



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Γ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Δήλωση συμφερόντων

- ▶ Ερευνητής σε πρωτόκολλο της Lilly, BAYER, Astra, Novo
- ▶ Ομιλία για τη Sanofi, ASTRA,

- ▶ Το καρδιονεφρικό σύνδρομο αποτελεί παθολογική κατάσταση κατά την οποία οξεία ή χρόνια βλάβη της καρδιάς προκαλεί βλάβη στους νεφρούς και αντιστρόφως. Αποτελεί ισχυρή απόδειξη της στενής σχέσης μεταξύ των δύο αυτών οργάνων, πίσω από την οποία βρίσκονται πολύπλοκοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Μεταβολισμός

Ανάπτυξη αντίστασης
στην ινσουλίνη
και υπεργλυκαιμία^{9,10}

Φλεγμονή⁸

Οξειδωτικό στρες⁸

Ενδοθηλιακή
δυσλειτουργία⁸

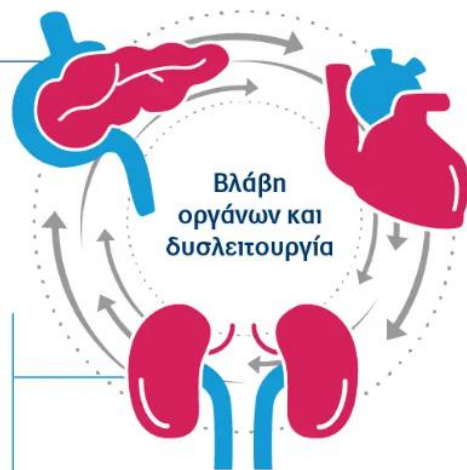
Νεφροί

Ενεργοποίηση του
ΣΡΑΑ και ΣΝΣ

Κατακράτηση Na^+ και
 H_2O ^{9,11}

Αυξημένη
σπειραματική πίεση⁸

Αυξημένη
αρτηριακή πίεση^{8,11}



Καρδιά

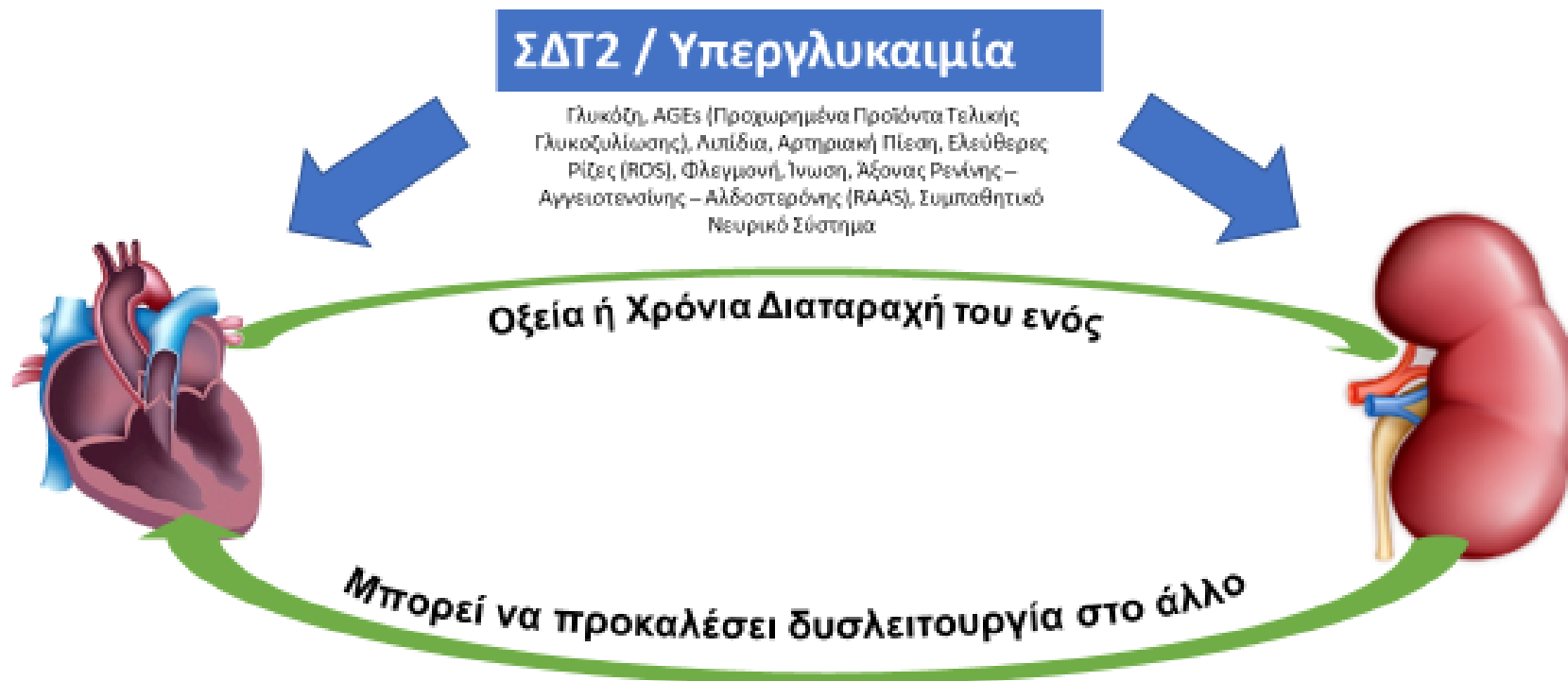
Νευροορμονική
ενεργοποίηση και
καρδιακή αναδιαμόρφωση
για την αποκατάσταση
της καρδιακής
παροχής/παραγωγής^{8,11}

Υπερφόρτωση υγρών¹¹

Αυξημένη αρτηριακή
αντίσταση^{7,11}

Συστολική και διαστολική
δυσλειτουργία^{7,11,12}

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, καρδιαγγειακή και νεφρική νόσος είναι αλληλένδετα

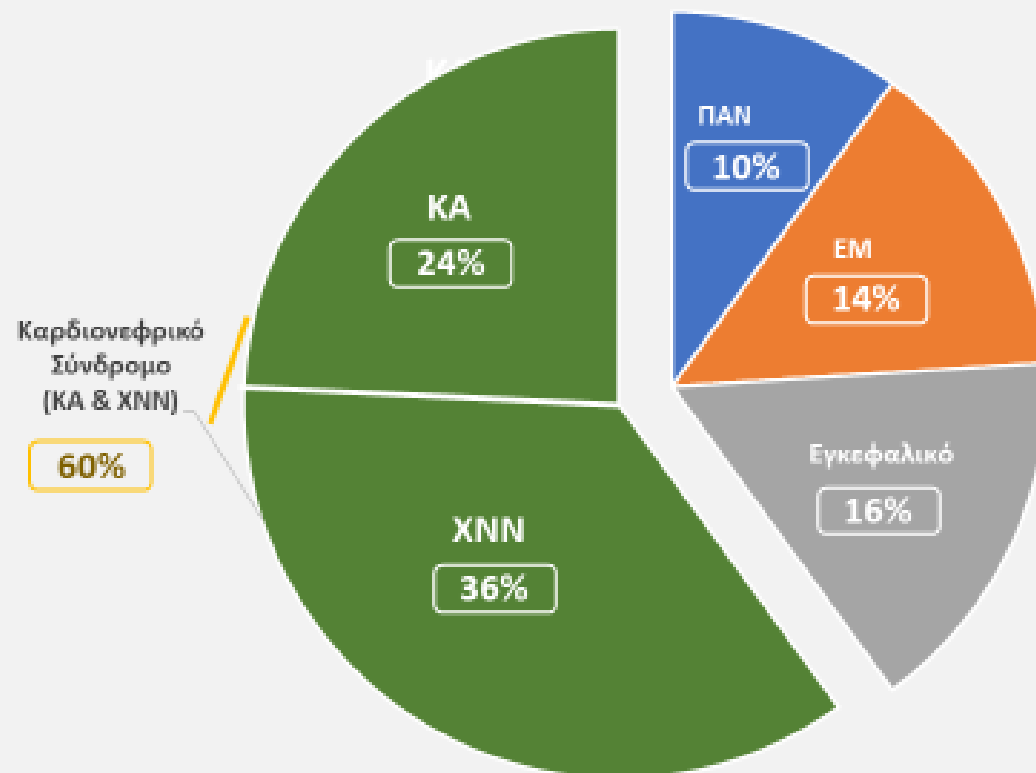


Τα νεφρά και η καρδιά είναι άρρηκτα συνδεδεμένα και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί

- AGEs = advanced glycation end-products; RAAS = renin angiotensin aldosterone system; ROS = reactive oxygen species; SNS = sympathetic nervous system; ΣΔΤ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
- 1. Maqbool M et al. Semin Nephrol 2018;38:217-232, 2. Ronco C et al. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39.

Πολυεθνική Μελέτη Παρατήρησης >1.1 εκατομ. ασθενείς με ΣΔΤ2

Η πιο συχνή πρώτη συννοσηρότητα αφορούσε το καρδιονεφρικό σύνδρομο σε ασθενείς με ΣΔΤ2 δίχως συννοσηρότητες.





Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι η κύρια αιτία νοσηλείας ασθενών ηλικίας >65 ετών στις ΗΠΑ



Το **30%** των ασθενών νοσηλευόμενων για απορρύθμιση της ΚΑ εμφανίζουν **ONB** (οξεία νεφρική βλάβη) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους

➔ Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με απορρύθμιση της ΚΑ συνδέεται με **επιμήκυνση του χρόνου νοσηλείας – αυξημένη θνητότητα**

➔ Ασθενείς ΧΝΝ, ιδιαίτερα οι ασθενείς με τελικού σταδίου Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΤΣΧΝΑ), εμφανίζουν **50%** θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιαγγειακά συμβάματα

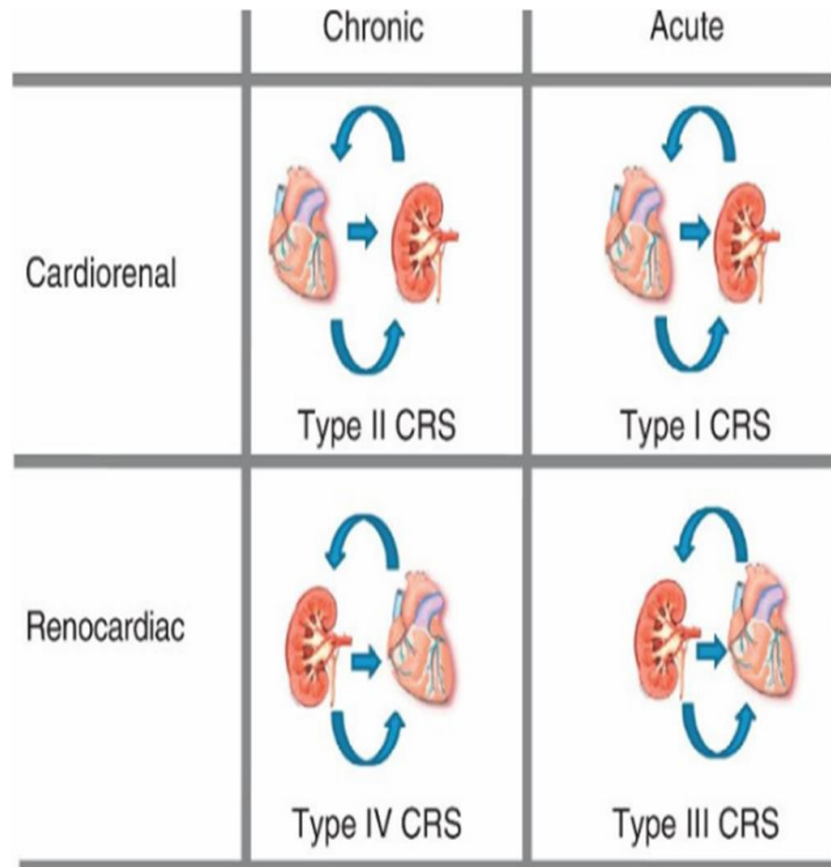
Owam et al, J Card Fail 2006;12:257-262

Gottlieb et al, J Card.Fail 2002;8:136-141

Chertow et al, Am J Kidney Dis. 2000;35:1044-1051

Smith, J Card Fail 2003; 9: 13-25

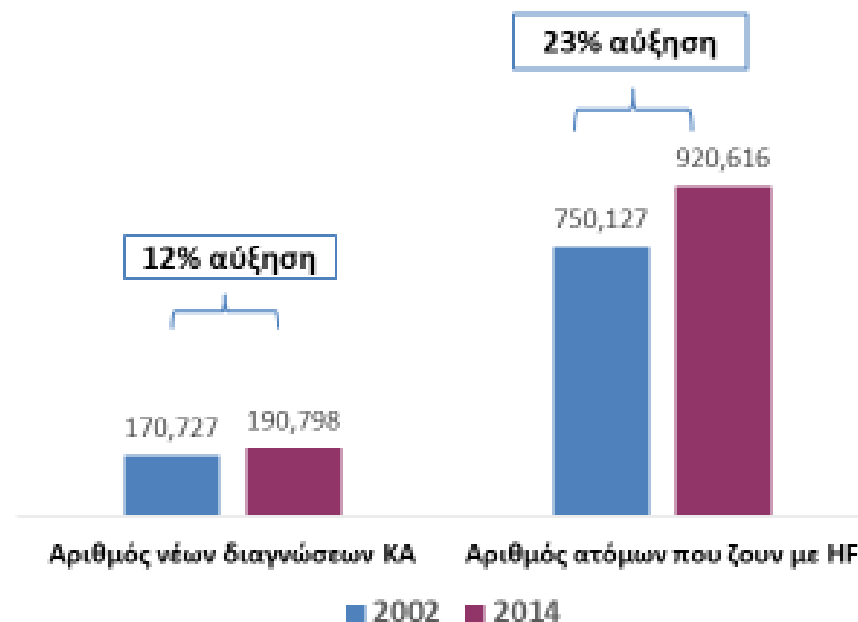
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ



- ▶ Η ταξινόμηση του συνδρόμου γίνεται σε 5 τύπους, χωρίς ωστόσο να είναι απόλυτη και να αποκλείει την συνύπαρξη 2 η περισσότερων τύπων:
- ▶ **Τύπος 1:** οξεία καρδιακή ανεπάρκεια οδηγούσα σε οξεία νεφρική βλάβη
- ▶ **Τύπος 2:** χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οδηγούσα σε χρόνια νεφρική βλάβη
- ▶ **Τύπος 3:** οξεία νεφρική βλάβη οδηγούσα σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ **Τύπος 4:** χρόνια νεφρική νόσος οδηγούσα σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ **Τύπος 5:** συστηματική νόσος οδηγούσα σε ταυτόχρονη δυσλειτουργία και των δύο οργάνων (π.χ. σήψη, κίρρωση, αμυλοείδωση κτλ)

Επικράτηση και βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας

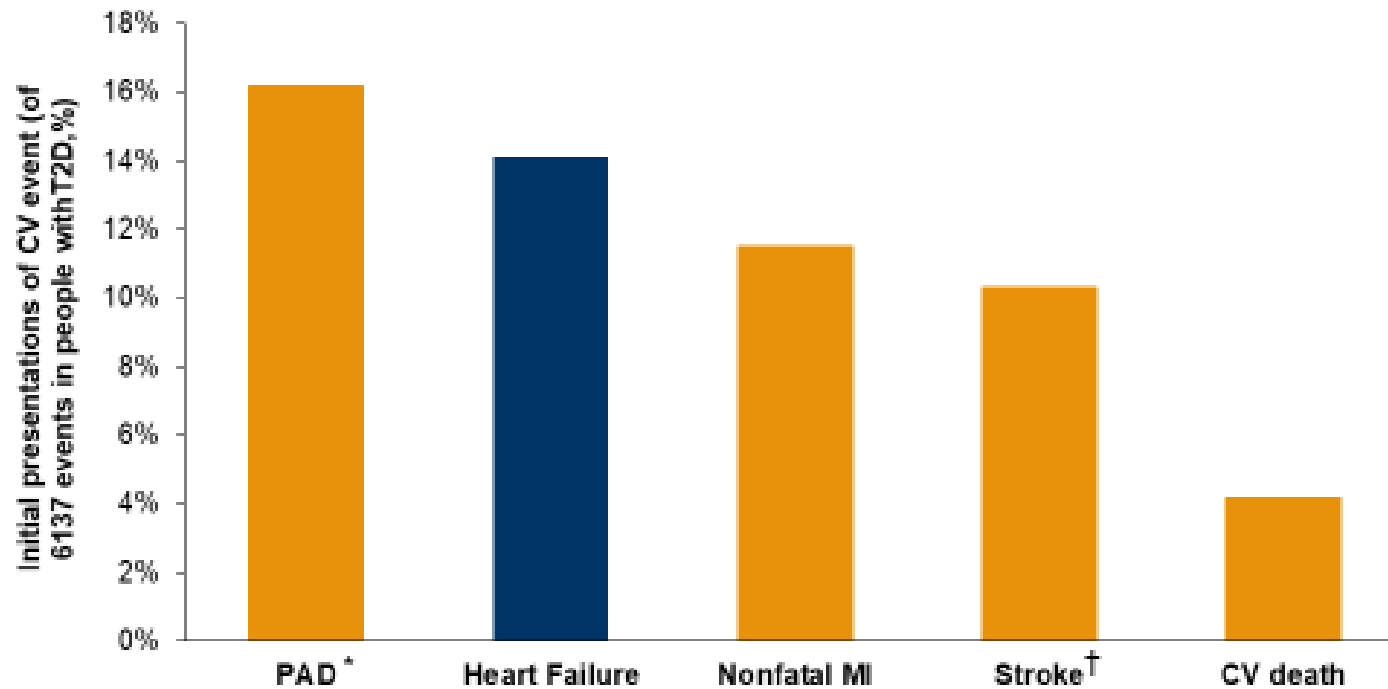
- Ένας στους πέντε ανθρώπους θα αναπτύξουν ΚΑ κατά τη διάρκεια της ζωής τους.¹
- Η ΚΑ εκτιμάται ότι θα επηρεάσει ~ **64 εκατομμύρια** ανθρώπους παγκοσμίως το 2016.²
- Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ΚΑ είναι **υψηλές** παρά τις προόδους της θεραπείας.³
- Η ΚΑ παραμένει **κακοήθης** ως μερικές από τις συχνές μορφές καρκίνου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.⁴
 - Η επιβίωση με ΚΑ ήταν χειρότερη από την επιβίωση του καρκίνου του προστάτη στους άνδρες και χειρότερη από την επιβίωση του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες.
- Το ετήσιο συνολικό οικονομικό κόστος της ΚΑ το 2012 εκτιμήθηκε σε **108 δισεκατομμύρια δολάρια**.⁵



Δεδομένα από την UK Clinical Practice Research Datalink χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθούν οι χρονικές τάσεις μεταξύ 2002 και 2014⁶

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι το 2^ο πιο συχνό αρχικό Καρδιαγγειακό Συμβάν σε ασθενείς με ΣΔτ2

Η ΚΑ είναι πιθανότερο να είναι η πρώτη επιπλοκή ΚΔ συμβάντος σε ασθενείς με ΣΔτ2 παρά το Έμφραγμα ή το Εγκεφαλικό

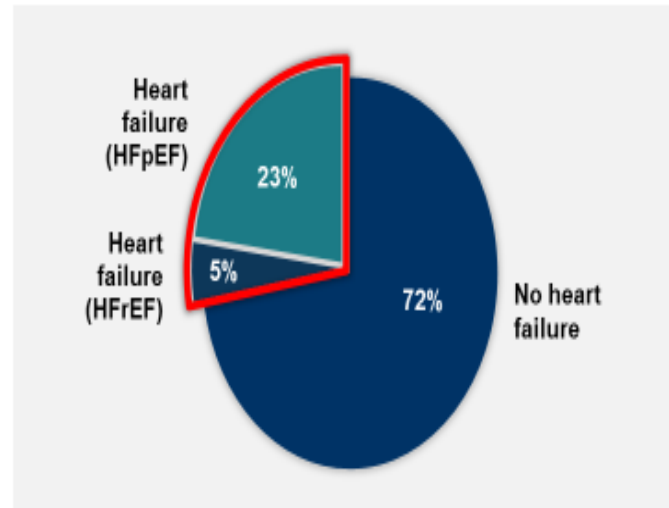
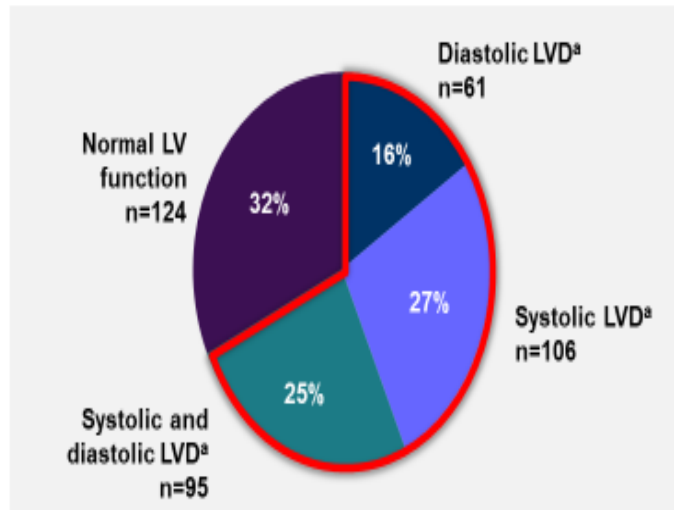


Cohort study of patients with T2D evaluating initial manifestations of cardiovascular disease.

Το αντίκτυπο στην Καρδιακή Ανεπάρκεια αξίζει να εξεταστεί κατά την επιλογή ενός αντιδιαβητικού παράγοντα

68% των ασθενών είχαν ενδείξεις ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας ~5 έτη μετά την διάγνωση του ΣΔτ2¹

Μη διαγνωσμένη ΚΑ ανιχνεύθηκε στο 28% των ασθενών^b με διαβήτη στον προσυμπτωματικό καρδιακό έλεγχο²



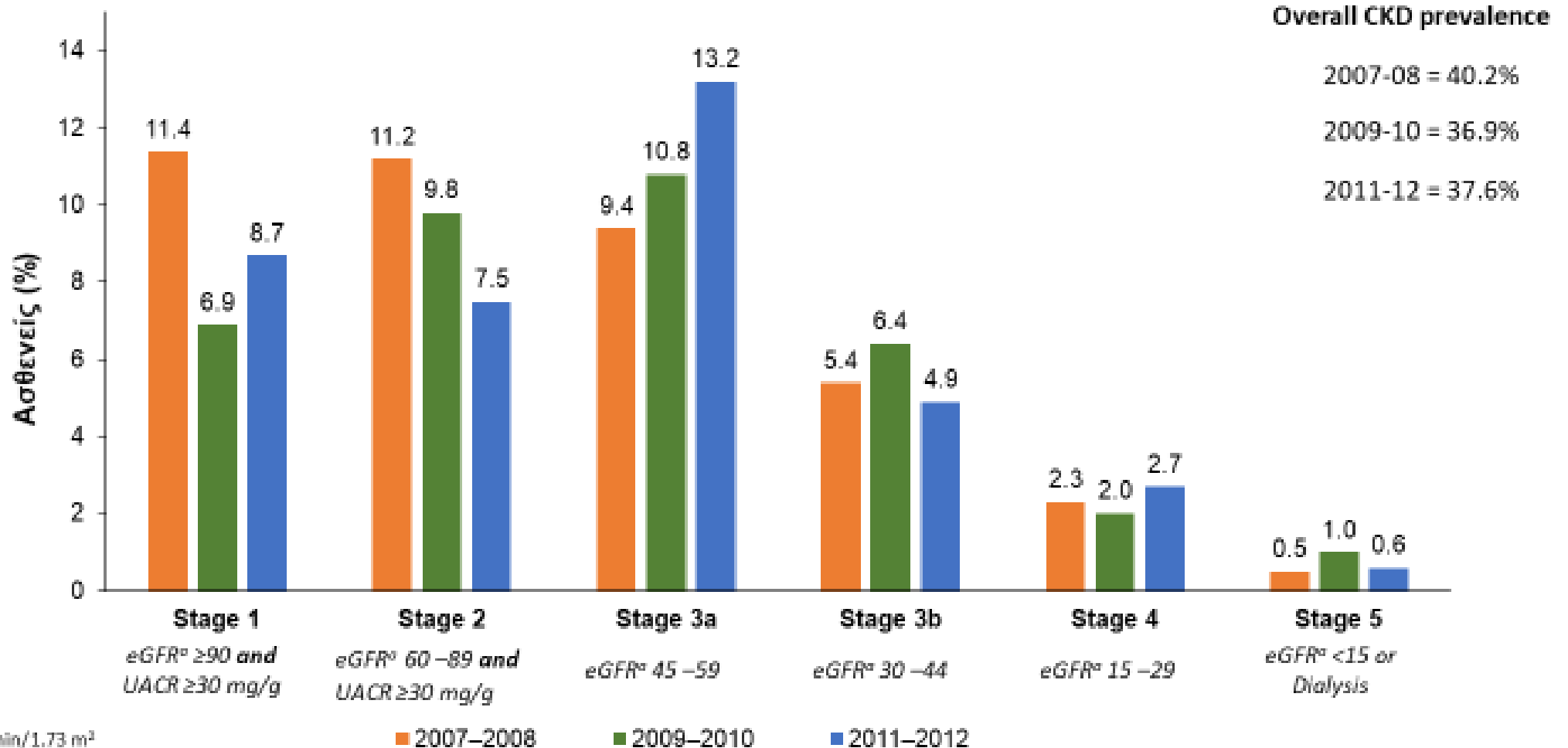
Οι ασθενείς δεν είχαν ενδείξεις επαγωγίσιμης ισχαιμίας

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι μια πρώιμη και ξεχασμένη επιπλοκή σε ασθενείς με ΣΔτ2^{1,2}

^a Asymptomatic; ^b Western European cohort >60 years of age

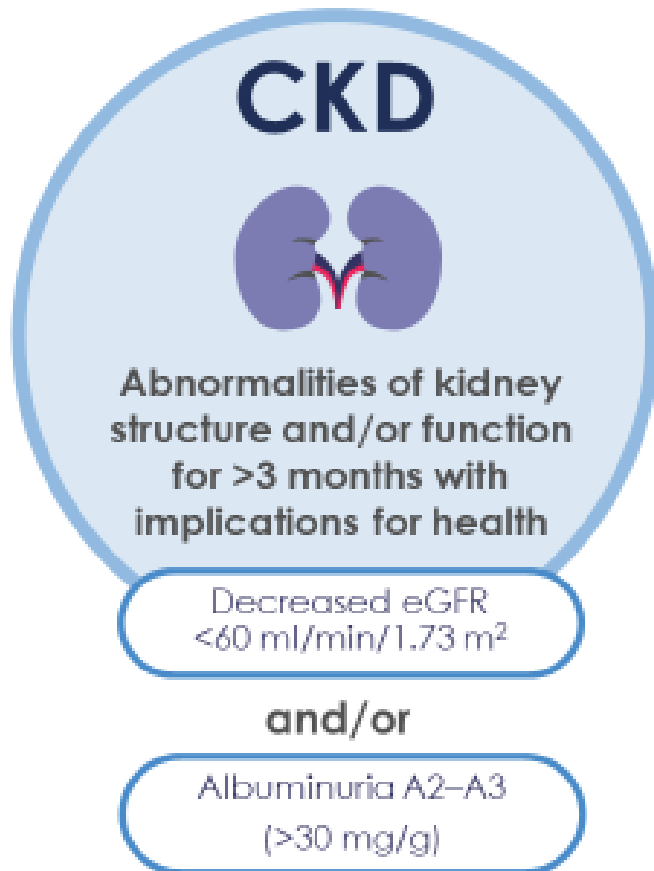
Η παρουσία της ΧΝΝ σε ασθενείς με ΣΔτ2 αυξάνει συνεχώς

Προσαρμοσμένη με βάση την ηλικία παρουσία της ΧΝΝ σε ασθενείς με ΣΔτ2:
NHANES, 2007–2012



ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος; eGFR – estimated glomerular filtration rate; UACR – urinary albumin-to creatinine ratio; ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Criteria for diagnosis and risk stratification of CKD require both eGFR and UACR



KDIGO: classification and prognosis of CKD

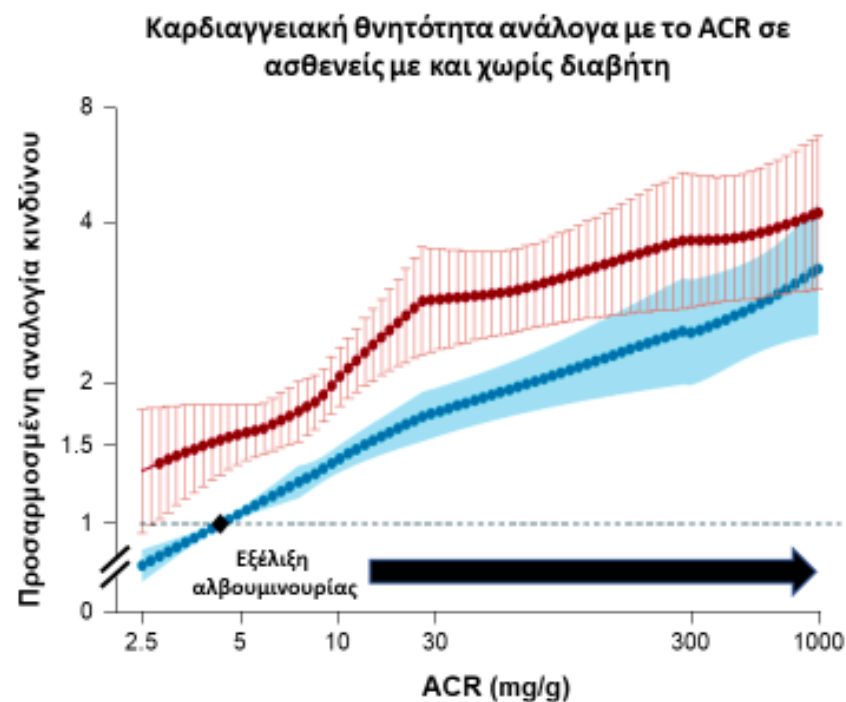
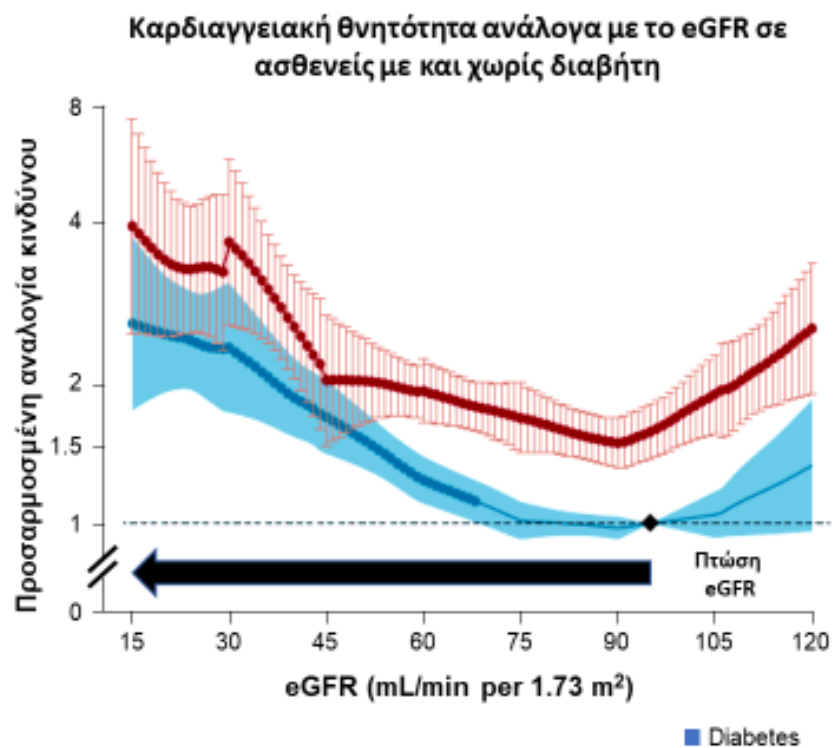
				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
eGFR categories (ml/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	≥90	Low*	Moderately increased	High
	G2	Mildly decreased	60–89	Low*	Moderately increased	High
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased	High	Very high
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	High	Very high	Very high
	G4	Severely decreased	15–29	Very high	Very high	Very high
	G5	Kidney failure	<15	Very high	Very high	Very high

Risk of progression (vertical arrow on right) and Risk of progression (horizontal arrow at bottom)

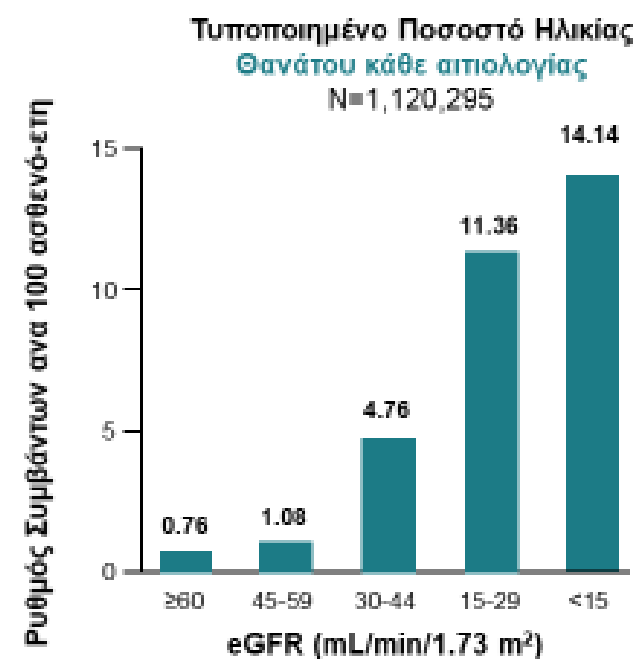
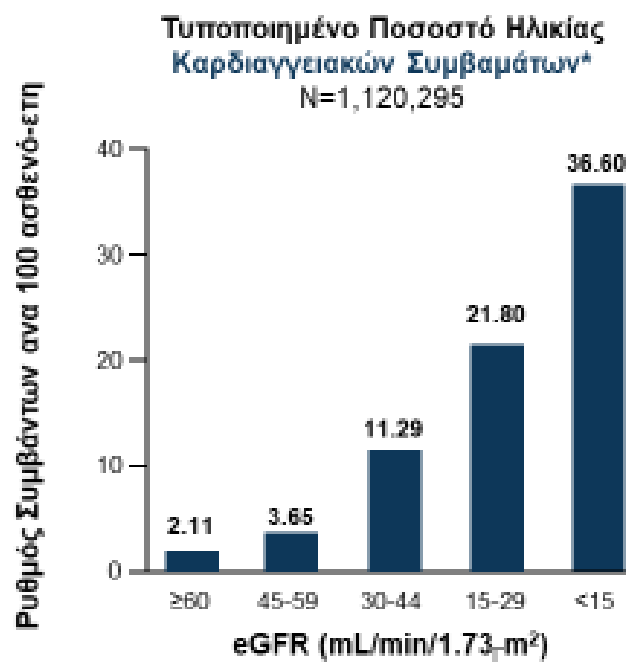
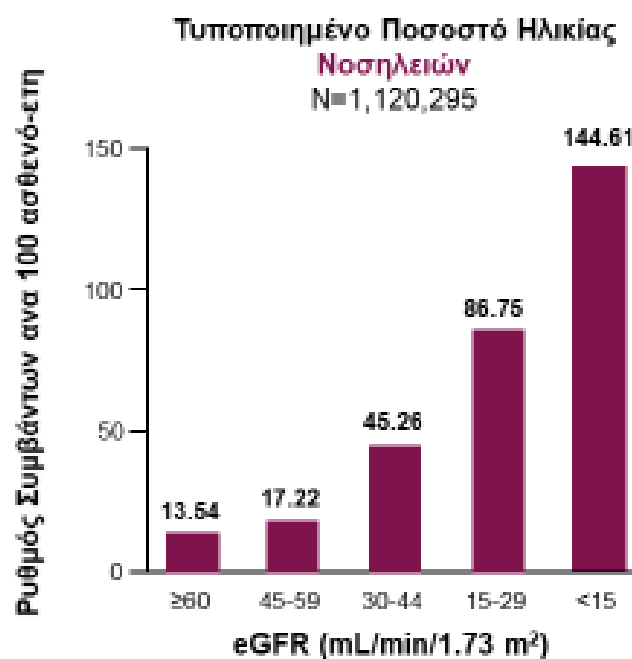
*If no other markers of kidney disease, no CKD

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int.* 2020;98[suppl]:S1–S115

Στους διαβητικούς ασθενείς, ο χαμηλός ρυθμός σπειραματικής διήθησης eGFR και η πρωτεϊνουρία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΔ θνητότητας



Ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας αυξάνεται απότομα καθώς εξελίσσεται η ΧΝΝ





- ▶ Η θεραπεία του καρδιονεφρικού συνδρόμου δημιουργεί προκλήσεις αφού αρκετές φορές η προσπάθεια σταθεροποίησης του καρδιαγγειακού οδηγεί σε απορρύθμιση των νεφρών και αντίστροφα.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η υγιεινή διατροφή περιλαμβάνεται στις συστάσεις ως ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Τα βασικά της χαρακτηριζονται είναι:

Κορεσμένα λιπαρά	<10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης αντικαθιστώντας τα με πολυακόρεστα λιπαρά
Trans λιπαρά	<1% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης από φυσικές πηγές και όχι επεξεργασμένα τρόφιμα κατά προτίμηση
Αλάτι	<5g/ ημέρα
Φυτικές ίνες	30-45g ημερησίως
Φρούτα	200g ημερησίως (2-3 μερίδες)
Λαχανικά	200g ημερησίως (2-3 μερίδες)
Ψάρι	τουλάχιστον 2 φορές τη βδομάδα και το ένα να είναι λιπαρό
Οινοπνευματώδη ποτά	<=2 ποτήρια/ ημέρα για τους άνδρες και <=1 ποτήρι/ ημέρα για τις γυναίκες

Μελέτη Αττική



20%

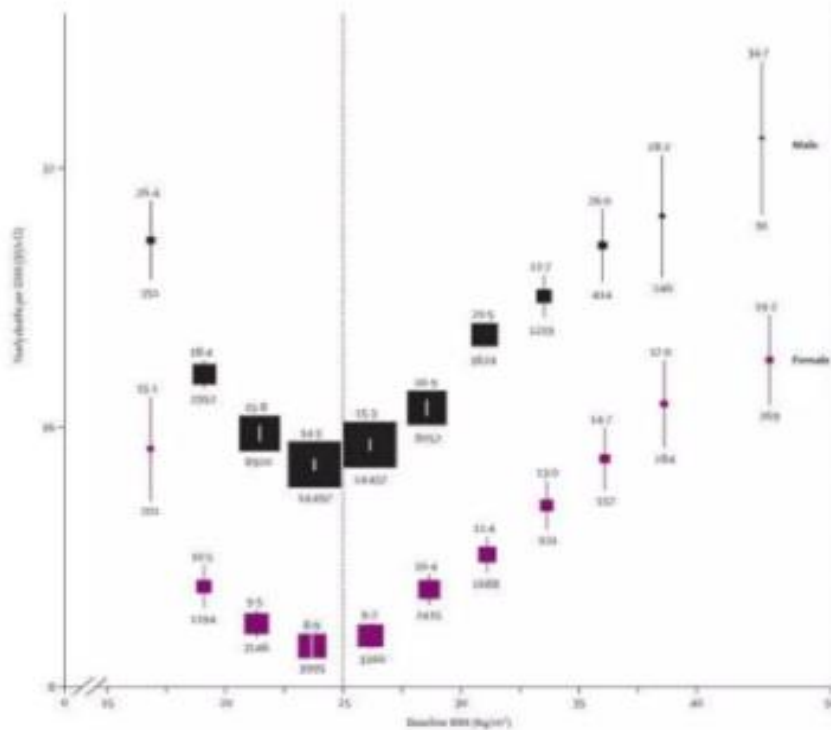
των ανδρών και

15%

των γυναικών
στην Ελλάδα είναι
παχύσαρκοι.

Απώλεια σωματικού βάρους της τάξης του 5-10% είναι ικανή να επιφέρει μείωση σε αυξημένους καρδιομεταβολικούς δείκτες υγείας.

Υγιές σωματικό βάρος



20 < ΔΜΣ < 25: Θεωρείται ένα σωματικό βάρος που σχετίζεται με τη μικρότερη πιθανότητα να νοσήσει κάποιος από χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακά, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, λιπώδες ήπαρ, άπνοια ύπνου, υπογονιμότητα κ.ά.)

Whitlock et al 2009, Pitsavos et al 2003

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

<50% των ευρωπαίων είναι **σωματικά δραστήριοι** στη δουλειά τους ή εμπλέκονται σε κάποια **τακτική αεροβική άσκηση**



42% των Ευρωπαίων



59% των Ελλήνων

**δεν εμπλέκονται σε καμία
σωματική δραστηριότητα**

Fluid Balance

Περίσσεια όγκου



Ένδεια όγκου



Το status της ενυδάτωσης του ασθενούς είναι καθοριστικό για την περαιτέρω διαγνωστική-θεραπευτική κατεύθυνση



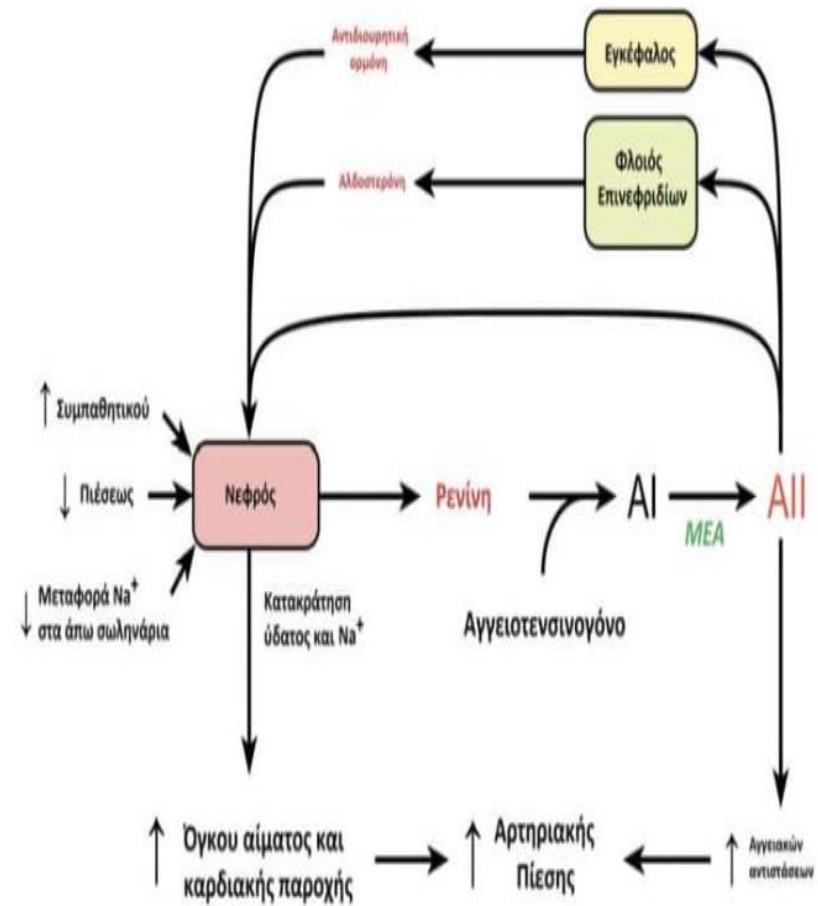
- ▶ Ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπεία του τύπου 1 είναι η αποσυμφόρηση της κυκλοφορίας κυρίως με την χρήση διουρητικών και σε πολύ μικρότερο βαθμό με υπερδιήθηση. Σχετικά με τα διουρητικά προτιμώνται εκείνα του τύπου της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη και η τορασεμίδη, με την τελευταία να προτιμάται λόγω καλύτερου φαρμακολογικού προφίλ (βιοδιαθεσιμότητα, χρόνος ημιζωής, ηπιότερη καλιουρία).



- ▶ Οι μέχρι τώρα μελέτες (DOSE-AHF, ROSE-AHF, CARRESS-HF, DIUR-AHF) έχουν δείξει όφελος από την μη συνεχή ενδοφλέβια χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών, 2-3 φορές την ημέρα, με στόχο την αποβολή 3-4 λίτρων ούρων καθημερινά. Η στρατηγική αυτή έχει προσφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα με τις λιγότερες παρενέργειες, υπερπηδώντας και το φαινόμενο της αντίστασης στην δράση των διουρητικών που πολλές φορές εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί.

- ▶ Η μέθοδος της υπερδιήθησης δεν έχει μελετηθεί σε βάθος, έως σήμερα ωστόσο, φαίνεται να είναι κατώτερη των διουρητικών. Ανάμεσα στις νευροορμονοτροποποιητικές αγωγές, θέση έχουν η τολβαπτάνη (ανταγωνιστής ADH) και η νεσιριτίδη (ανασυνδυασμένο νατριουρητικό πεπτίδιο) μόνο σε περιορισμένο αριθμό κλινικών καταστάσεων. Η χρήση ινότροπων φαρμάκων στον τύπο 1 του καρδιονεφρικού συνδρόμου, παρά την θετική επίδραση σε ορισμένα σημεία περιορίζεται λόγω της μη αποτελεσματικότητάς τους στην μακροχρόνια επιβίωση και την έλλειψη μελετών.

- ▶ Στην χρόνια νεφρική νόσο και στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (καρδιονεφρικό τύπου 2 και 4 αντίστοιχα) έχει μελετηθεί πολύ καλά η χρήση αναστολέων του άξονα P-A-A, οι οποίοι έχουν δείξει καρδιονεφρική προστασία.
- ▶ Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών μεγαλύτερη σειρά μελετών εμφανίζει η εναλαπρίλη (CONSENSUS, SOLVD).
- ▶ Ο συνδυασμός αναστολέα του άξονα με αναστολέα της διάσπασης του BNP έχει δείξει ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την μονοθεραπεία με αναστολέα του άξονα, όπως μελετήθηκε με την χορήγηση σαγκουμιπιρίλης/βαλσαρτάνης (PARADIGM-HF) και ομαπατριλάτης (IMPRESS, OVERTURE).

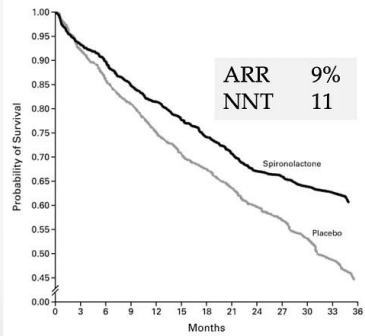


Εικόνα 1: Σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure

Bertram Pitt, M.D., Faiez Zannad, M.D., Willem J. Remme, M.D., Robert Cody, M.D., Alain Castaigne, M.D., Alfonso Perez, M.D., Jolie Palensky, M.S., and Janet Wittes, Ph.D. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*



Massive effect sizes on death reduction

• Pitt 1999 NEJM

RALES Trial

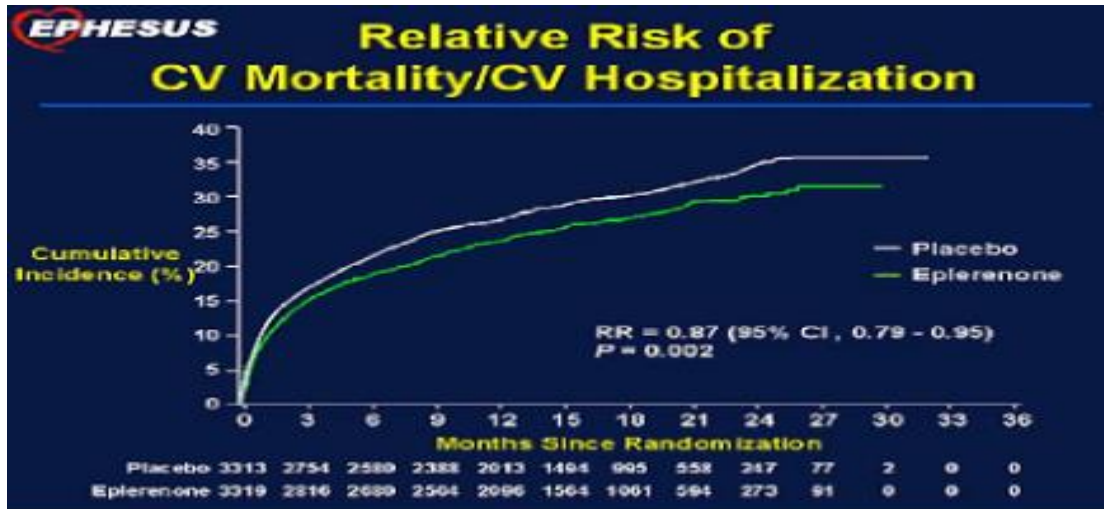
N =1663

HFrEF (EF ≤ 35%)

Spironolactone 25 vs placebo

Prim Endpoint – death

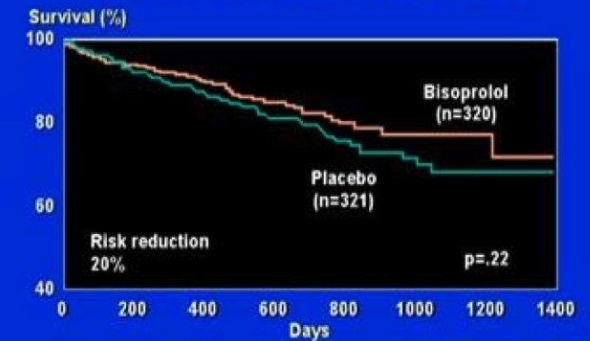
- ▶ Δεδομένου ότι στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ή καρδιακή νόσο συχνά υπάρχει ενδογενώς αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης, η οποία επιτείνεται με την χρήση αναστολέων του άξονα, είναι εύλογη η επί ενδείξεων προσθήκη ανταγωνιστή αλδοστερόνης.
- ▶ Η κατηγορία αυτή έδειξε μείωση των θανάτων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (RALES, EPHEBUS). Οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη, επλερενόνη) οφείλουν να χρησιμοποιούνται πάντα με σεβασμό ως προς τις παρενέργειες τους (υπερΚ, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας), με την χρήση αντιυπερκαλιαιμικών φαρμάκων να αποτελεί λογική πρακτική σε ορισμένες περιπτώσεις.



Often used in Europe, in the US less frequently

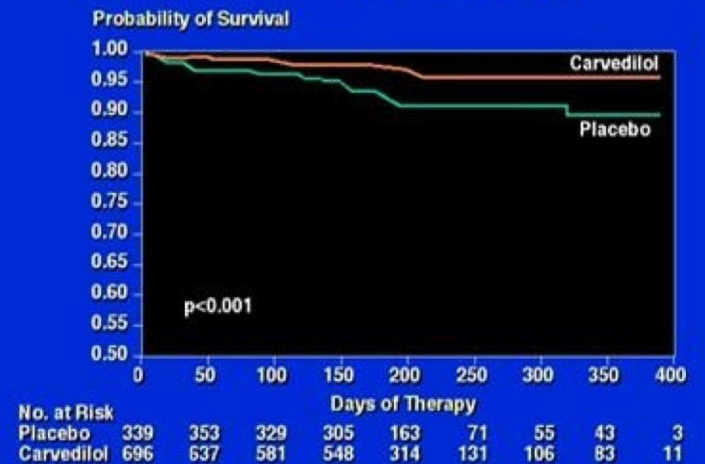
- ▶ Η χρήση των β-αναστολέων στο καρδιονεφρικό τύπου 2 είναι από καιρού τεκμηριωμένη δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί η ωφέλεια τους ως προς την βελτίωση των συμπτωμάτων, την μείωση των νοσηλειών και την αύξηση της επιβίωσης. Οι αντιπρόσωποι της κατηγορίας που έχουν μελετηθεί εμπειριστατωμένα στα σημεία αυτά είναι η βισοπρολόλη (CIBIS-II), η μετοπρολόλη (MERIT-HF) και η καρβεδιλόλη (CAPRICORN, COPERNICUS).

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study: (CIBIS) Effect on All-Cause Mortality



Heart failure hospitalization reduced by ~30% (p<0.01)
CIBIS Investigators and Committees. Circ 1994;90:1765-1773

Carvedilol in CHF - Survival



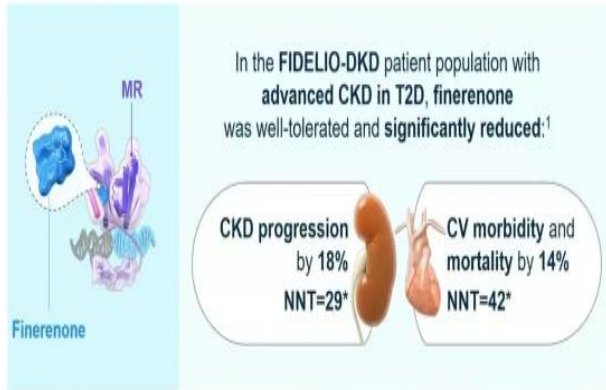
Pactoret al. NEJW 1996

Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes, with and without a history of heart failure: a secondary analysis of the FIDELIO-DKD trial

Finerenone is a novel, **selective, nonsteroidal MRA** that blocks MR overactivation¹¹

- **MR overactivation** contributes to **inflammation and fibrosis**, which are **key drivers of CKD in T2D** progression¹¹

FIDELIO-DKD demonstrated kidney and CV benefits with finerenone in patients with CKD and T2D



*NNT to prevent one event based on calculated risk reductions at 36 months.
CV, cardiovascular; NNT, number needed to treat.
1. Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2219-2228

Gerasi

- ▶ Στους διαβητικούς τύπου 2 με πρωτεϊνουρία που λαμβάνουν μέγιστη δόση με φάρμακα του άξονα ρενινης-αγγειοτενσίνης (αναστολείς ACE ή σαρτάνες), θα πρέπει να προστίθεται και ΦΙΝΕΡΕΝΟΝΗ ως νεφροπροστατευτική αγωγή.

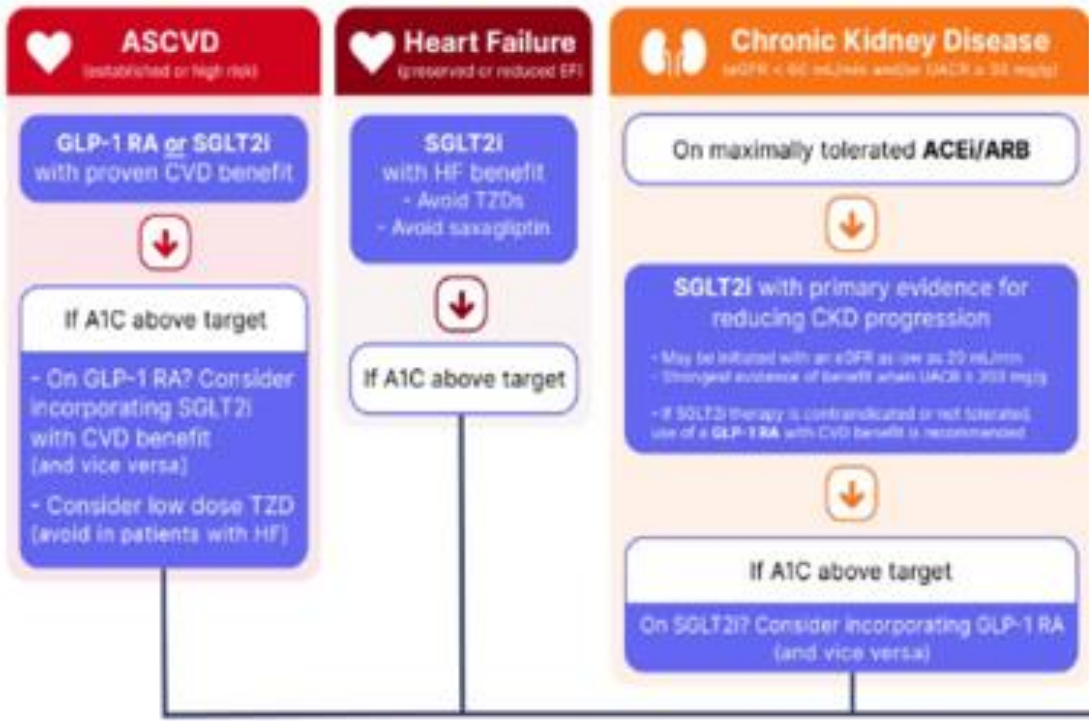
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΟ-ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΗΣ(ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ-↓ΠΡΟΦΟΡΤΙΟΥ)
- ΣΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΘΕΙΑΖΙΔΙΚΩΝ-ΚΑΛΙΟΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΑΑ (ΑΠΟΦΥΓΗ AN cr>2,5 mg/dl ΟΔΗΓΙΕΣ ESC)
- ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ(ΝΙΤΡΩΔΗ,ΥΔΡΑΛΑΖΙΝΗ,ΝΕΣΙΤΙΡΙΔΗ)
- ΙΝΟΤΡΟΠΑ(ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ ,ΔΟΒΟΥΤΑΜΙΝΗ)
- ΤΟΛΒΑΠΤΑΝΗ?
- ΥΠΕΡΔΙΗΘΗΣΗ(“ΞΗΡΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ”)

- ▶ Η αρτηριακή πίεση για τους διαβητικούς ασθενείς δεν πρέπει να υπερβαίνει το 130/80.
- ▶ Επίσης τα διαβητικά άτομα ηλικίας 40-75 ετών με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα πρέπει να παίρνουν ισχυρές δόσεις υπολιπιδαιμικής αγωγής (ΣΤΑΤΙΝΕΣ) με στόχο τη μείωση του LDL στο 50% της τιμής εκκίνησης της θεραπείας. Και τα άτομα με πολύ αυξημένο κίνδυνο να πετύχουν στόχο LDL μικρότερη του 55mg/dl. Και οι άνω των 75 ετών να πετύχουν το στόχο LDL μικρότερη του 70mg/dl. Αν αυτοί οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται μόνο με τη χρήση Στατίνης να προστίθεται ΕΖΕΤΙΜΙΒΗ ή και PCSK9 αναστολείς.

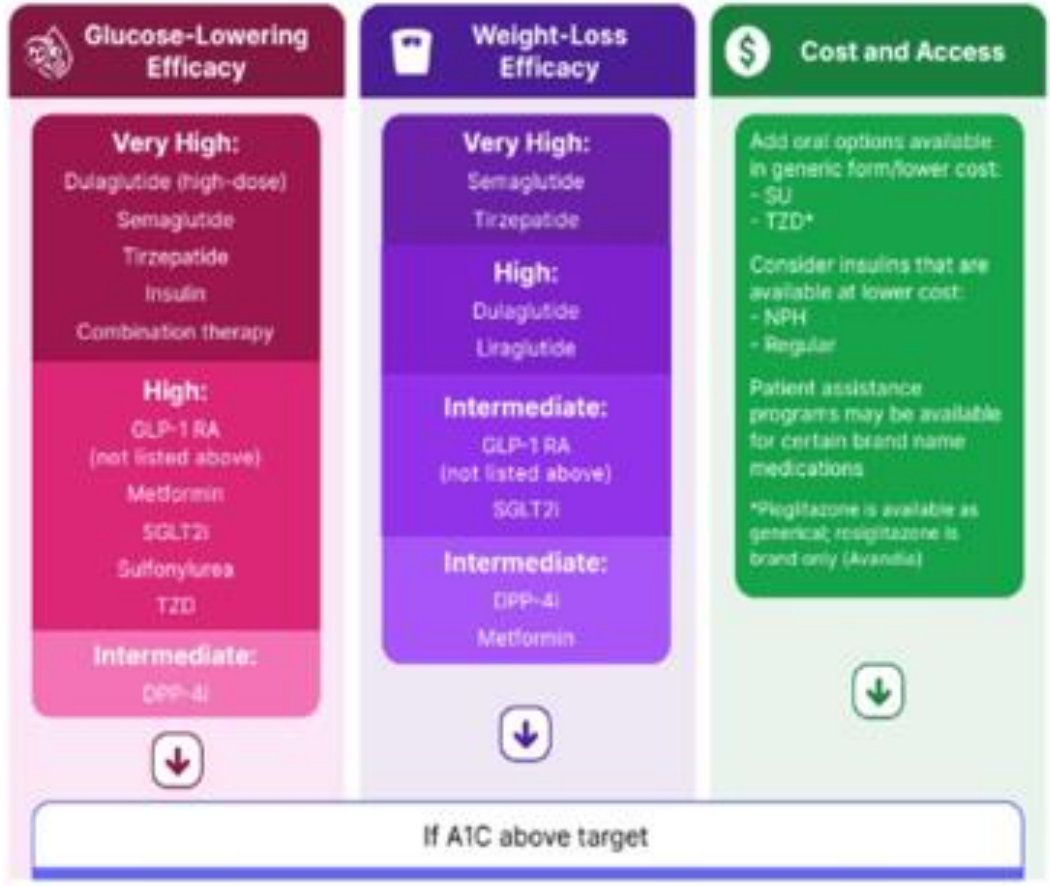
Established/High-Risk of ASCVD, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease? **No**

Recommended independent of baseline A1C, target A1C goal, or metformin use



CLASS	ASCVD	HEART FAILURE	RENAL
SGLT2i	<p>FDA approved CVD benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • canagliflozin • empagliflozin <p>Neutral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozin 	<p>FDA approved HF benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozin • empagliflozin <p>Evidence for benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • canagliflozin 	<p>FDA approved renal benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • canagliflozin (CKD) • dapagliflozin (CKD) <p>Evidence for benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • empagliflozin

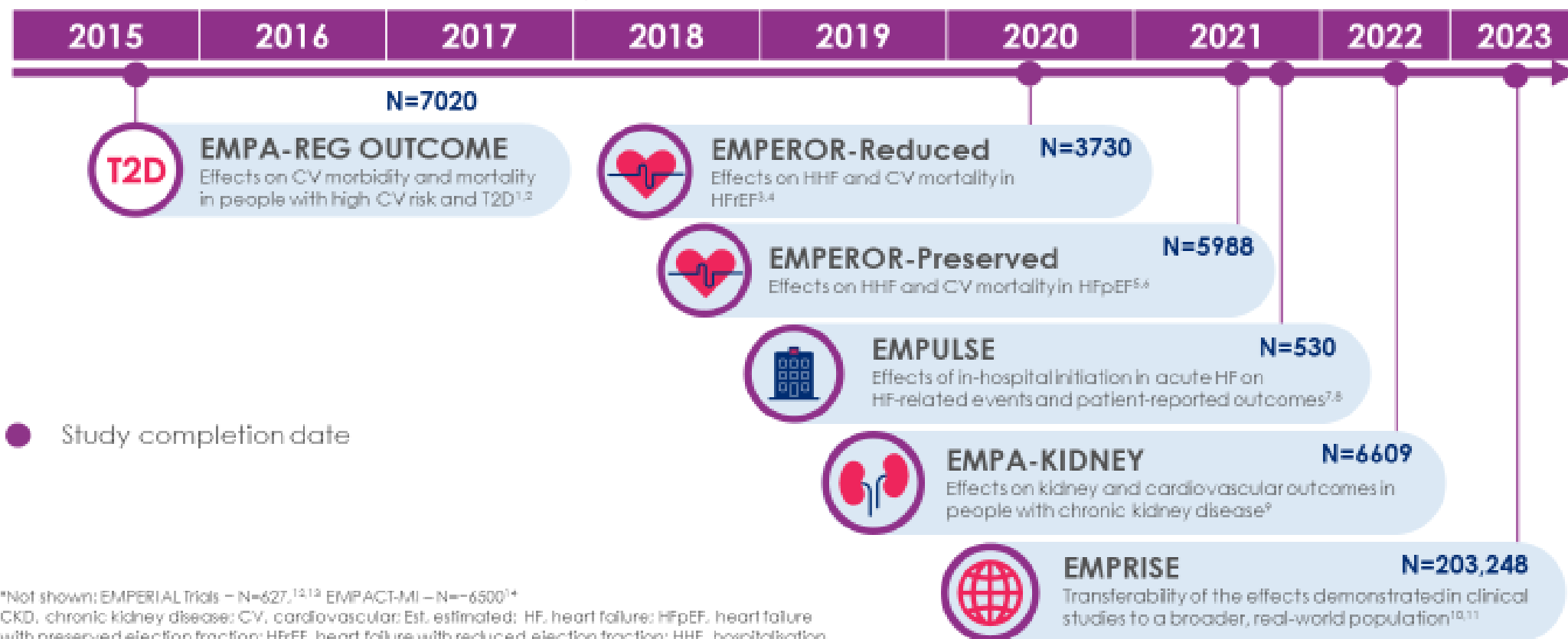
Select therapies with **adequate efficacy** to achieve and maintain **treatment goals**.
 In patients with concurrent **glycemic management** and **weight management goals**, consider therapies with **high to very high** glucose-lowering and weight-loss efficacy.



If A1C above target

The EMPOWER program: a cardio-renal and metabolic program with >200,000 people*

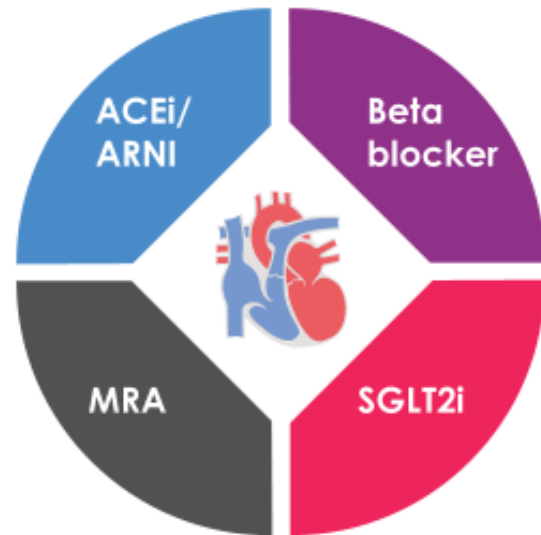
Six key studies in the EMPOWER program have results in CKD patient populations



*Not shown: EMPERIAL trials – N=627,^{12,13} EMPACT-MI – N=6500¹⁴

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; Est, estimated; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HHF, hospitalization for heart failure; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes. See references in slide notes.

There are four foundational therapies for the treatment of patients with HFrEF¹⁻³









As highlighted in recent consensus papers and guidelines from:



ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

1. Maddox TM et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772; 2. McDonald M et al. *Can J Cardiol.* 2021;37:531; 3. McDonagh TA et al. *Eur Heart J.* 2021;42:3599.

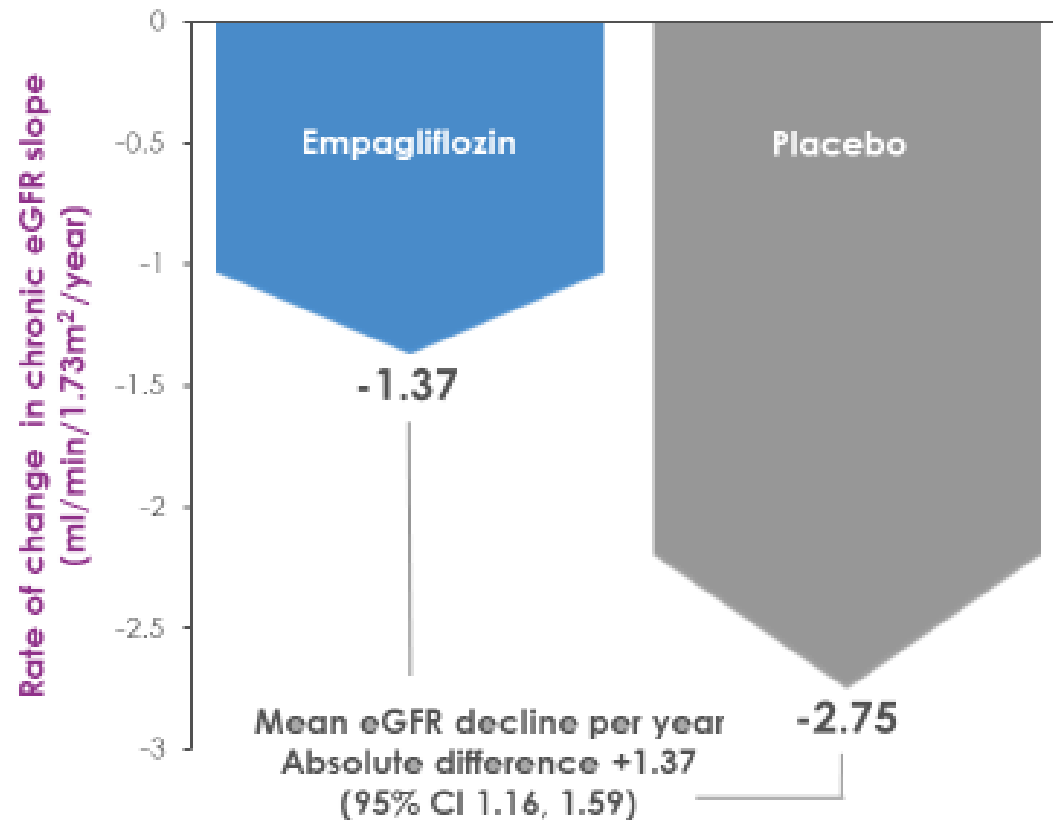
EMPOWER program kidney outcomes: summary

	EMPA-REG OUTCOME ¹⁻⁴ N=7020	EMPEROR-R ^{5,6} N=3730	EMPEROR-P ⁷ N=5988	EMPULSE ⁸ N=530	EMPRISE ⁹ N=39,072*	EMPA-KIDNEY ¹⁰ N=6609
 Patient population	T2D + high CV risk 32% kidney disease	HFrEF 53% CKD	HFpEF 50% eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	HF 10% eGFR <30 ml/min/1.73 m ²	T2D 10% diabetic nephropathy	CKD 46% diabetes; 27% CVD
 Mean, ml/min/1.73 m²	74	62	61	50/54 Empa/Pbo	NR	37
 Median, mg/g	18	36/15 CKD/no CKD	NR	NR	NR	331/327 Empa/Pbo
 Kidney composite outcomes	Incident or worsening nephropathy, RRR vs Pbo ↓39%	Kidney composite [†] , RRR vs Pbo ↓50%	Kidney composite [†] , similar (HR vs Pbo 0.95)	NR	NR	Kidney disease progression or CV death [‡] , RRR vs Pbo ↓28%
 Long-term kidney function, slope diff. to placebo ml/min/1.73 m²	+1.68 [§]	+1.73	+1.36	NR	NR	+1.37
 Kidney safety	AKI/acute kidney failure, reduced	Acute kidney failure, similar rate	Acute kidney failure, similar rate	NR	AKI [§] , RRR vs DPP-4i ↓40%	AKI, RRR vs Pbo ↓22%

*Year 3 analysis; 39,072 1:1 PS-matched T2D patients initiating empagliflozin and 39,072 1:1 PS-matched T2D patients initiating a DPP-4i; †Chronic dialysis, kidney transplantation, sustained reduction of ≥40% in eGFR, or sustained eGFR <15 ml/min/1.73 m² for people with baseline eGFR ≥30 ml/min/1.73 m² or <10 ml/min/1.73 m² for people with baseline eGFR <20 ml/min/1.73 m²; ‡End-stage kidney disease, a sustained decrease in the eGFR to less than 10 ml/min/1.73 m², a sustained decrease from baseline in the eGFR of at least 40%, or death from renal causes; †Defined as a discharge diagnosis code in the primary position; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; diff, difference; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Empa, empagliflozin; EMPEROR-P, EMPEROR-Preserved; EMPEROR-R, EMPEROR-Reduced; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; NR, not reported; Pbo, placebo; RRR, relative risk reduction; T2D, type 2 diabetes. See references in slide notes.



Overall, compared with placebo, empagliflozin approximately halved the rate of progression of CKD*



Compared with placebo, empagliflozin slowed the rate of kidney function decline by **~50%**

*Mean annual rates of change in eGFR from 2 months to the final follow-up visit ('chronic slopes') by treatment allocation were estimated using shared parameter models. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117



Benefits in kidney disease outcomes with empagliflozin were demonstrated across the EMPOWER program

EMPA-REG OUTCOME^{1,2}:

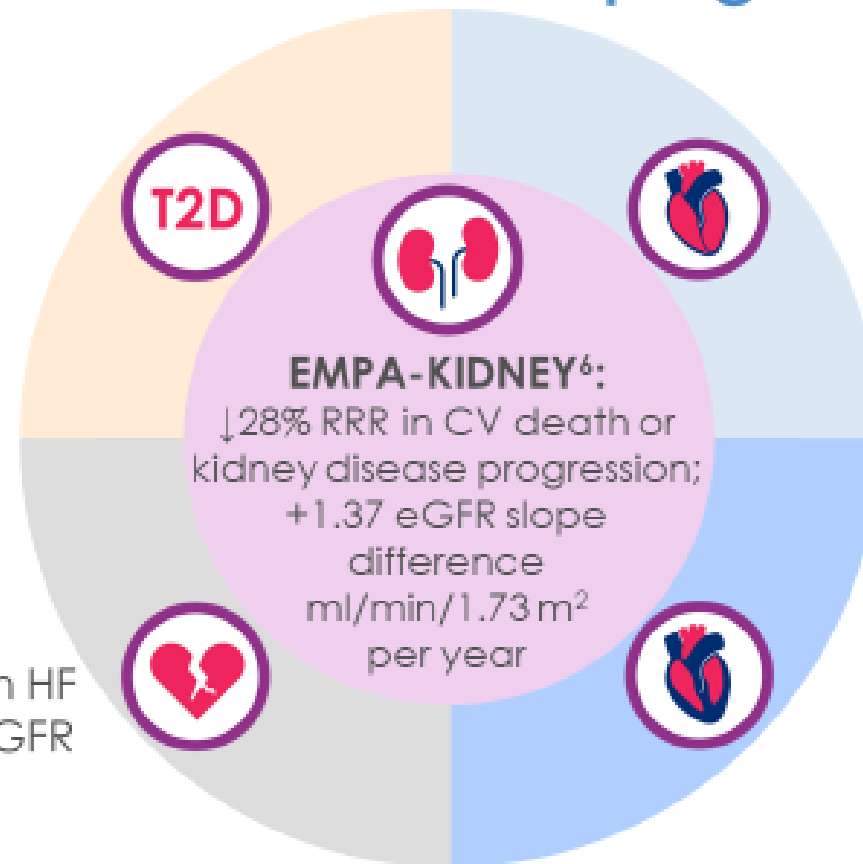
↓39% RRR in incident or worsening nephropathy;
+1.68 eGFR slope difference
ml/min/1.73 m² per year

EMPRISE³:

↓40% RRR in AKI vs DPP-4i

EMPULSE⁷:

Consistent clinical benefit on HF
with in-hospital use across eGFR
subgroups



EMPEROR-Reduced^{4,5}:

↓50% RRR in the incidence of
the composite kidney endpoint;
+1.73 eGFR slope difference
ml/min/1.73 m² per year

EMPEROR-Preserved⁸:

Reduction in kidney function
decline: +1.36 eGFR slope
difference ml/min/1.73 m² per
year⁶

CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; RRR, relative risk reduction

1. Wanner C et al. *N Engl J Med* 2016;375:323; 2. Wanner C et al. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2755; 3. Patomo E et al. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:442; 4. Zannad F et al. *Circulation* 2021;143:310; 5. Packer M et al. *N Engl J Med* 2020;383:1413; 6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:1117; 7. Voors AA et al. *Nature Med* 2022;28:568; 8. Anker S et al. *N Engl J Med* 2021;385:1451

Σύνοψη

- Η μελέτη **DAPA-CKD**¹, η πρώτη μελέτη νεφρικών εκβάσεων που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ενός αναστολέα SGLT-2 σε ασθενείς με ΧΝΝ με και χωρίς ΣΔτ2 έδειξε:

39% σχετική μείωση κινδύνου του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου (≥50% διατηρημένη μείωση eGFR, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, θάνατος νεφρικής ή ΚΔ αιτιολογίας)

44% σχετική μείωση κινδύνου του νεφρικού τελικού σημείου (≥50% διατηρημένη μείωση του eGFR, νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή θάνατος νεφρικής αιτιολογίας)

29% σχετική μείωση κινδύνου του σύνθετου ΚΔ θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια

31% σχετική μείωση κινδύνου Θανάτου κάθε αιτιολογίας

- Συνεπή αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΝΝ στις κύριες υπο-ομάδες, συμπεριλαμβάνοντας του ασθενείς **με και χωρίς ΣΔτ2**, και ανεξάρτητα από την αρχική τιμή eGFR και UACR.
- Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν καλώς ανεκτή για τη θεραπεία της ΧΝΝ (στους ασθενείς με και χωρίς ΣΔτ2) και τα δεδομένα **επιβεβαιώνουν το γνωστό προφίλ ασφάλειας**

ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΔτ2= Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, eGFR = estimated glomerular filtration rate, SGLT-2 = sodium glucose co-transporter 2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.
1. Heerspink HJL et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2020 2. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

Η μελέτη DAPA-CKD επεκτείνει τα καρδιονεφρικά οφέλη της δαπαγλιφλοζίνης και σε ασθενείς με ΧΝΝ



N = 17,160¹



N = 4744²



N = 4304³

Πληθυσμός
Μελέτης

Αθηροσκληρωτική Νόσος (~40%) ή
Πολλαπλοί Παράγοντες Κινδύνου (~60%)
eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²

Καρδιακή Ανεπάρκεια
με μειωμένο κλάσμα εξώθησης
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²

Χρόνια Νεφρική Νόσος
eGFR ≥ 25 to ≤ 75 mL/min/1.73m²

Ύπαρξη ΣΔτ2

με ΣΔτ2

με (45%) και χωρίς (55%) ΣΔτ2

με (68%) και χωρίς (32%) ΣΔτ2

Μέση τιμή eGFR

85.2 mL/min/1.73m²

66 mL/min/1.73m²

43 mL/min/1.73m²

Πρωτεύον
Καταληκτικό
Σημείο

- Νοσηλεία για ΚΑ ή ΚΔ Θάνατος
0.83 (0.73, 0.95) p=0.005
- Μείζονα Καρδιαγγειακά Συμβάντα
(MACE)
0.93 (0.84, 1.03) p=0.17

- ΚΔ θάνατος ή επιδείνωση ΚΔ
(νοσηλεία για ΚΑ, ή επείγουσα
επίσκεψη στο νοσοκομείο για ΚΑ)
0.74 (0.65, 0.85) p<0.001

- $\geq 50\%$ διατηρημένη μείωση eGFR,
Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου, ή
Θάνατος από Νεφρικά ή ΚΔ αίτια
0.61 (0.51-0.72) p=0.000000028

Σημαντικά
Καταληκτικά
Σημεία

- Διατηρημένη μείωσης eGFR $\geq 40\%$ έως
<60, Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου ή
Θάνατος από Νεφρικά Αίτια
0.53 (0.43, 0.66) p<0.0001³

- $\geq 50\%$ διατηρημένη μείωση eGFR,
Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου, ή
Θάνατος από Νεφρικά
0.71 (0.44, 1.16) p=0.17

- Καρδιαγγειακός Θάνατος ή νοσηλεία για
ΚΑ
0.71 (0.55, 0.92) p=0.0089

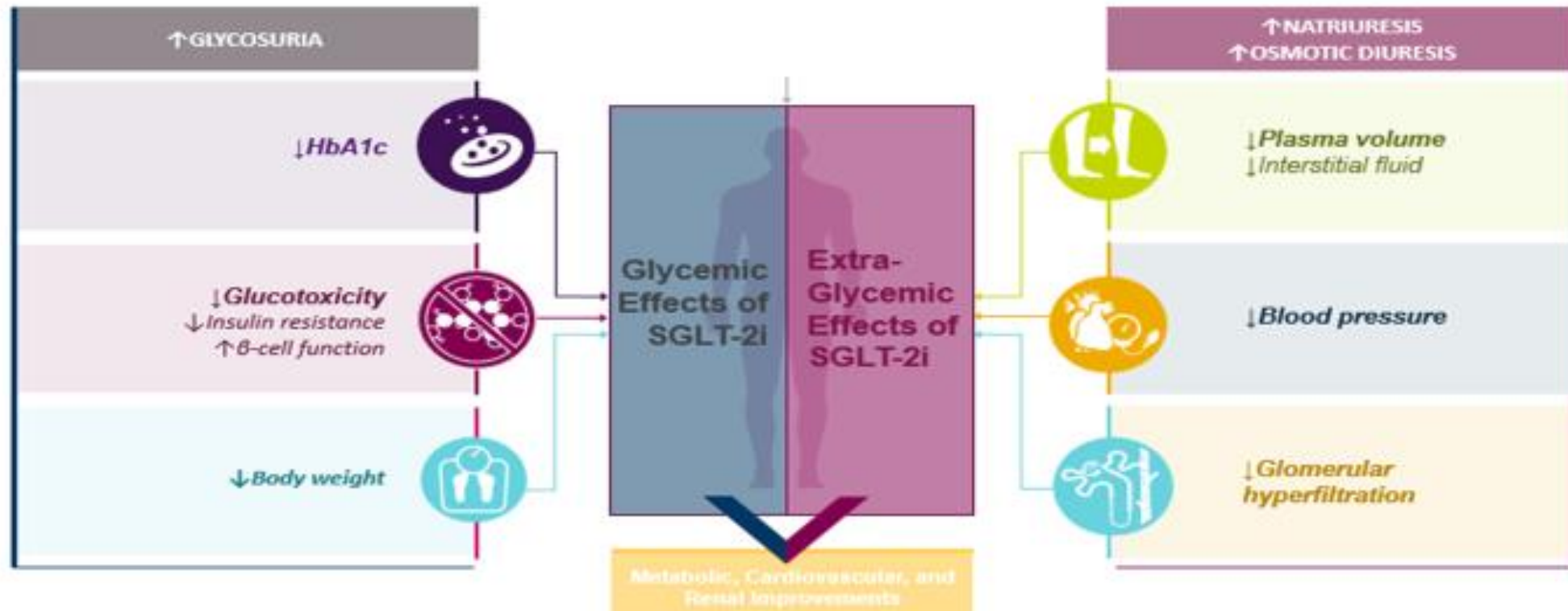
³ Επειδή στην μελέτη αποδείχθηκε ανωτερότητα για ένα από τα δύο σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (ΚΔ Θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ), όλες οι υπόλοιπες αναλύσεις των επιπλέον καταληκτικών σημείων θα πρέπει να θεωρηθούν ως υπόθεση μόνο.

ΚΔ = Καρδιαγγειακά; ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ΚΑ= Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΣΔτ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2.

1. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 2. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. 3. Heerspink HJL et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2020

ΚΔ
Νεφρικά

KEY PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF SGLT-2 INHIBITION



WHAT IS UNIQUE ABOUT THE DIURETIC EFFECT OF SGLT2 INHIBITORS?

- ↓ Selectively reduces interstitial volume with minimal change in blood volume^{1,2}
- ✗ NO counter-regulatory stimulation of the RAAS and NO activation of the sympathetic nervous system²
- ✗ NO hypokalaemia (unlike loop diuretics)³
- ↑ Improved renal function⁴
- ↓ Reduction of uric acid levels (loop diuretics increase levels)^{5,6}





Chronic Kidney Disease

(eGFR < 60 mL/min and/or UACR ≥ 30 mg/g)

On maximally tolerated **ACEi/ARB**



SGLT2i with primary evidence for reducing CKD progression

- May be initiated with an eGFR as low as 20 mL/min
- Strongest evidence of benefit when UACR ≥ 200 mg/g
- If SGLT2i therapy is contraindicated or not tolerated, use of a **GLP-1 RA** with CVD benefit is recommended



If A1C above target

On SGLT2i? Consider incorporating **GLP-1 RA** (and vice versa)

HEART FAILURE

FDA approved HF benefit:

- dapagliflozin
- empagliflozin

Evidence for benefit:

- canagliflozin
- ertugliflozin

Neutral

RENAL

FDA approved renal benefit:

- canagliflozin (DKD)
- dapagliflozin (CKD)
- empagliflozin (CKD)

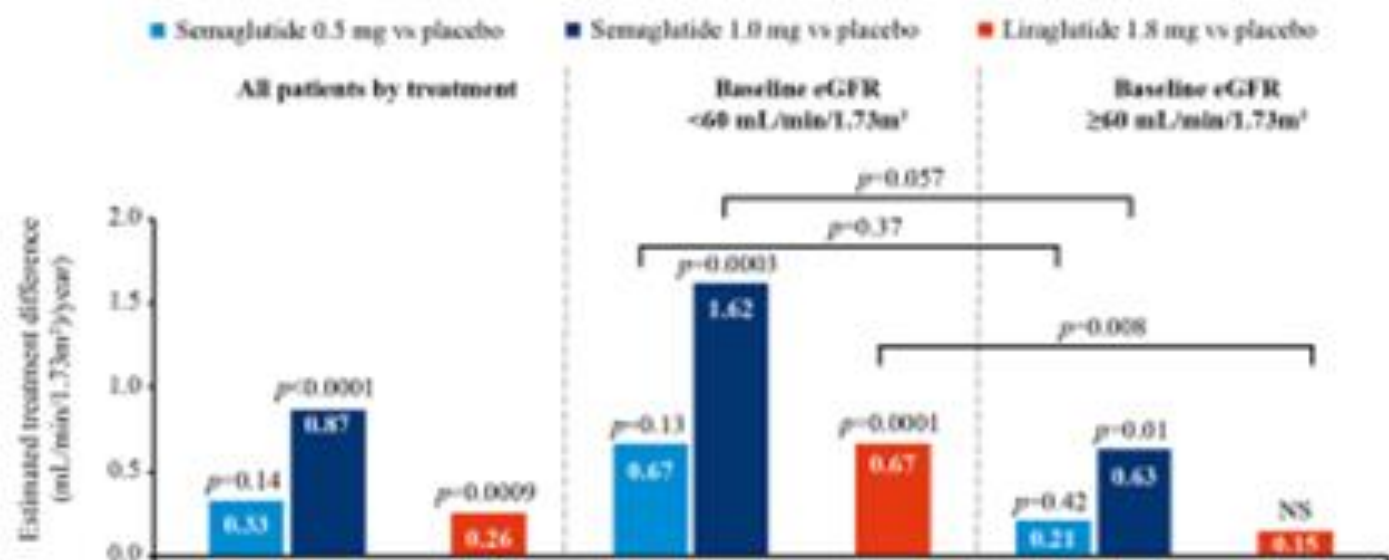
Neutral:

- bexagliflozin*
- ertugliflozin

Evidence for renal benefit:

- dulaglutide
- liraglutide
- semaglutide (SUBQ)

οι SGLT2 αναστολείς να χρησιμοποιούνται σε διαβητικούς τυπου 2 με νεφρική νόσο και σπειραματική διήθηση GFR μέχρι και 20ml/min ή και πρωτεϊνουρία πάνω από 200mg/g



Annual eGFR change (mL/min/1.73m ² /year)	Estimate [95% CI]				
	SUSTAIN 6			LEADER	
	Semaglutide 0.5 mg	Semaglutide 1.0 mg	Placebo	Liraglutide 1.8 mg	Placebo
All patients by treatment	n=825 -1.59 [-1.95, -1.23]	n=821 -1.05 [-1.41, -0.69]	n=1648 -1.92 [-2.18, -1.67]	n=4512 -1.72 [-1.84, -1.61]	n=4498 -1.98 [-2.10, -1.87]
<60 mL/min/1.73m ² at baseline	n=212 -1.20 [-1.90, -0.49]	n=204 -0.25 [-0.97, 0.48]	n=427 -1.87 [-2.37, -1.36]	n=968 -1.44 [-1.68, -1.19]	n=905 -2.11 [-2.37, -1.85]
≥60 mL/min/1.73m ² at baseline	n=613 -1.73 [-2.15, -1.32]	n=617 -1.31 [-1.72, -0.90]	n=1221 -1.94 [-2.24, -1.64]	n=3544 -1.80 [-1.92, -1.67]	n=3593 -1.95 [-2.08, -1.83]

Novo Nordisk will stop the once-weekly injectable semaglutide kidney outcomes trial, FLOW, based on interim analysis

Bagsværd, Denmark, 10 October 2023 – Novo Nordisk today announced the decision to stop the kidney outcomes trial FLOW (Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease).

The decision to stop the trial is based on a recommendation from the independent Data Monitoring Committee (DMC) concluding that the results from an interim analysis met certain pre-specified criteria for stopping the trial early for efficacy.

- ▶ FLOW is a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, superiority trial comparing injectable semaglutide 1.0 mg against placebo therapy as an adjunct to standard of care on kidney outcomes in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. With this in mind, the trial was designed with a composite **primary endpoint** consisting of:
- ▶ Onset of persistent $\geq 50\%$ reduction in eGFR according to the CKD-EPI2 equation compared with baseline
- ▶ Onset of persistent eGFR (CKD-EPI2) < 15 mL/min/1.73 m²,
- ▶ Initiation of chronic kidney replacement therapy
- ▶ Death from kidney disease or death from cardiovascular disease in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease.

Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association

Chiadi E. Ndumele, Janani Rangaswami, Sheryl L. Chow, Ian J. Neeland, Katherine R. Tuttle, Sadiya S. Khan, Josef Coresh, Roy O. Mathew, Carissa M. Baker-Smith, Mercedes R. Carnethon, Jean-Pierre Despres, Jennifer E. Ho, Joshua J. Joseph, Walter N. Kernan, Amit Khera, Mikhail N. Kosiborod, Carolyn L. Lekavich, Eldrin F. Lewis, Kevin B. Lo, ... [See all authors](#) 

Originally published 9 Oct 2023 | <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184> | Circulation. 2023;0

- ▶ Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is defined as a health disorder attributable to connections among obesity, diabetes, chronic kidney disease (CKD), and cardiovascular disease (CVD), including heart failure, atrial fibrillation, coronary heart disease, stroke, and peripheral artery disease. CKM syndrome includes those at risk for CVD and those with existing CVD

The advisory outlined four stages of CKM along with prevention and treatment protocols:

- **Stage 1:** Excess body fat and unhealthy body fat distribution, such as abdominal obesity and impaired glucose tolerance or prediabetes.
- **Stage 2:** Metabolic risk factors, including people with type 2 diabetes, high blood pressure, and high triglycerides, and kidney disease.
- **Stage 3:** Early cardiovascular disease (CVD) without symptoms in people with metabolic risk factors, kidney disease, or those at high predicted risk for heart disease.
- **Stage 4:** Symptomatic cardiovascular disease in people with excess body fat, metabolic risk factors, or kidney disease.

Table 2. Risk-Enhancing Factors for CKM Syndrome*

Chronic inflammatory conditions (eg, psoriasis, RA, lupus, HIV/AIDS)
High-risk demographic groups (eg, South Asian ancestry, lower socioeconomic status)
High burden of adverse SDOH
Mental health disorders (eg, depression and anxiety)
Sleep disorders (eg, obstructive sleep apnea)
Sex-specific risk enhancers (beyond gestational diabetes consideration in stage 1)
History of premature menopause (age <40 y)
History of adverse pregnancy outcomes (eg, hypertensive disorders of pregnancy, preterm birth, small for gestational age)
Polycystic ovarian syndrome
Erectile dysfunction
Elevated high-sensitivity C-reactive protein (≥ 2.0 mg/L if measured)
Family history of kidney failure; family history of diabetes

CKM indicates cardiovascular-kidney-metabolic; RA, rheumatoid arthritis; and SDOH, social determinants of health.

*These factors increase the likelihood of progression along CKM stages with associated risk for cardiovascular disease and kidney failure.

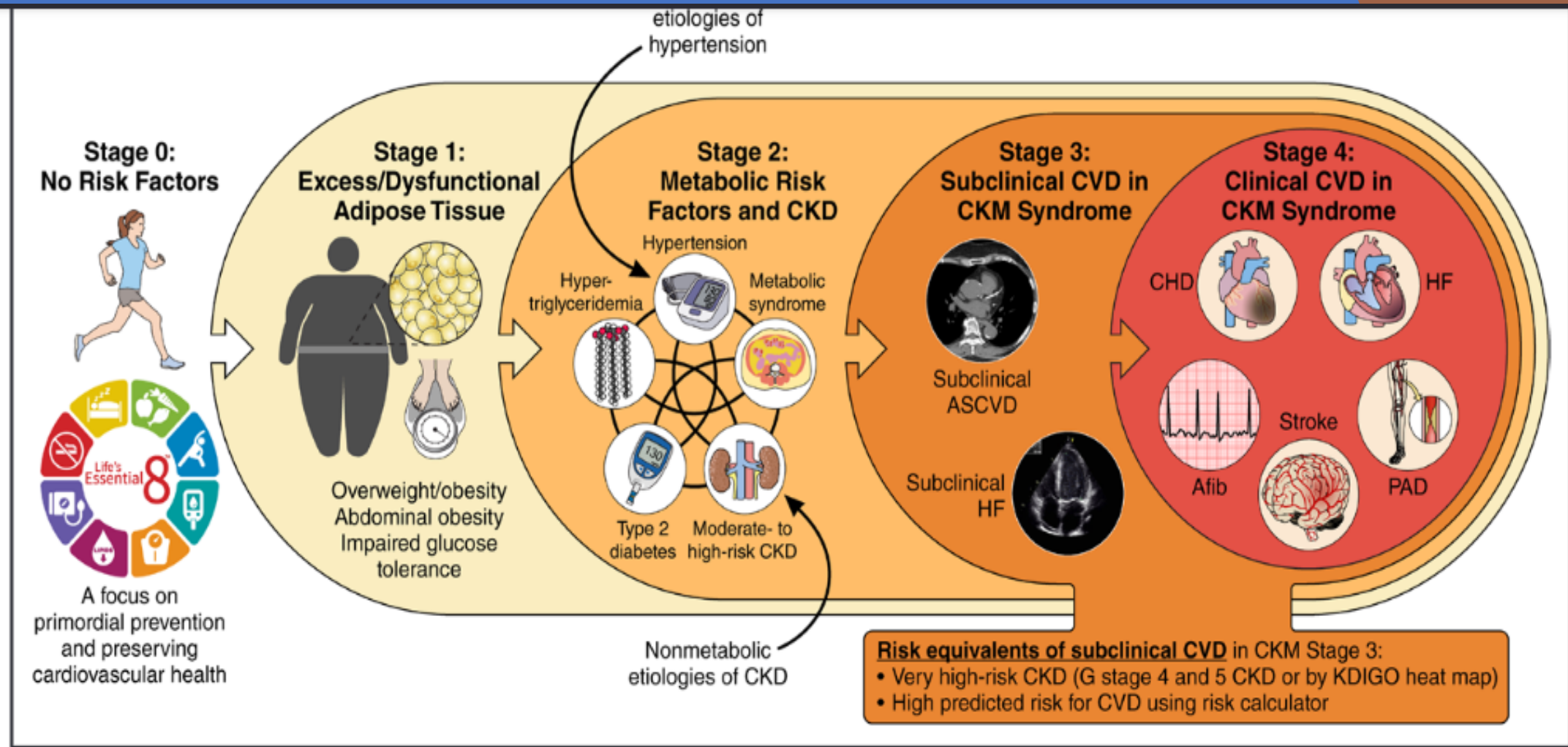


Figure 1. Stages of CKM syndrome.

The cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) staging construct reflects the progressive pathophysiology and increasing absolute cardiovascular disease (CVD) risk along the spectrum of CKM syndrome. Stage 0 CKM includes individuals with normal weight, normal glucose, normal blood pressure, normal lipids, normal kidney function, and no evidence of subclinical or clinical CVD; the focus in stage 0 CKM is primordial prevention and preserving cardiovascular health. Stage 1 CKM includes individuals with excess adipose tissue, dysfunctional adipose tissue, or both. Excess adiposity is identified by either weight or abdominal obesity, and dysfunctional adipose tissue is reflected by impaired glucose tolerance

*Protect your **kidneys**, Save your **heart**.*



 **World**
HEALTH ORGANIZATION

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ