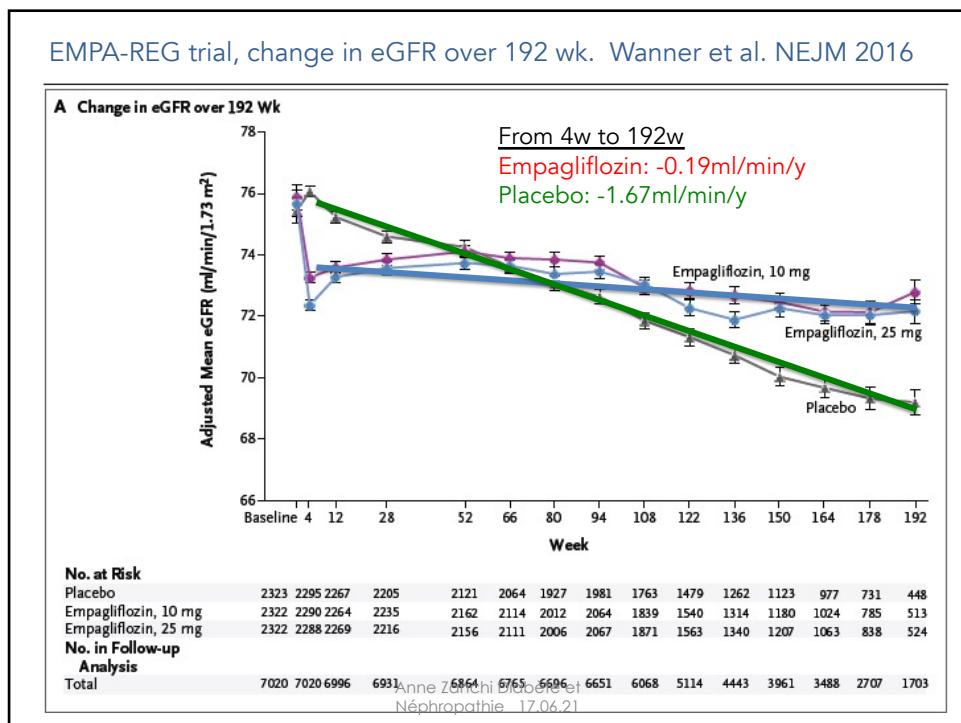
↓22%	0.78(0.67,0.92)
↓36%	0.64 (0.46,0.88)
↓15%	0.85 (0.77,0.93)

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

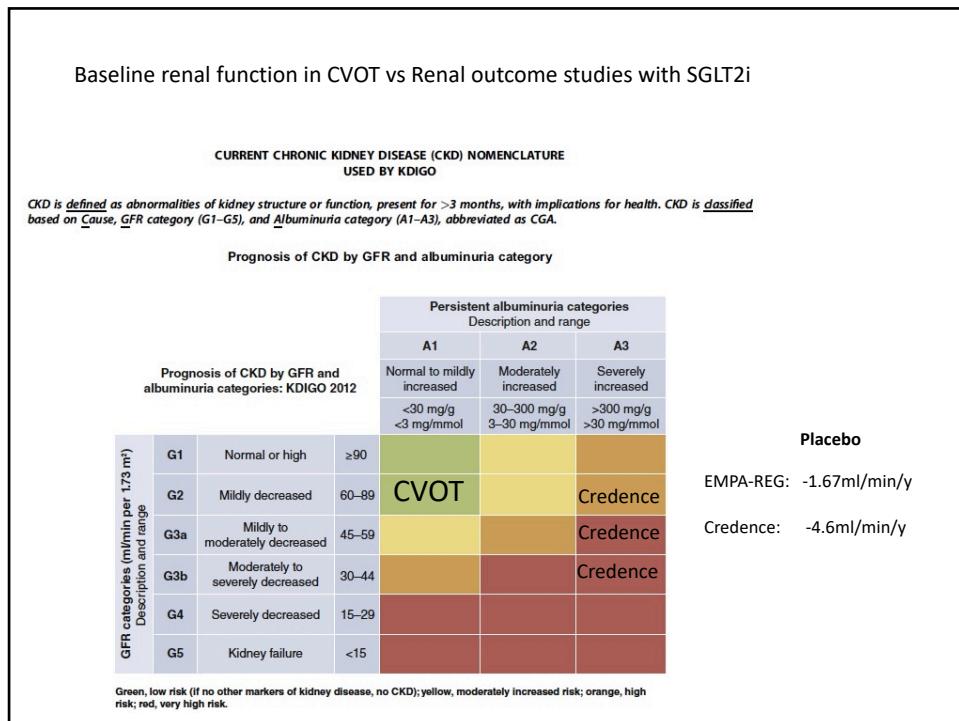
25



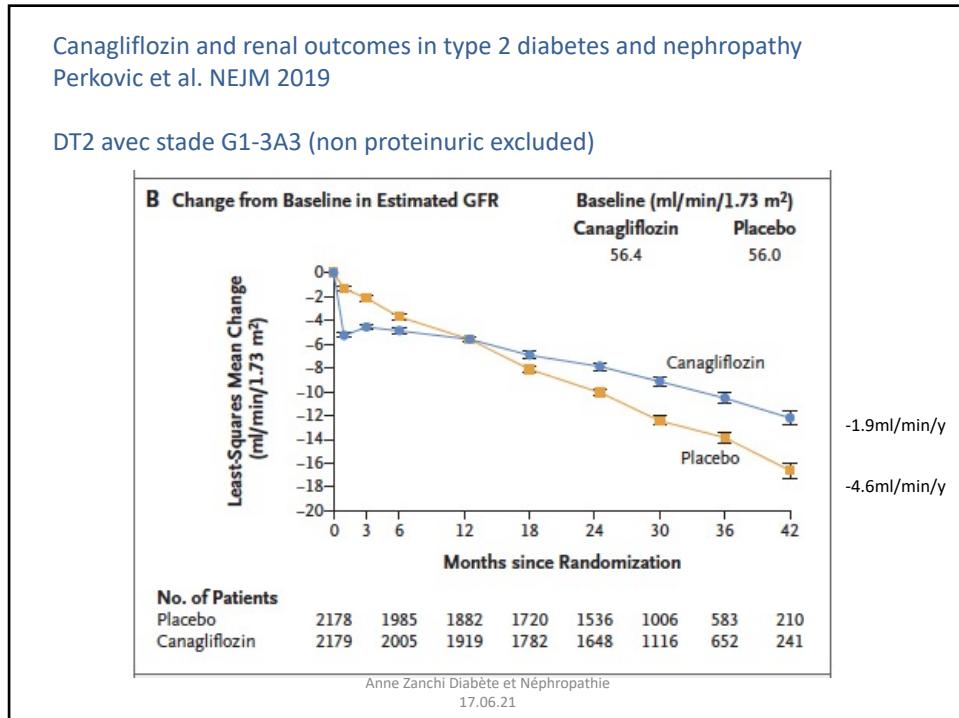
27



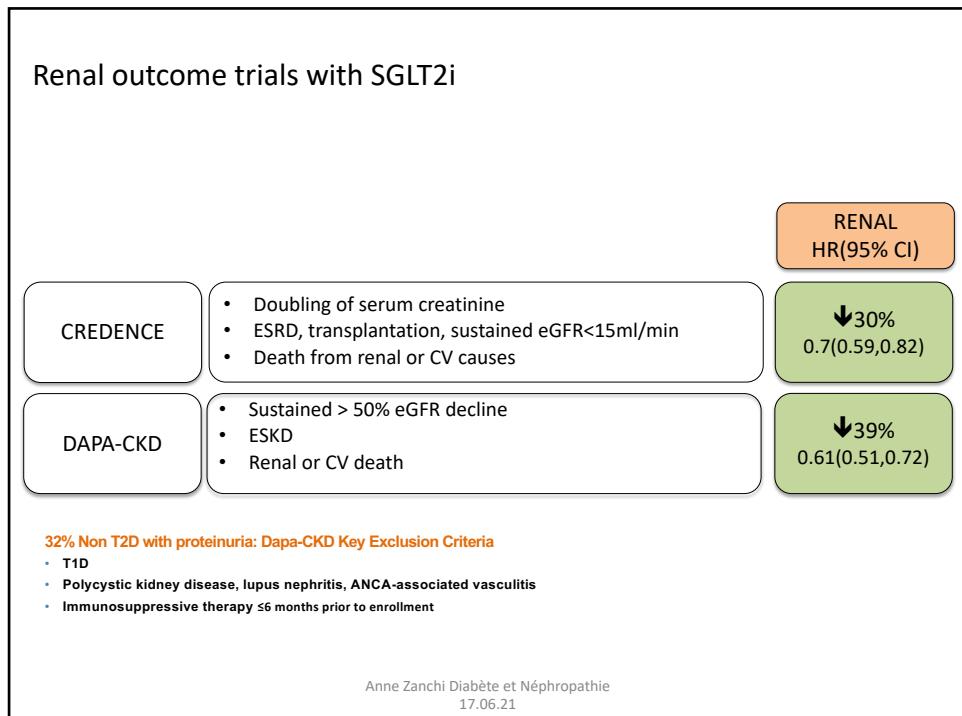
28



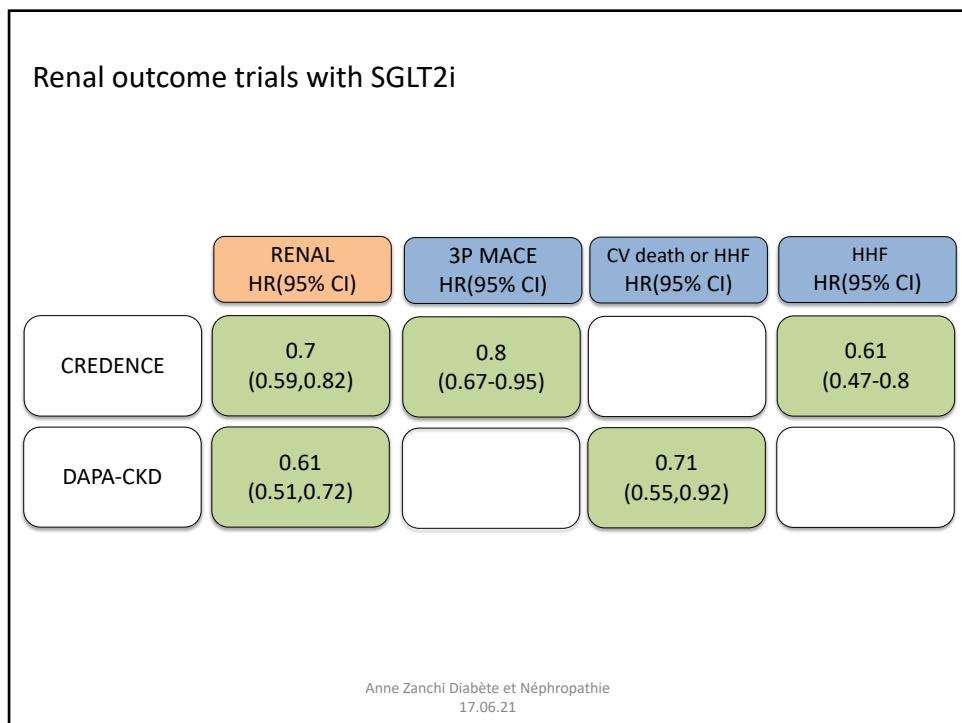
29



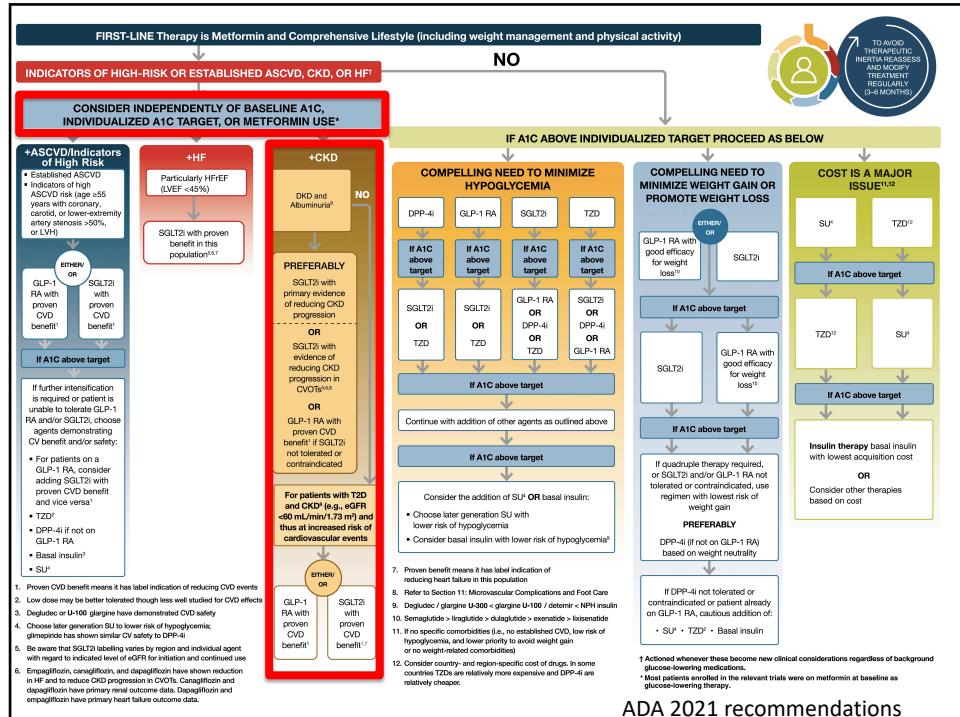
32



36

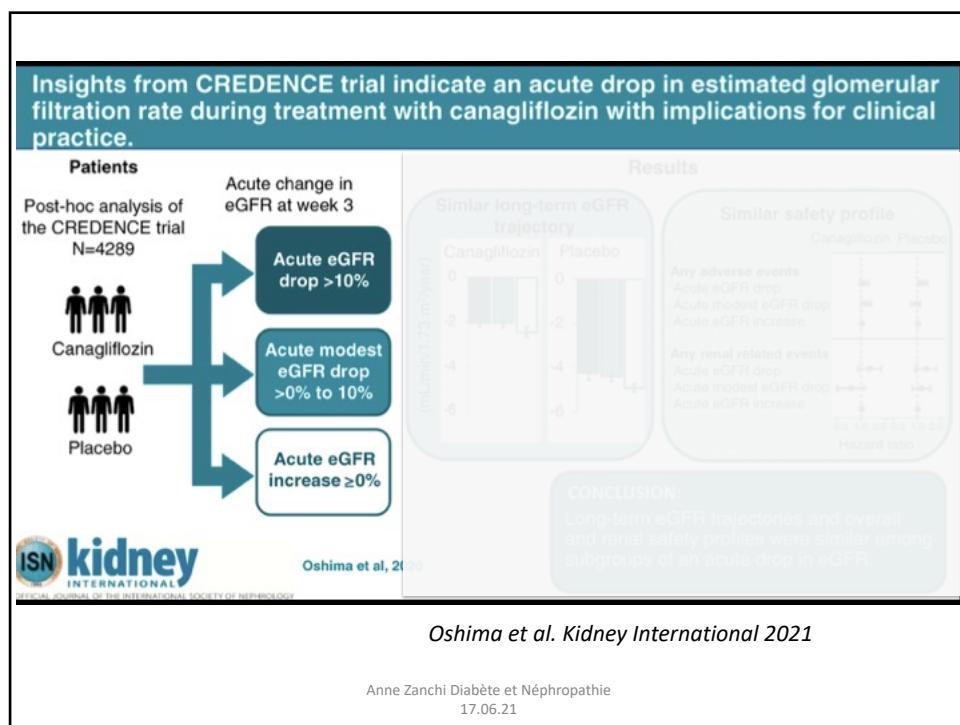


37



ADA 2021 recommendations

38



Oshima et al. *Kidney International* 2021

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

39

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

Patients
Post-hoc analysis of the CREDENCE trial
N= 3000

Acute change in eGFR at week 3

Results
Similar long-term eGFR trajectories
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 REGULAR SOURCE 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

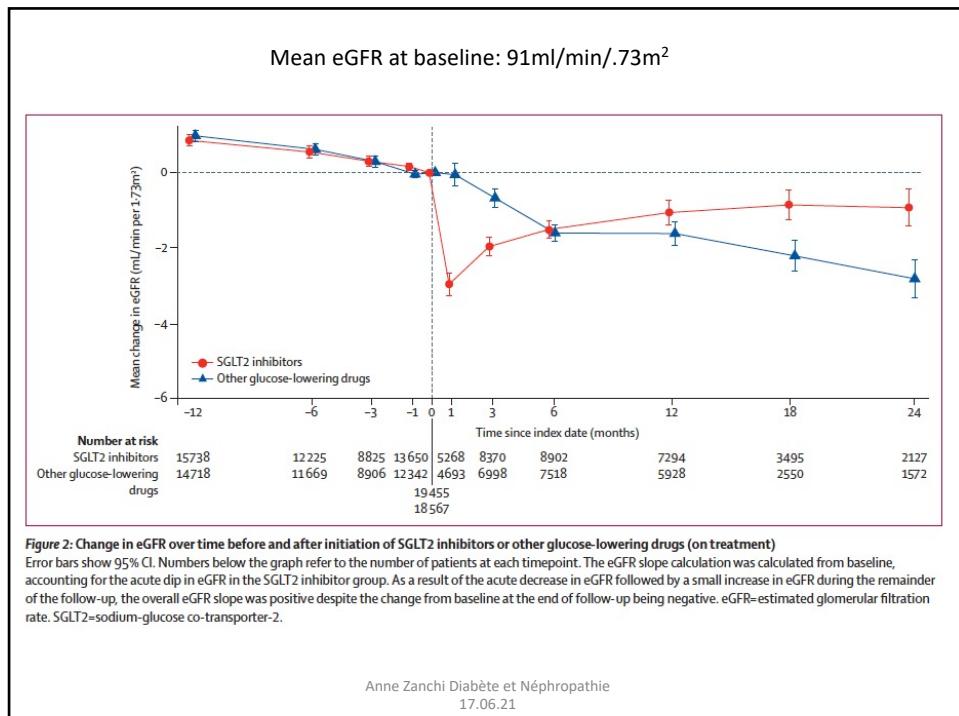
Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 27-35

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)

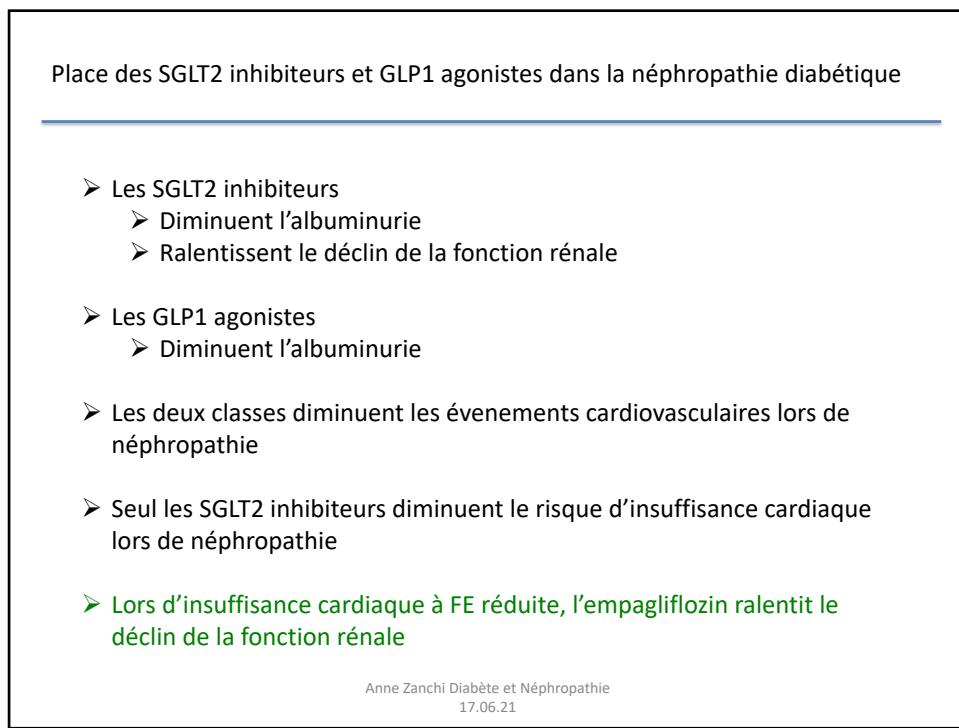
35561 treatment initiation from 65231 individual patients

Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

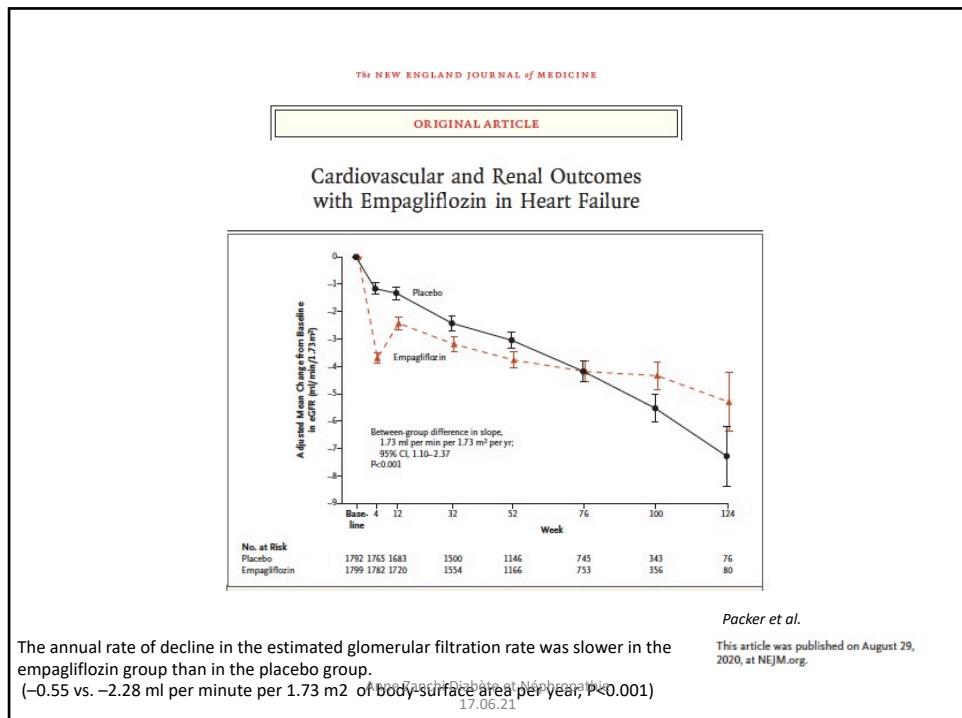
42



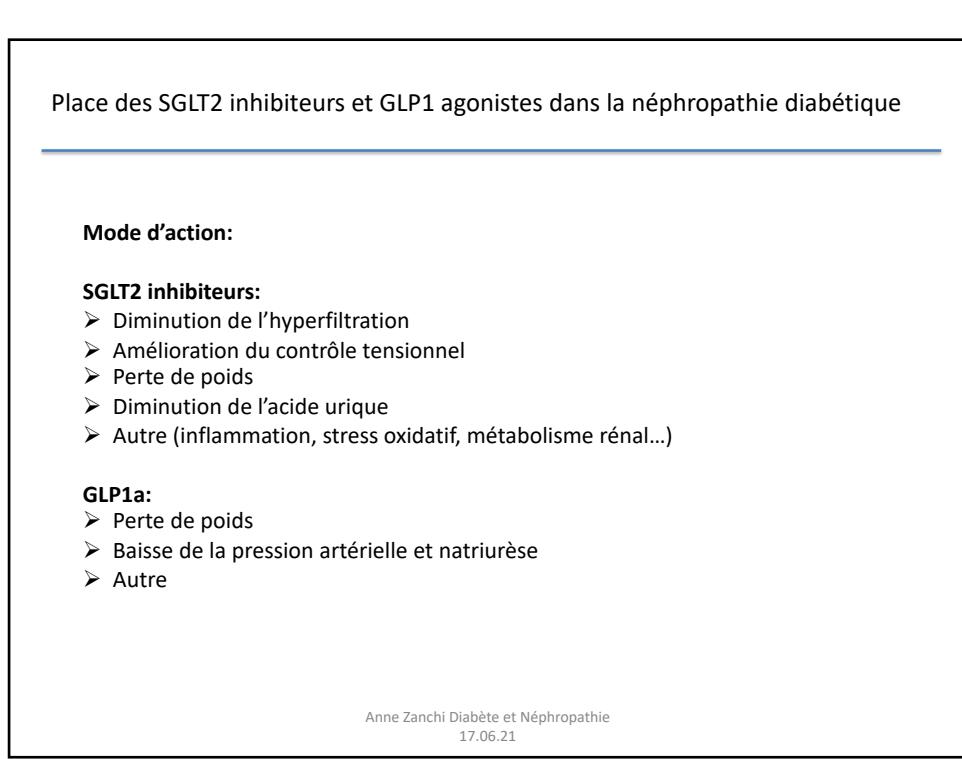
44



47



48



49

CKD stage	1-2	3a	3b	4	5
Insulins	eGFR>60ml/min/1.73m ²	eGFR 45-60ml/min/1.73m ² ↓ dose	eGFR 30-45ml/min/1.73m ²	eGFR: 15-30ml/min/1.73m ²	Hemodialysis
Glinides			60mg/dose		
Novonorm® Repaglinide Starlix® Nateglinide	0.5-1.2mg/d 60-360mg/d				
DPP-IV inhibitors					
Januvia® Sitagliptin Trajenta® Linagliptin Galvus® Vildagliptin Vipidia® Alogliptin Onglyza® Saxagliptin	50-100mg/d 5mg/d 2 x 50mg/d 25mg/d 5mg/d	50mg/d 1 x 50mg/d 12.5mg/d		25mg/d 6.25mg/d	
GLP1R agonists					
Byetta® Exenatide Bydureon® Exenatide Victoza® Liraglutide Lyxumia® Lixisenatide Trulicity® Dulaglutide Rybelsus® Semaglutide Ozempic® Semaglutide	10 µg 2x/j 2mg/w 0.6-1.8mg/d 10-20ug/d 0.75-1.5mg/w 3-14mg/j 0.25-1mg/w		5 µg 2x/j		
Thiazolidinediones					
Actos® Pioglitazone	15-45mg/d				
Metformin					
Glucophage® Metformin	500-2550mg/j	500-1500mg	500-1000mg/j do not initiate		
SGLT2 inhibitors					
Invokana® Canagliflozin Jardiance® Empagliflozin Forxiga® Dapagliflozin Ertugliflozin® Steglatro	100-300mg 10mg/j 5-10mg/j 5mg/j	100mg	initiation only if ACR>30mg/mmol if HFrEF	OK until dialysis. Do not initiate	
Sulfonylureas					
Diamicron® Gliclazide Daonil® Glibenclamide Amaryl® Glimepiride	30-120mg/j 2.5-10mg/j 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)
➤ Controle de l'eGFR en cas d'antécédents d'insuffisance rénale aigue	
➤ 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 $>140/90$ mmHg et/ou ACR >3 mg/mmol
 - Statine si atteinte rénale stade 1-5
- Prise en charge multidisciplinaire pour les cas complexes
 - Médecins
 - Diététiciennes
 - Infirmières
 - Pharmaciens
 - Podologues

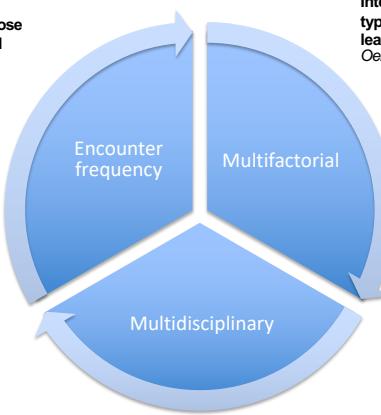
Anne Zanchi Diabète et Néphropathie
17.06.21

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*

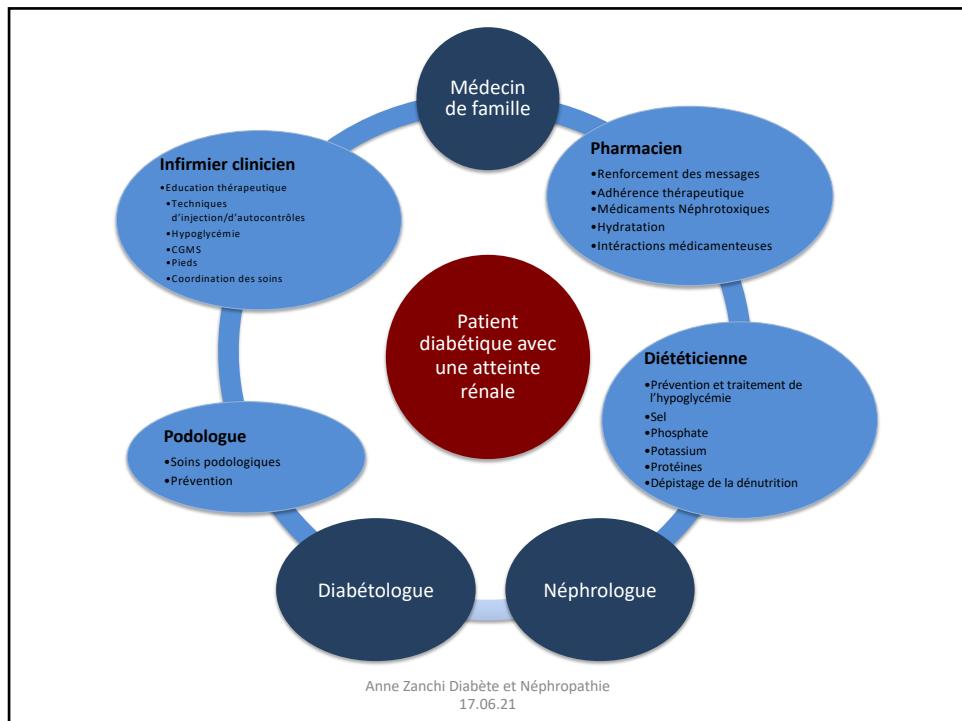
Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Oellegaard et al. Kidney International 2017*



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