

Диабетическая нефропатия. Патогенез.
Инг **SGLT2** в контексте **CANVAS, DECLARE-TIME**
58, EMPA-REG OUTCOME

Студентка 421 группы Вакуненкова Дарья Данииловна

Введение

Диабетическая болезнь почек – прогрессирующее поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности и необходимости применения методов заместительной почечной терапии.

Time from onset
of diabetes, years

0 3 5 10 15 20 25

Microalbuminuria
(30–299 mg/24 h)

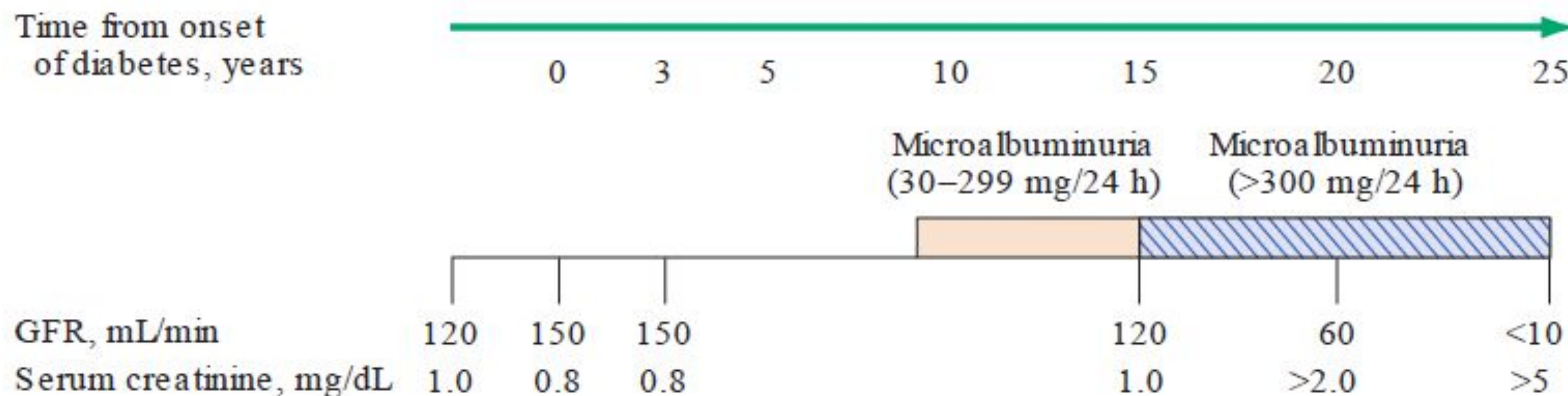
Microalbuminuria
(>300 mg/24 h)

GFR, mL/min

120 150 150 120 60 <10

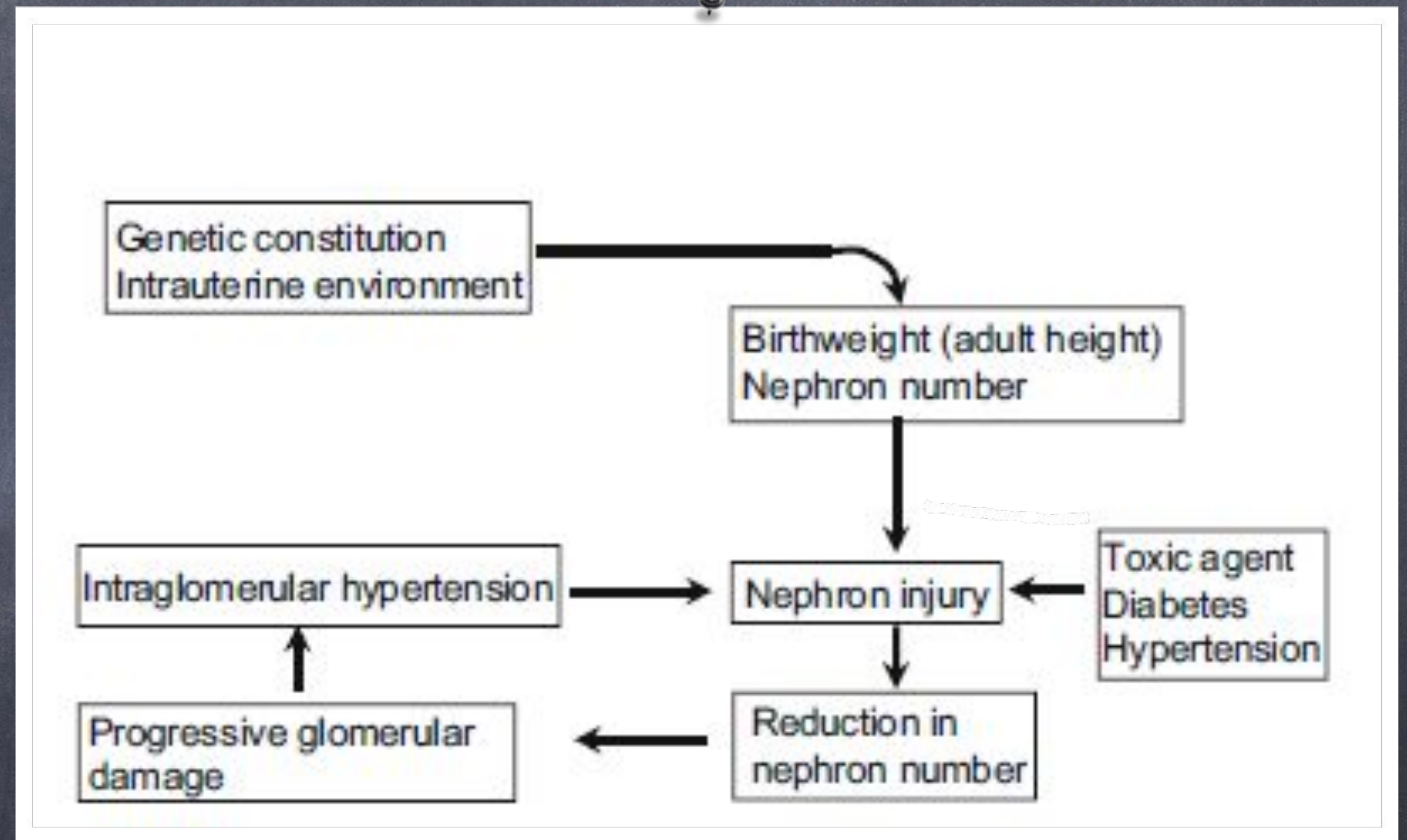
Serum creatinine, mg/dL

1.0 0.8 0.8 1.0 >2.0 >5



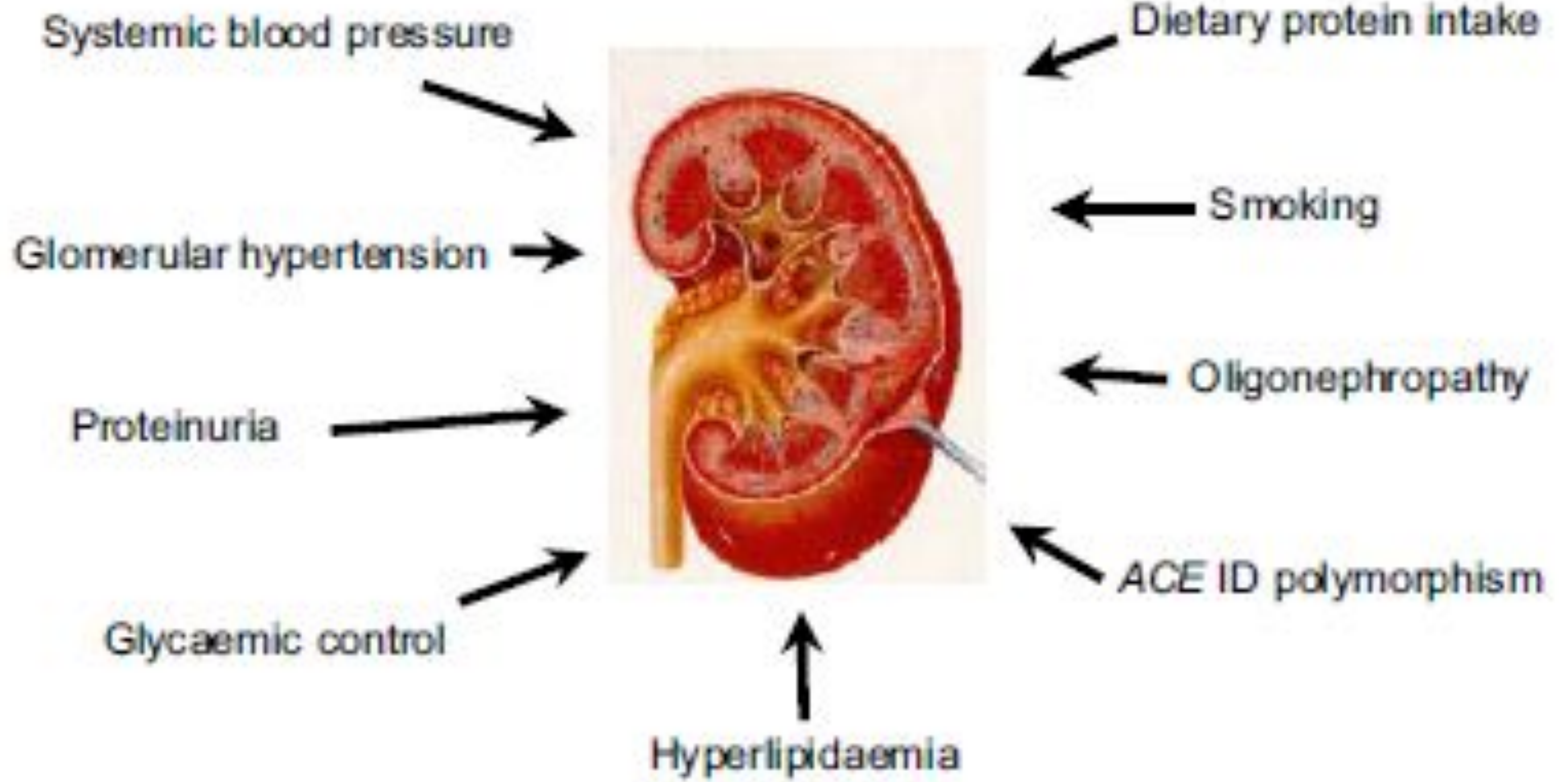
Предикторы прогрессирования

- 1. Генетические факторы
- 2. Конституциональные факторы
- 3. Системная гипертензия
- 4. Микроальбуминурия
- 5. Маркёры воспаления



Системная артериальная гипертензия. UKPDS.

- **1148** пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом **2** типа (средний возраст **56** лет, среднее артериальное давление при поступлении **160/94** мм рт. ст.)
- **758** пациентов были распределены на жесткий контроль артериального давления и **390** пациентов на менее жесткий контроль с медианой наблюдения около **8** лет.



Есть ли различия в патогенезе диабетической нефропатии (ДН) при СД 1 и 2 типа?

- Есть связь между риском развития ДН и генетическими факторами (только у 40-50 % людей, страдающих СД 1 или 2 типа развивается ДН)
- Также имеются данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм гена АПФ ассоциирован с прогрессированием ДН, но не является ее предиктором.

Table 1 Some of the genes implicated in the susceptibility and/or progression of diabetic nephropathy (modified after 12)

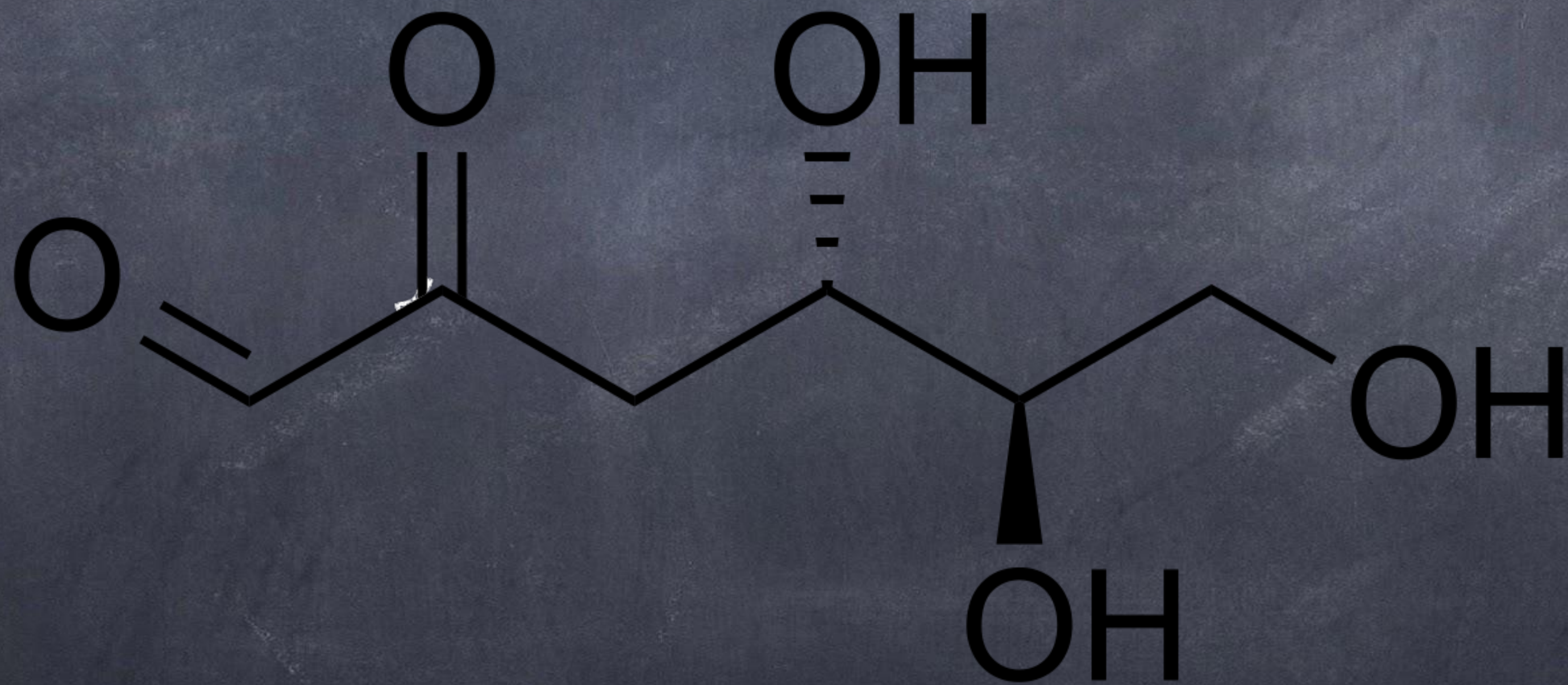
Gene	Gene variant
Promoter of RAGE	63-bp deletion (decreased risk)
Histocompatibility antigen	DR3/4
Angiotensin-converting enzyme	D/I
Angiotensinogen	M235T
Aldose reductase	Z + 2 alleles
Transforming growth factor β 1	Leu10Pro, Arg25Pro
Apolipoprotein E	e2 allele
Paraoxonase 1	T107C, Leu54Met
Interleukin 1 β	T105C
Atrial natriuretic peptide	C708T
Glucose transporter 1	Xba1/HacIII
Mannose-binding lectin	YA/YA, XA/YA

*NEW INSIGHTS INTO THE
PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC
NEPHROPATHY: FROM HAEMODYNAMICS
TO MOLECULAR PATHOLOGY G. WOLF
UNIVERSITY OF HAMBURG, HAMBURG,
GERMANY- EUROPEAN JOURNAL OF
CLINICAL INVESTIGATION (2004) 34,
785-796*

Полиоловый путь



2. промежуточная 3-гидроксицукроза



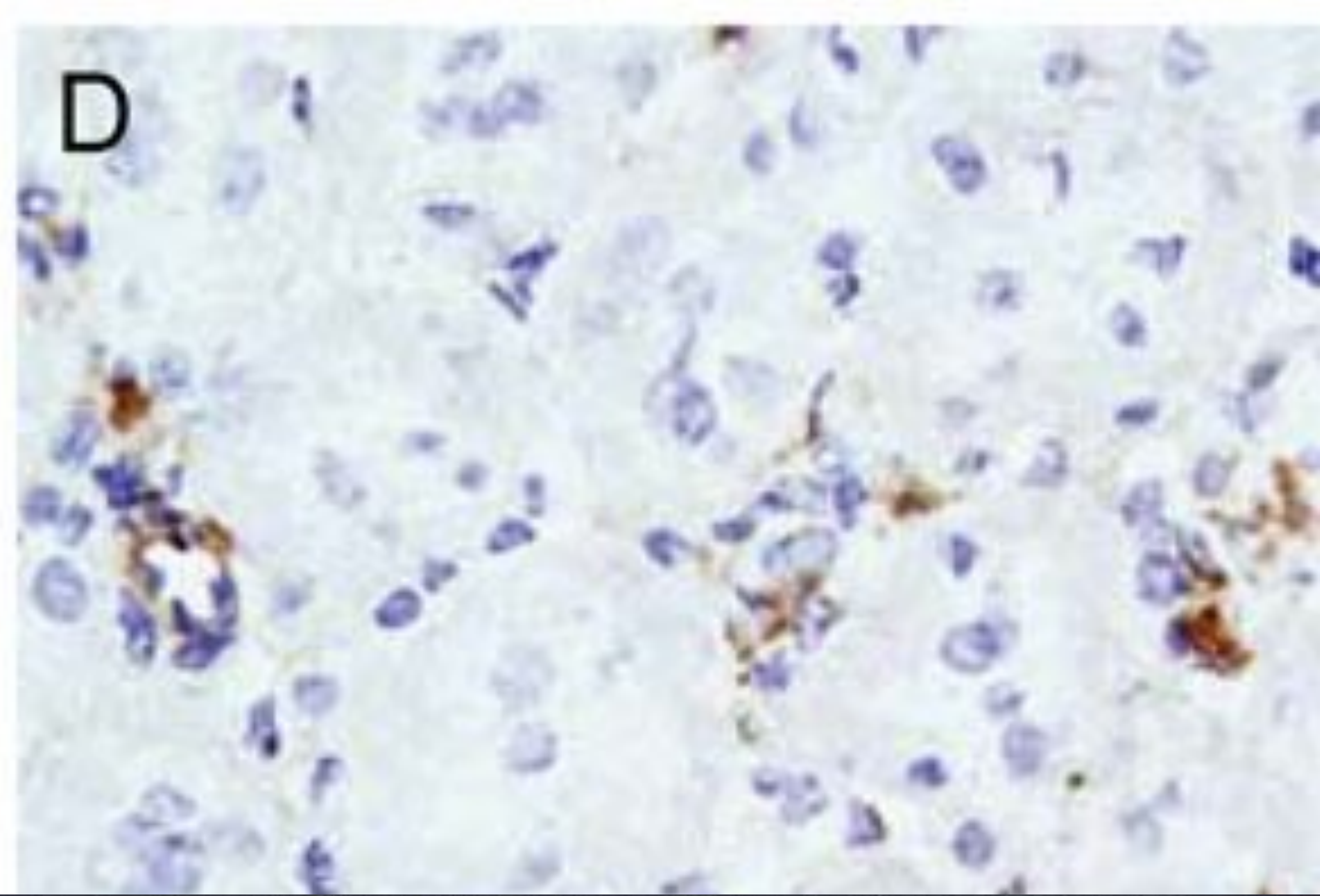
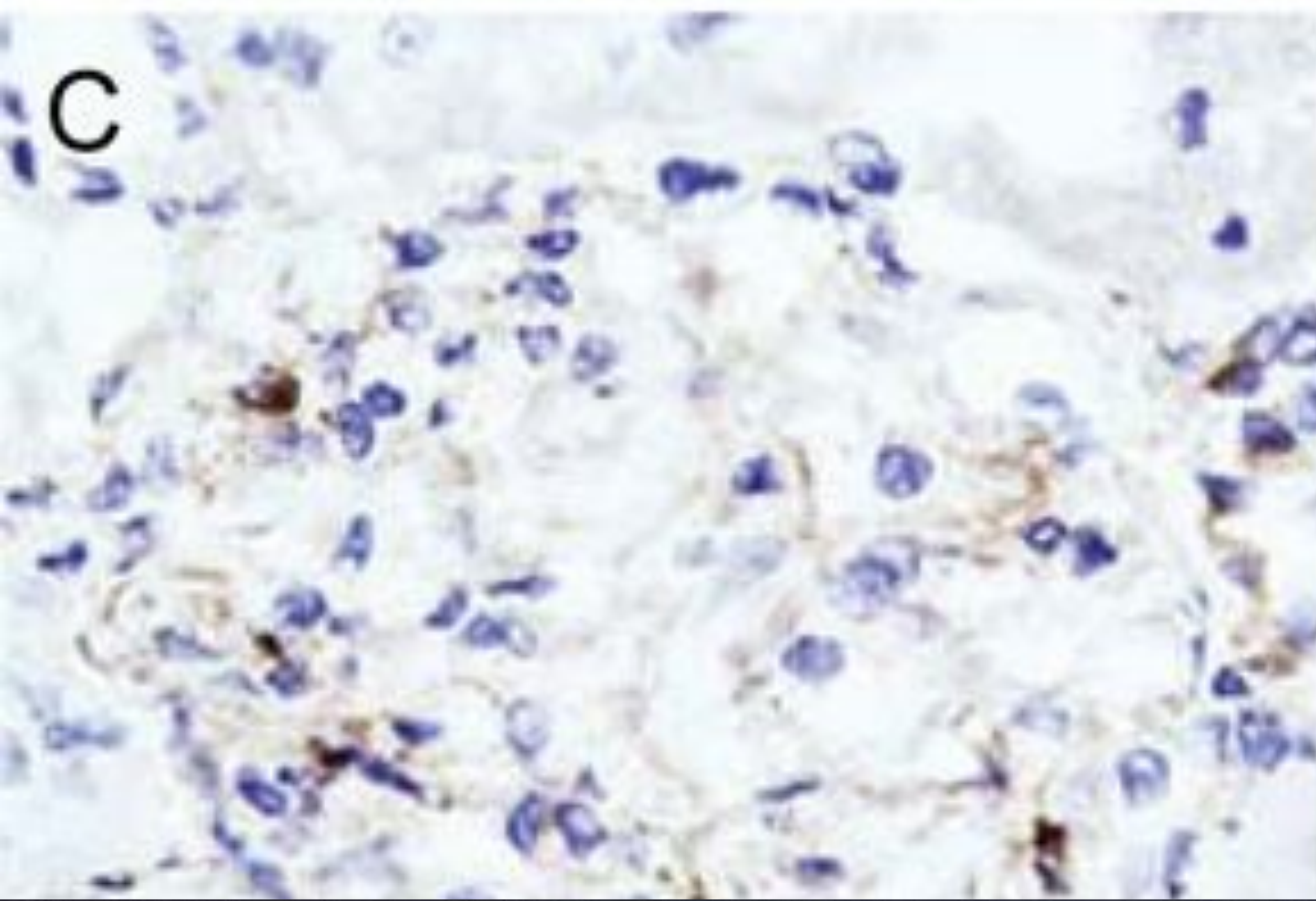
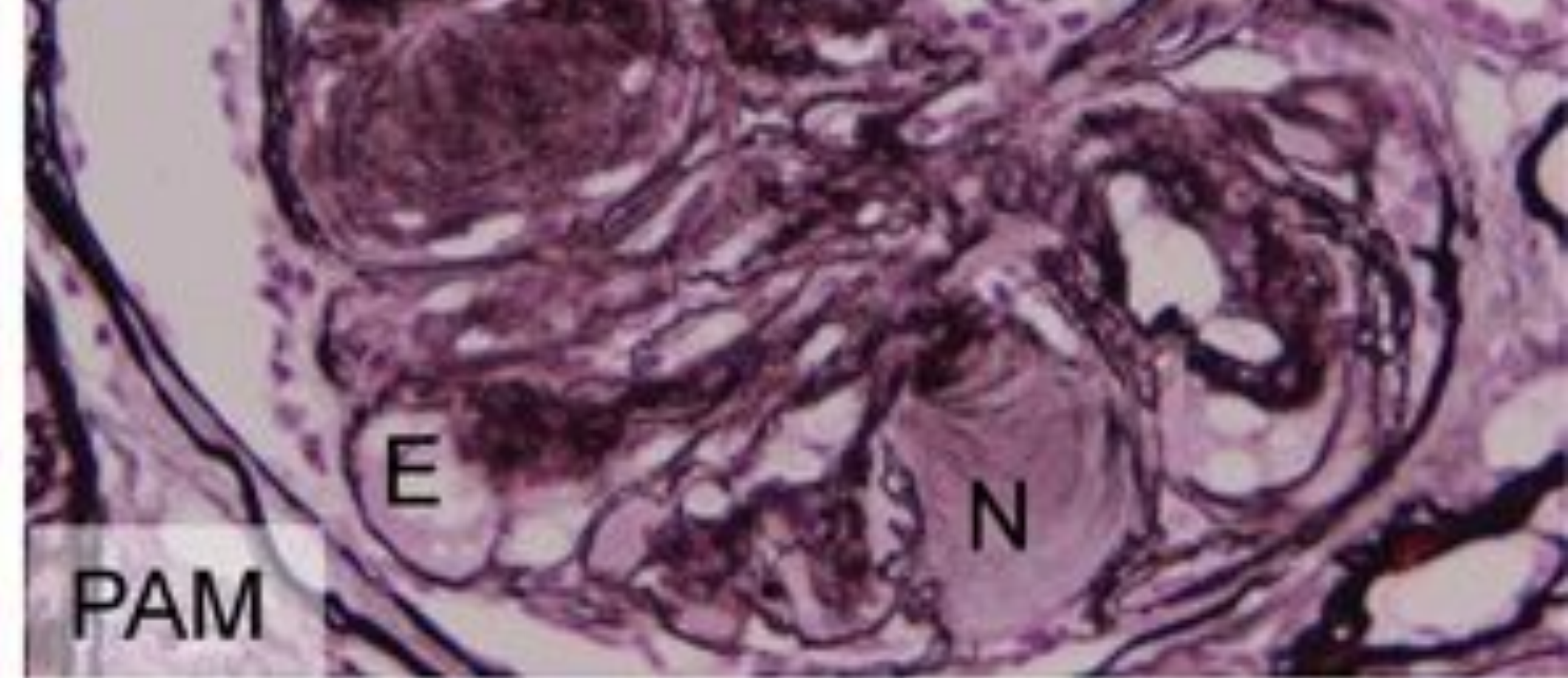
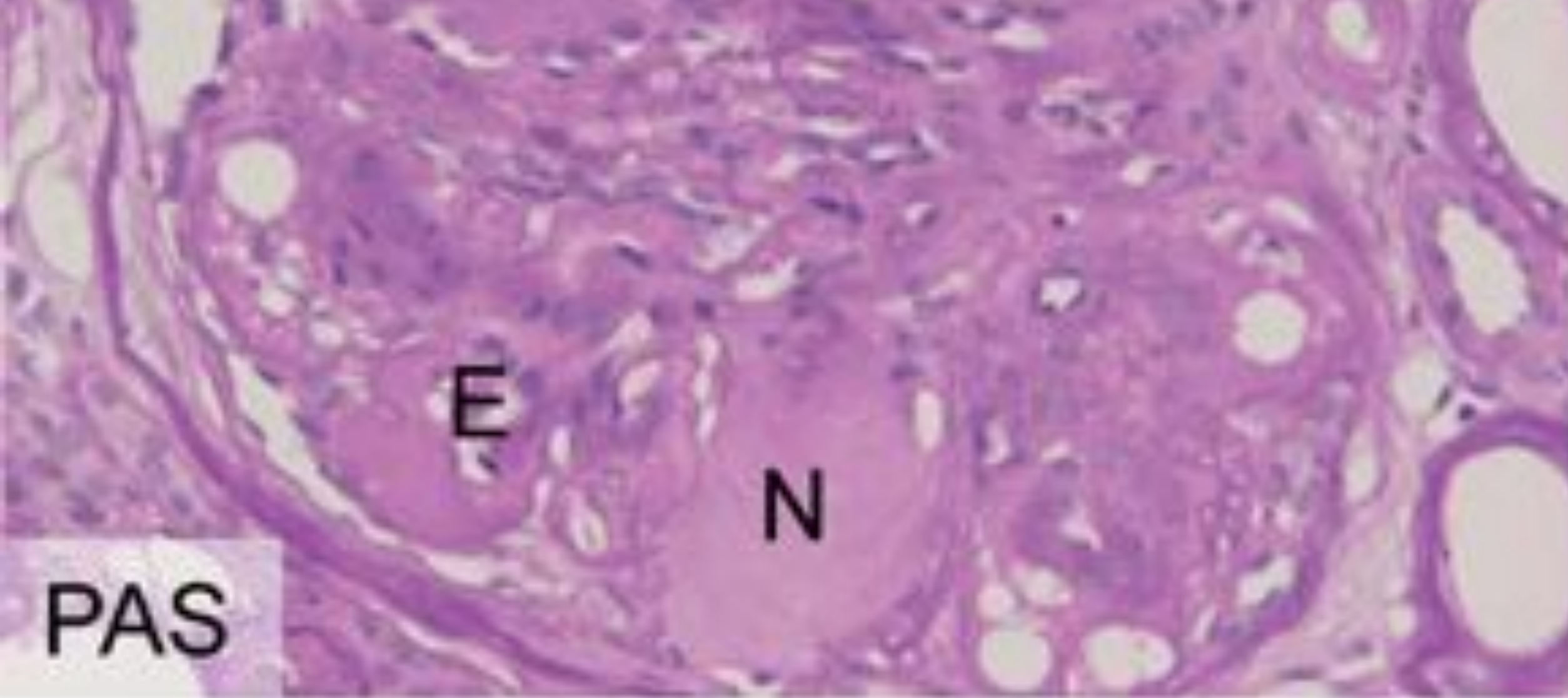
Общие данные по патогенезу ДН

1. Гломерулярная гипертрофия и гиперфльтрация
2. Воспаление клубочка и тубулоинтерстиция
3. Уменьшение числа клеток, опосредованное апоптозом и аккумуляцией экстрацеллюлярного матрикса

Отличительный признак ДН – узелковый гломерулосклероз

Table 2 Renal structural abnormalities found in diabetic nephropathy

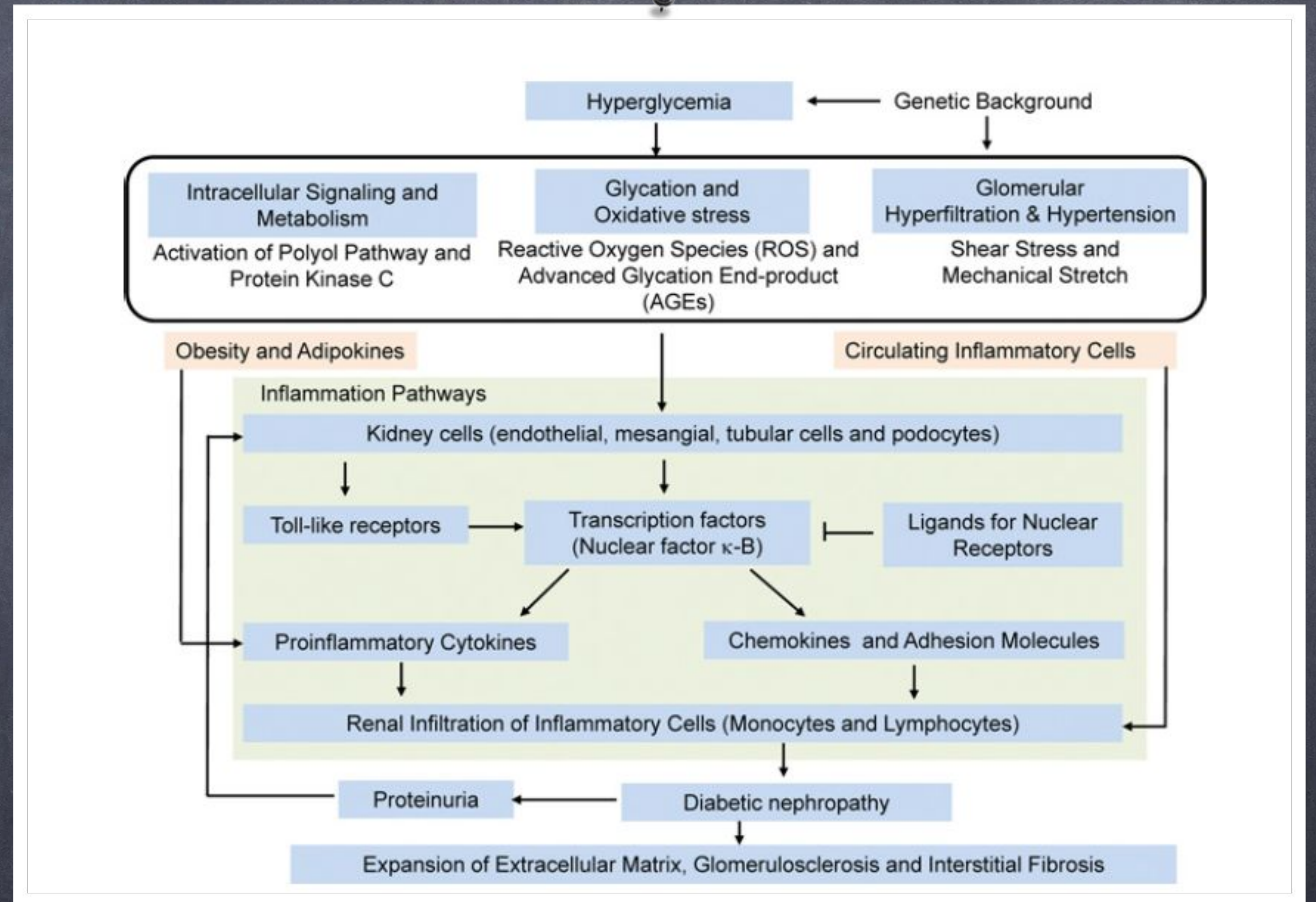
Mesangial expansion
Glomerulosclerosis (diffuse, nodular)
Fibrin cap lesion
Capsular drop lesion
Basement membrane thickening (glomerular and tubular)
Endothelial foam cells
Podocyte abnormalities
Armanni-Ebstein cells (proximal tubules stuffed with glycogen)
Tubular atrophy
Interstitial inflammation
Interstitial fibrosis
Arteriosclerosis



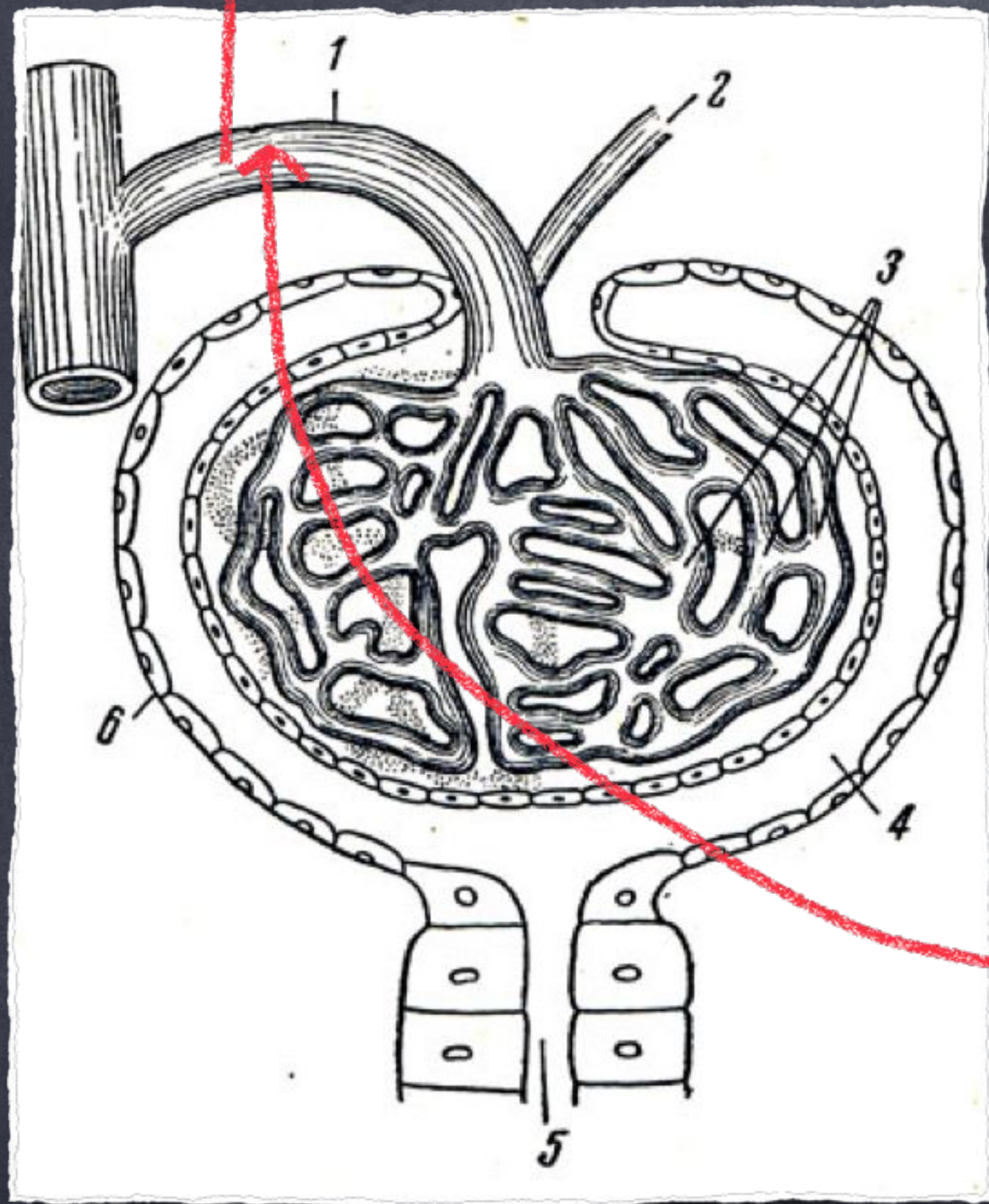
Патогенез ДН

Структурные изменения

Нарушения гемодинамики
(гиперфльтрация и гиперперфузия)



Расширение



$$(P_{гсс} \uparrow + П_{вс}) - (P_{вс} + П_{гс}) =$$

$$= P_{фд} \uparrow$$

↑ почечного плазменного потока

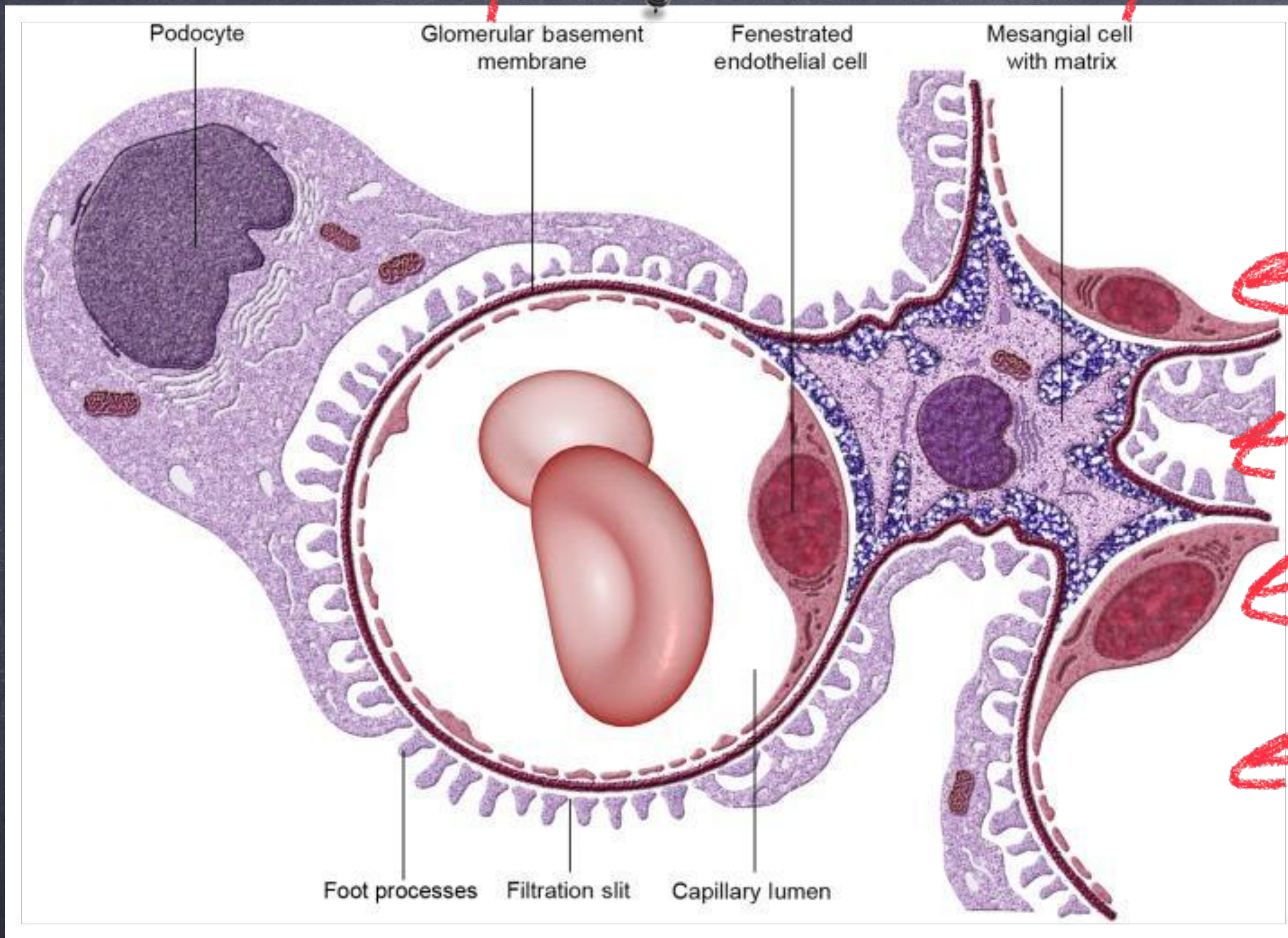
НО; ГЛЮКАГОН;

ПРОСТАЦИКЛИН; TGFβ

РФД - результирующее фильтрационное равнение

Утолщение

увеличение продукции матрикса



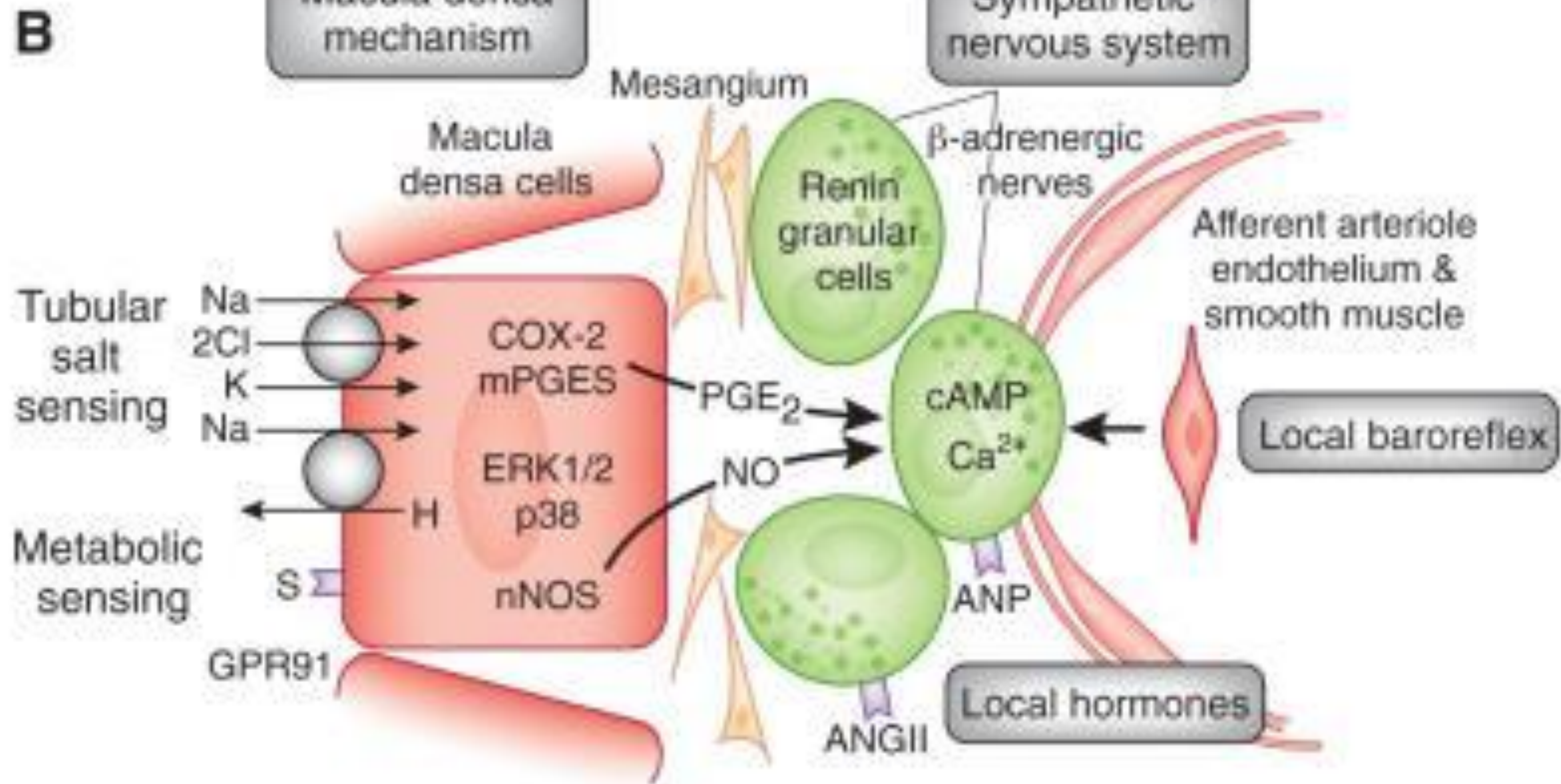
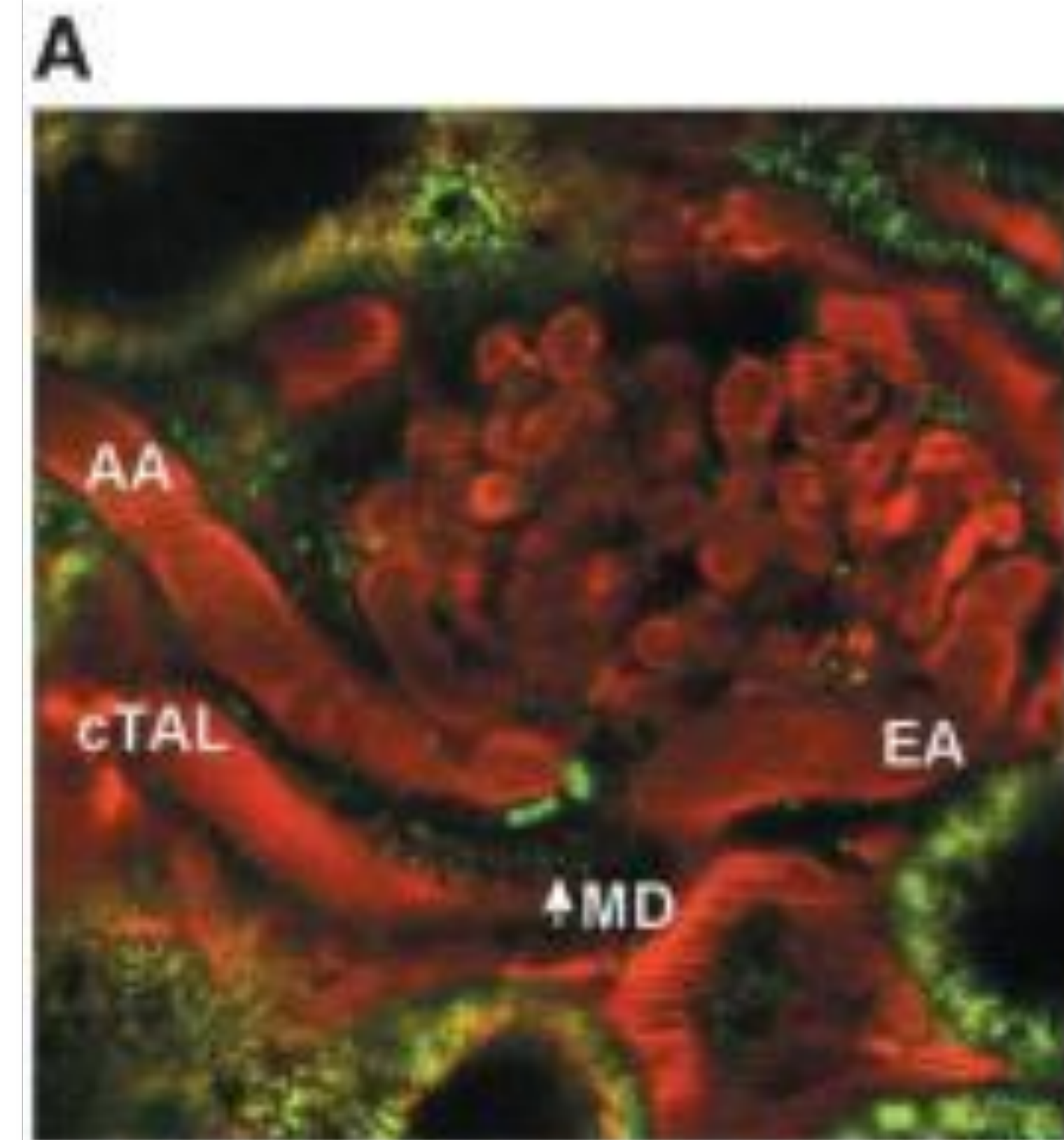
трофическое
воспалительное
фиброзное
гемодинамическое

↑ Glu

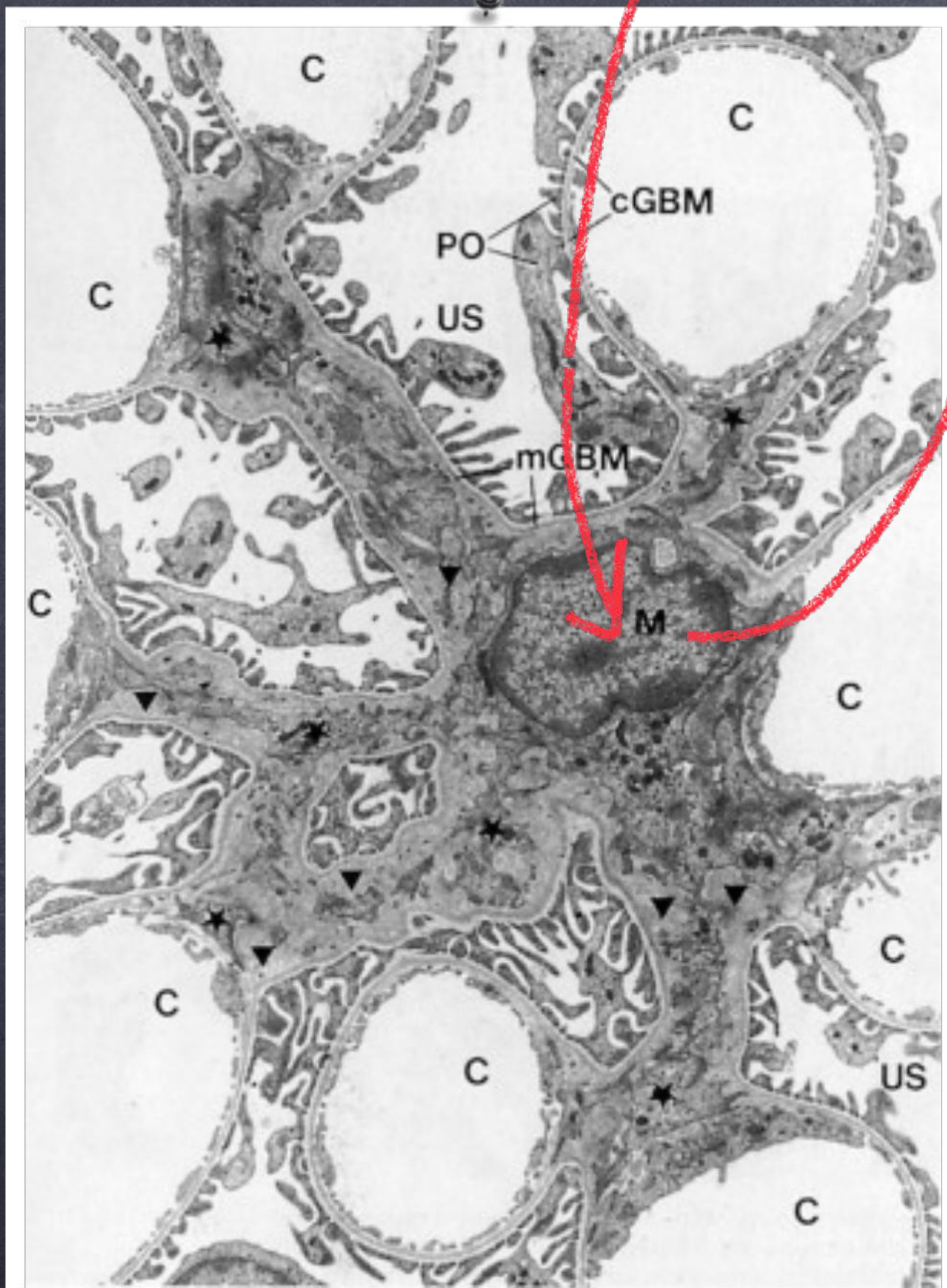
↓

↑ AT2

НОКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ АППАРАТ



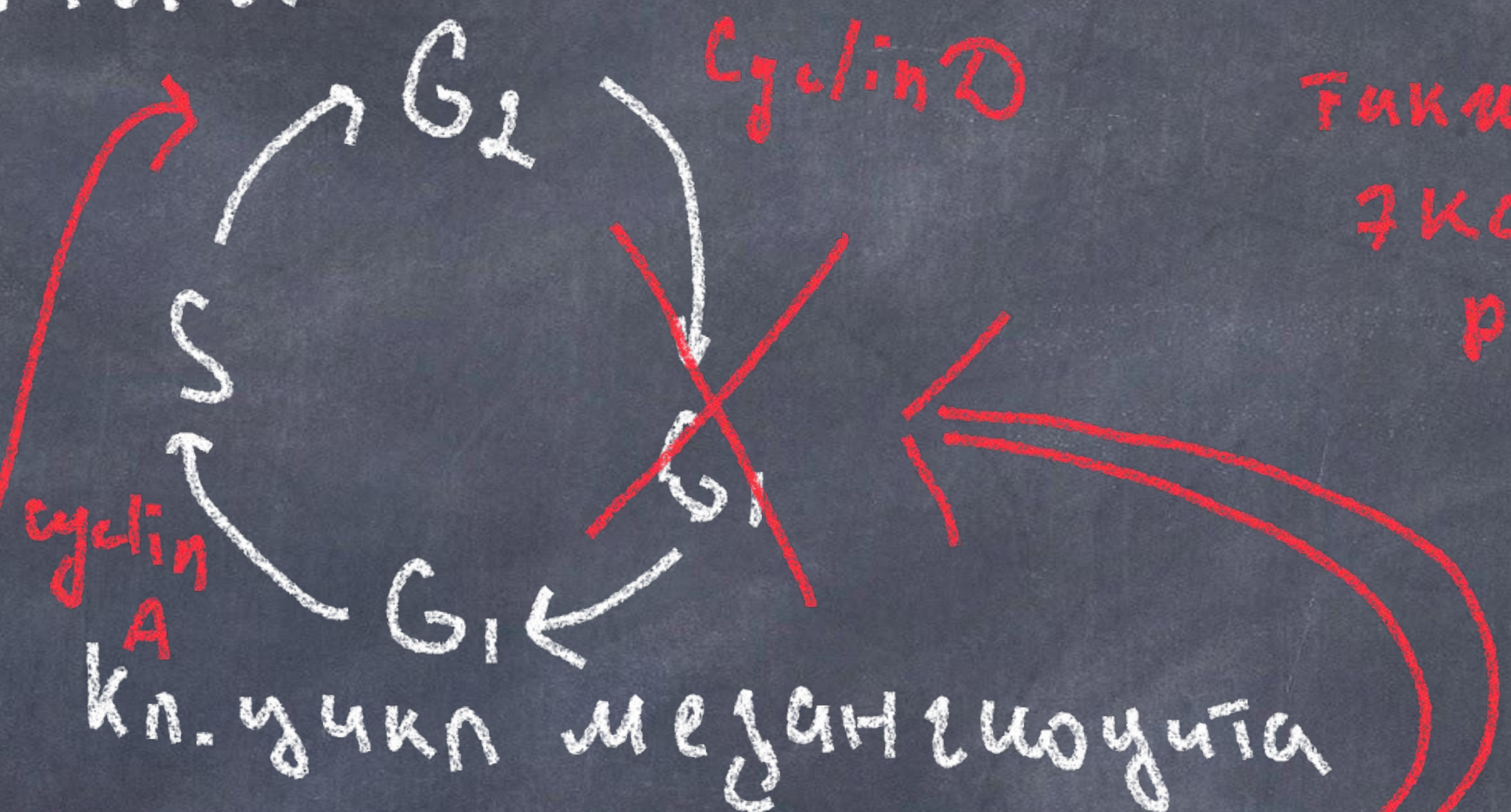
Гипергликемия



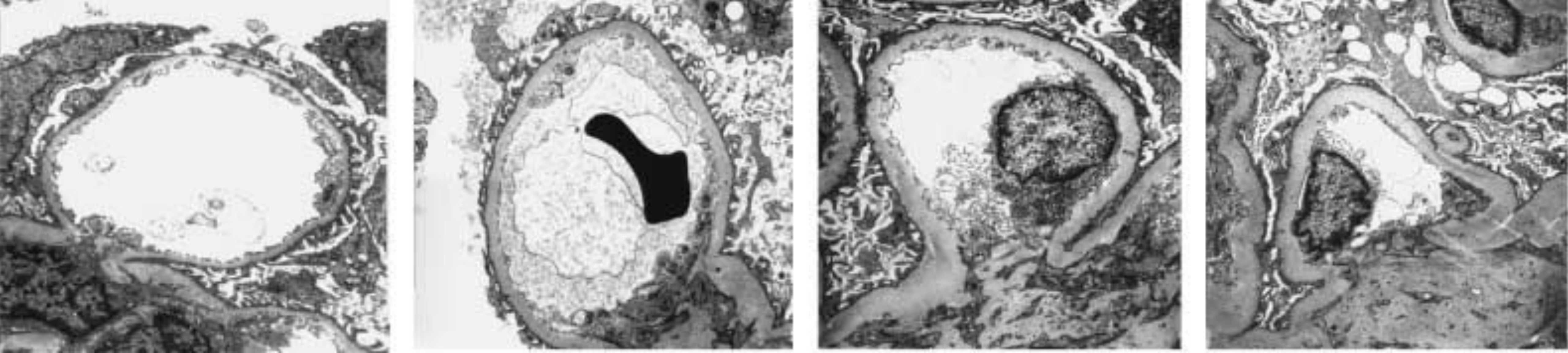
Cyclin B

Ангиотензин II

Тикме ↑
экспрессия
p27kip1



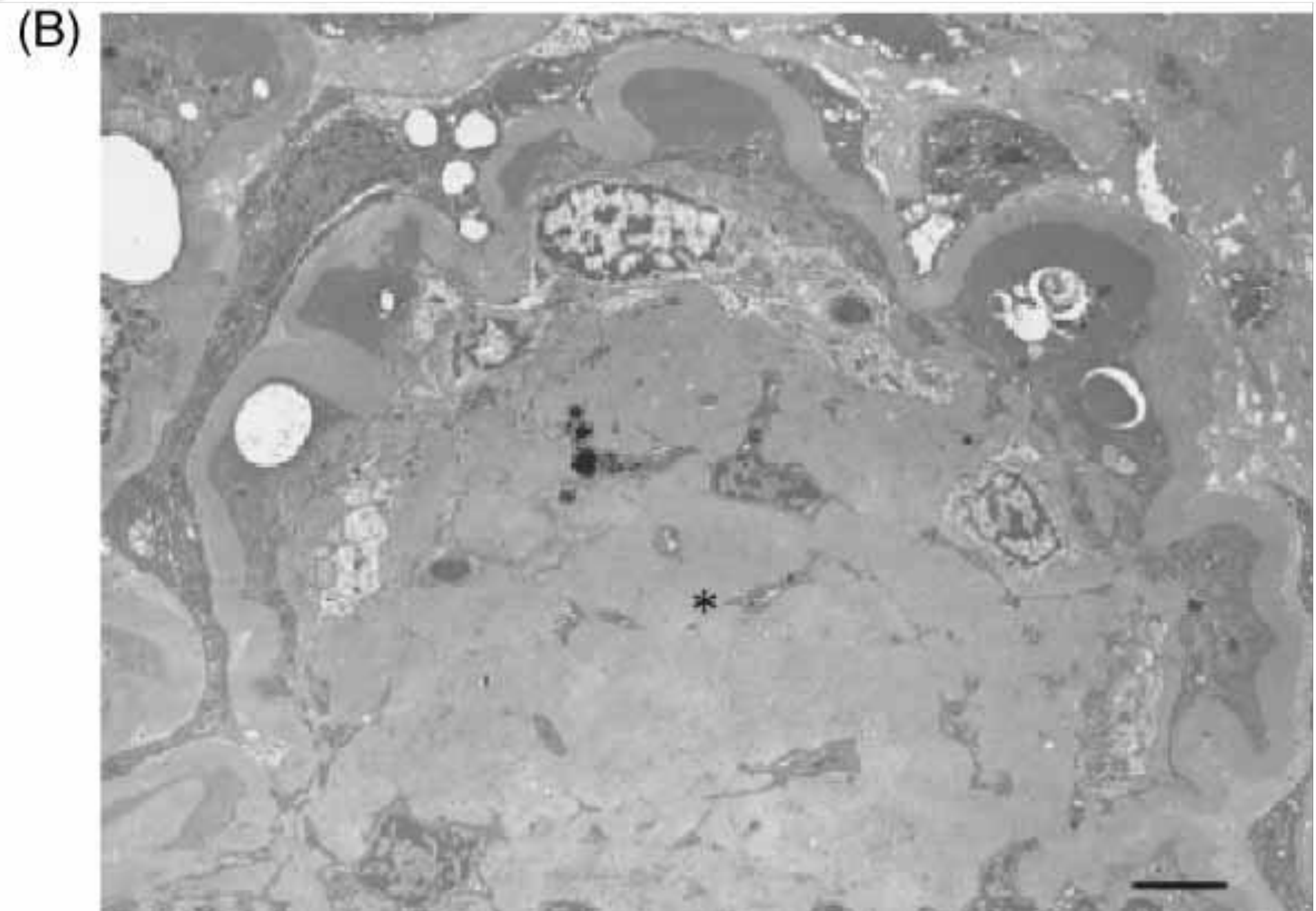
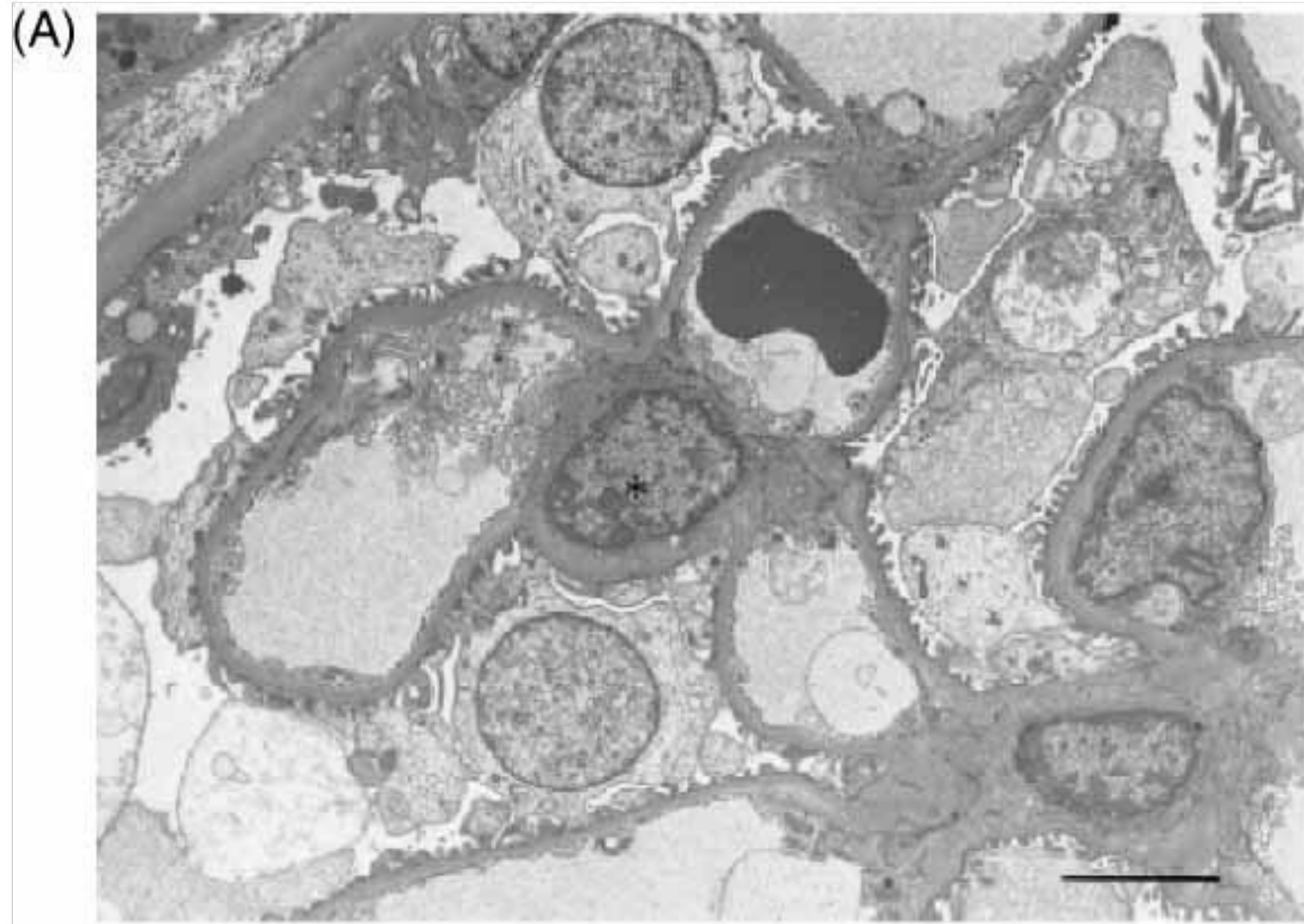
G₁ч → митоген-активируемая
протеинкиназа → ↑ экспрессия
p27kip1 (ингибитор циклинза-
вимонойкиназы)



Years

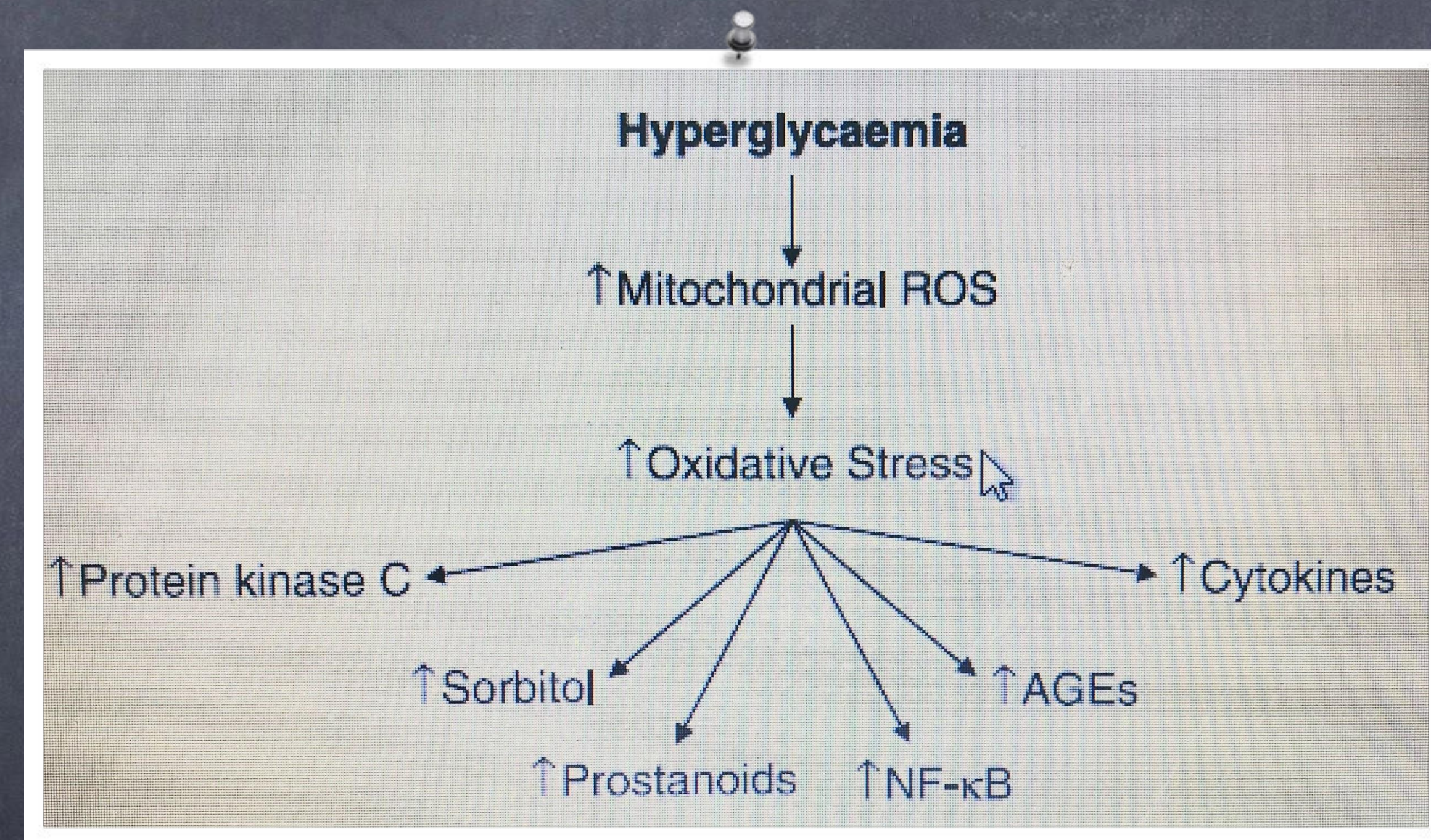
От нормы к увеличению ЭИМ

NORMAL ULTRASTRUCTURE OF THE RENAL GLOMERULAR AREA (A) AND NODULAR GLOMERULOSCLEROSIS WITH DIFFUSE MESANGIAL MATRIX EXPANSION AND GBM THICKENING (B). (REPRINTED, WITH PERMISSION, FROM NISHI S, VENO M, HISAKI S, ET AL. ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF DIABETIC NEUROPATHY. MED ELECTRON MICROSC 2000, 33: 65-73.



5 путей развития ДН на молекулярном уровне

- 1. Полиоловый путь
- 2. Гексозаминовый путь
- 3. *NF-κB* активация
- 4. Конечные продукты гликирования
- 5. Активация протеинкиназы C



NEW INSIGHTS INTO THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC NEPHROPATHY: FROM HAEMODYNAMICS TO MOLECULAR PATHOLOGY G. WOLF UNIVERSITY OF HAMBURG, HAMBURG, GERMANY- EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION (2004) 34, 785-796

Цитокины - "Воспалительные молекулы"

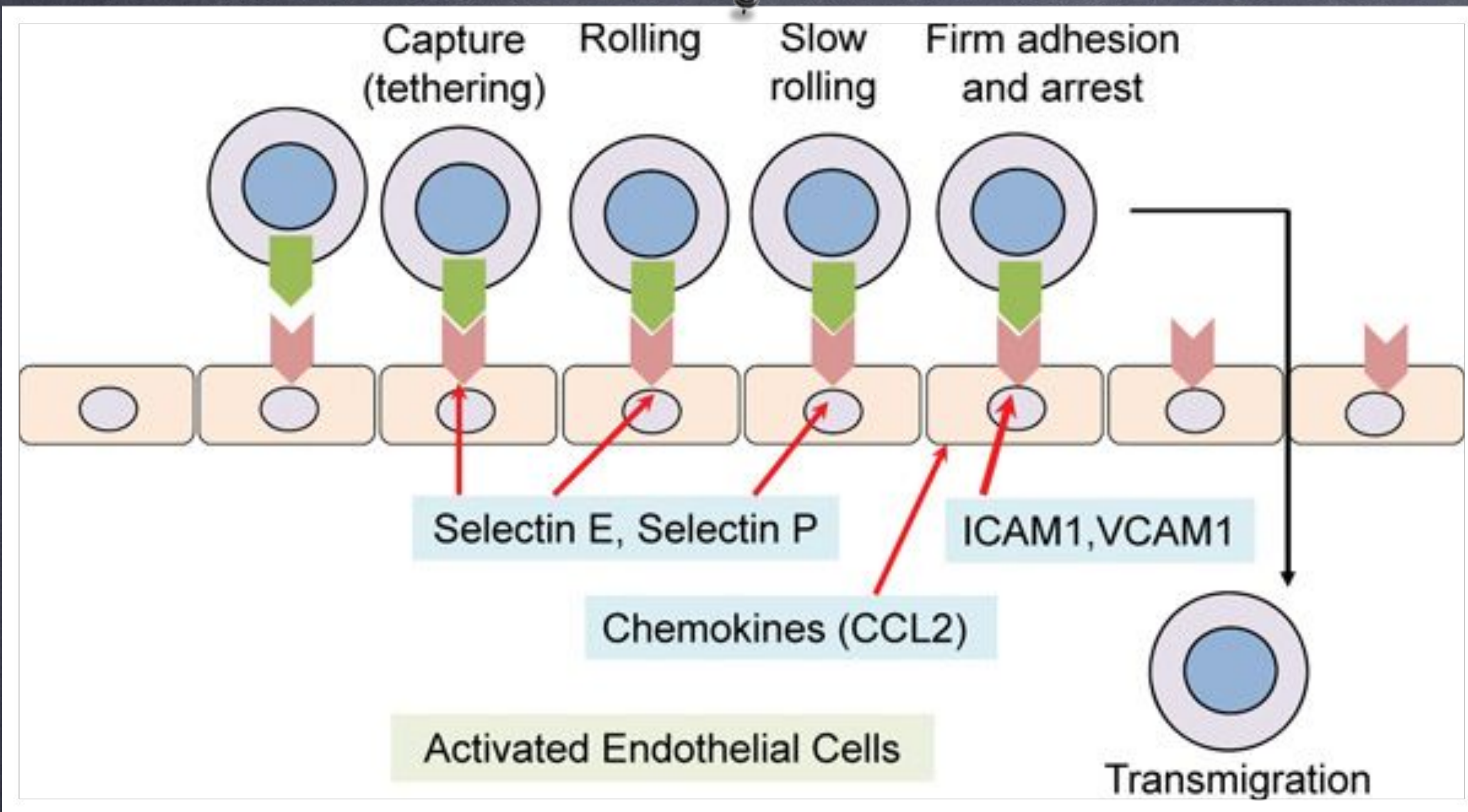


Table 1 Inflammatory molecules in diabetic nephropathy

Category	Molecule
Transcription factors	NF- κ B
Pro-inflammatory cytokines and signalling molecules	IL-6
	IL-18
	IL-1
	TNF
	JAK2 and STAT-1, -3 and -5
Chemokines	CCL2 (MCP-1) and CCR2
	CXCL12 (stromal-cell-derived factor-1)
	CX3CL1 (fractalkine) and CX3CR1
Adhesion molecules	Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1)
	Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM1)
	E-selectin (SELE)
	TLRs
Adipokines	TLR2
	TLR4
	Adiponectin
Nuclear receptors	Leptin
	VDR
	NR1H4 (FXR)
	PPAR α
	PPAR γ
	PPAR δ

Сульфатированные ГАГ

БМ



ГЕПАРАНСУЛЬФАТ

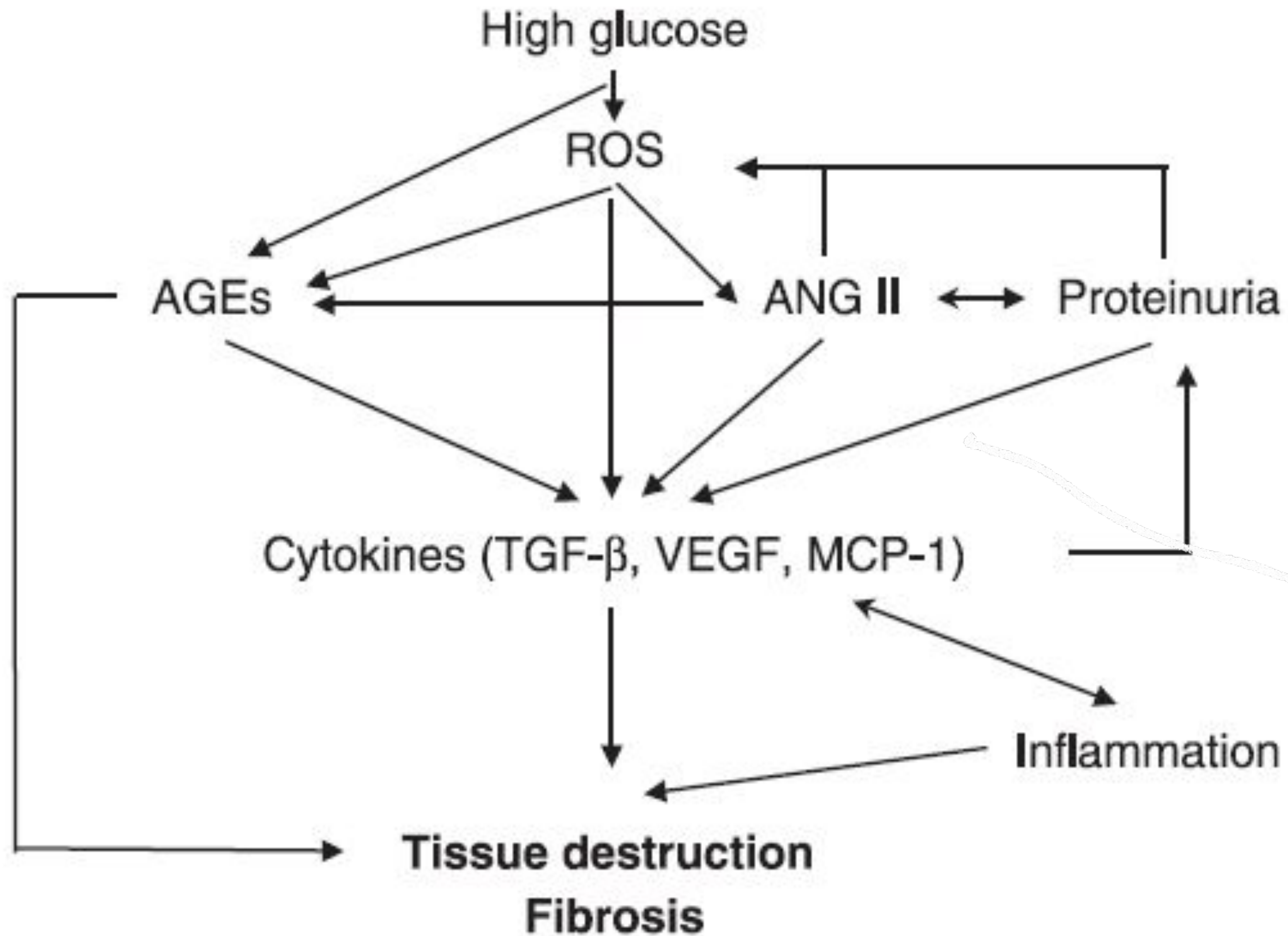
МЕЗАНГИИ И
ИНТЕРСТИЦИИ



ХОНДРОИТИН- И
ДЕРМАТАНСУЛЬФАТ

Ф.

- 1) СТРУКТУРНАЯ
- 2) БАРЬЕРНАЯ
- 3) РЕГУЛЯТОРНАЯ



● *INFLAMMATION AND THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY. JUN WADA AND HIROFUMI MAKINO. DEPARTMENT OF MEDICINE AND CLINICAL SCIENCE, OKAYAMA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE, DENTISTRY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, OKAYAMA 700-8558, JAPAN CLINICAL SCIENCE (2013) 124, 139-152 (PRINTED IN GREAT BRITAIN) DOI: 10.1042/C520120198*

Исследование действия каптоприла в сравнении с плацебо

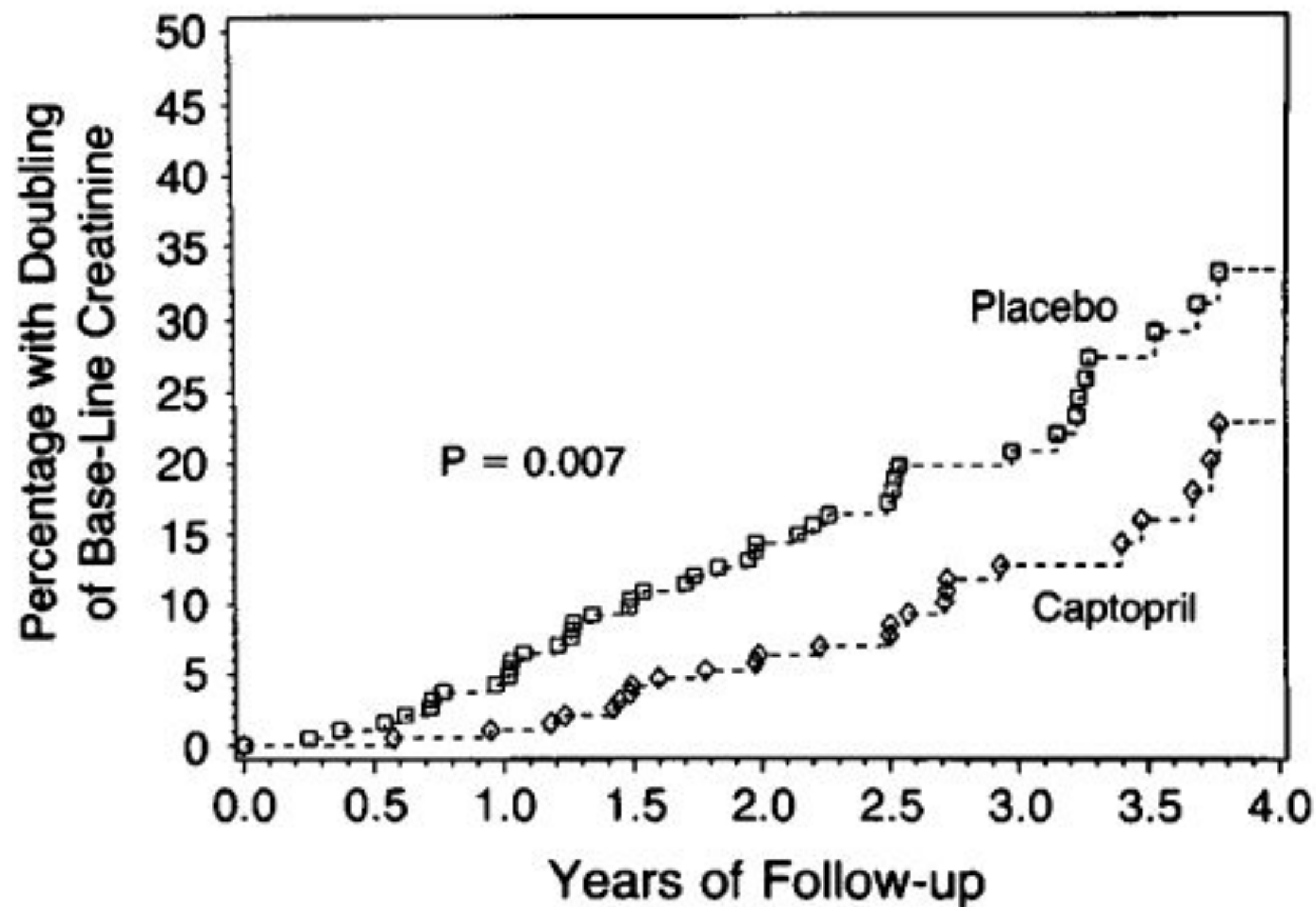
30 клинических центров, две группы пациентов: первая принимала каптоприл в дозе 25 мг 3 раза в день, другая принимала плацебо

Пациенты, страдающие СД1 типа с манифестацией до 30 лет, в возрасте 18-49 лет, с диабетической ретинопатией, протеинурией более 500 мг в сутки, сывороточным креатинином менее 2.5 мг/децилитр

Table 2. Outcome Events in Patients with Diabetic Nephropathy in the Captopril and Placebo Groups.

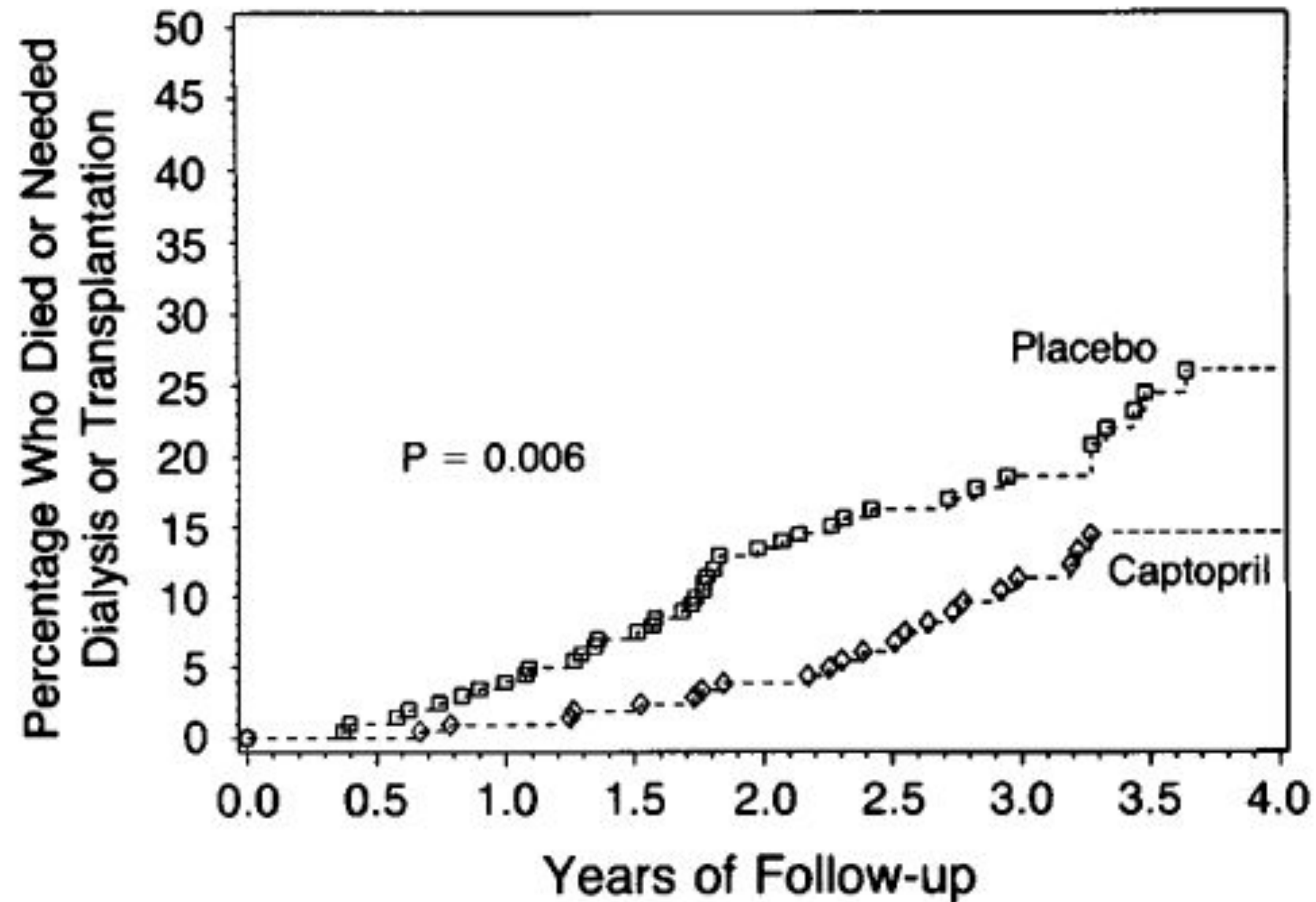
EVENT	CAPTOPRIL (N = 207)	PLACEBO (N = 202)
	<i>number of patients</i>	
Death*	8	14
Dialysis or transplantation	20	31
Death, dialysis, or transplantation	23	42
Stopping points†		
Doubling of serum creatinine‡	25	43
Neutropenia	1	1
Captopril-specific side effect	2	1
Nonspecific side effect	3	3
Hyperkalemia	3	0
Failed blood-pressure control	1	3
Intercurrent illness or condition	11	7
Pregnancy	1	1
Study medication discontinued for other reasons	19	11
Scheduled follow-up visits discontinued*	27	31

A



Placebo	202	184	173	161	142	99	75	45	22
Captopril	207	199	190	180	167	120	82	50	24

B



Placebo	202	198	192	186	171	121	100	59	26
Captopril	207	207	204	201	195	140	103	64	37

LEWIS, EDMUND J.; HUNSICKER, LAWRENCE G.; BAIN, RAYMOND P.; ROHDE, RICHARD D (1993). THE EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION ON DIABETIC NEPHROPATHY. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 329(20), 1456-1462. DOI:10.1056/NEJM19931113292004

Исследование, посвящённое реверсированию поражений почки при ДН после трансплантации поджелудочной железы

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND MEASURES OF RENAL FUNCTION AT BASE LINE AND 1, 5, AND 10 YEARS AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES.

PATIENT NO. AND SEX	AGE AT BASE LINE	DURATION OF DIABETES AT BASE LINE yr	URINARY ALBUMIN EXCRETION			CREATININE CLEARANCE			
			BASE LINE	5 YR	10 YR	BASE LINE	1 YR	5 YR	10 YR
			mg/24 hr			ml/min/1.73 m ²			
1/M	33	20	7	2	6	138	75	82	83
2/F	31	15	8	4	23	113	71	63	68
3/F	33	24	12	21	43	101	61	86	91
4/F	35	22	86	6	6	116	86	91	78
5/M	30	23	120	80	48	128	61	90	89
6/F	33	17	127	155	18	84	49	44	50
7/F	31	27	278	126	20	110	54	72	67
8/F	38	29	1276	40	176	78	65	68	67
Mean ±SD	33±3	22±5	103*	30*†	20*‡	108±20	65±12§	74±16§	74±14§

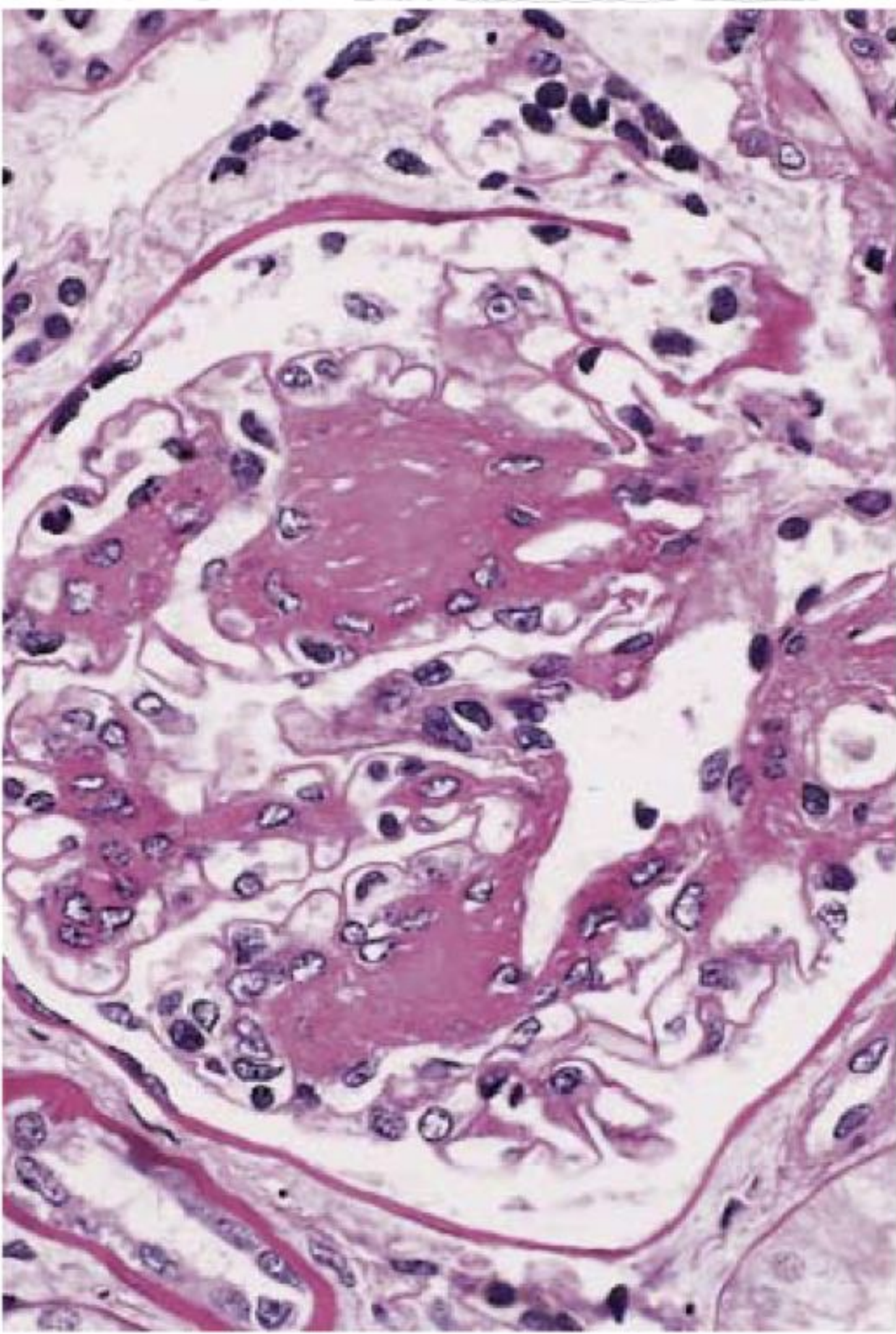
FIORITTO, PAOLA; STEFFES, MICHAEL W.; SUTHERLAND, DAVID E.R.; GOETZ, FREDERICK C.; MAUER, MICHAEL (1998). REVERSAL OF LESIONS OF DIABETIC NEPHROPATHY AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 339(2), 69-75. DOI:10.1056/NEJM199807093390202

TABLE 2. MEASURES OF RENAL STRUCTURE AT BASE LINE AND 5 AND 10 YEARS AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES.*

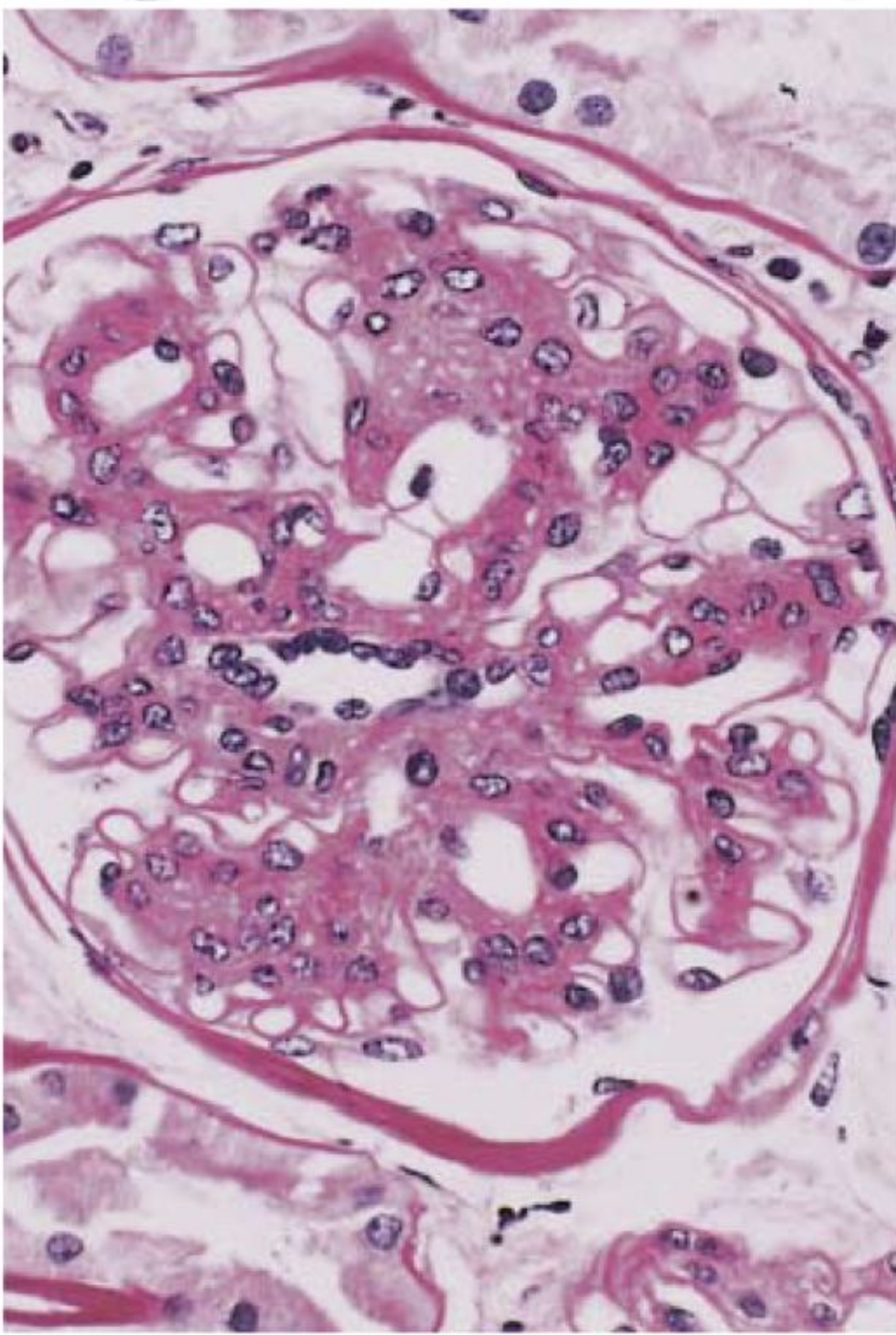
TIME	THICKNESS OF GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE	THICKNESS OF TUBULAR BASEMENT MEMBRANE	MESANGIAL FRACTIONAL VOLUME PER GLOMERULUS	MESANGIAL-MATRIX FRACTIONAL VOLUME PER GLOMERULUS	MESANGIAL-CELL FRACTIONAL VOLUME PER GLOMERULUS	MEAN GLOMERULAR VOLUME
	nm					$\times 10^6 \mu\text{m}^3$
Base line	594 \pm 81	911 \pm 133	0.33 \pm 0.08	0.18 \pm 0.05	0.10 \pm 0.03	2.14 \pm 0.62
5 Yr	570 \pm 64	928 \pm 173	0.39 \pm 0.10	0.22 \pm 0.07	0.12 \pm 0.04	1.73 \pm 0.38
10 Yr	404 \pm 38	690 \pm 111	0.27 \pm 0.02	0.14 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02	1.50 \pm 0.36
P VALUES FROM PAIRED T-TESTS						
Base line vs. 5 yr	0.32	0.69	0.02	0.07	0.009	0.08
Base line vs. 10 yr	<0.001	0.004	0.05	0.06	1.0	0.006
5 Yr vs. 10 yr	<0.001	0.005	0.006	0.009	0.10	0.23

*Plus-minus values are means \pm SD.

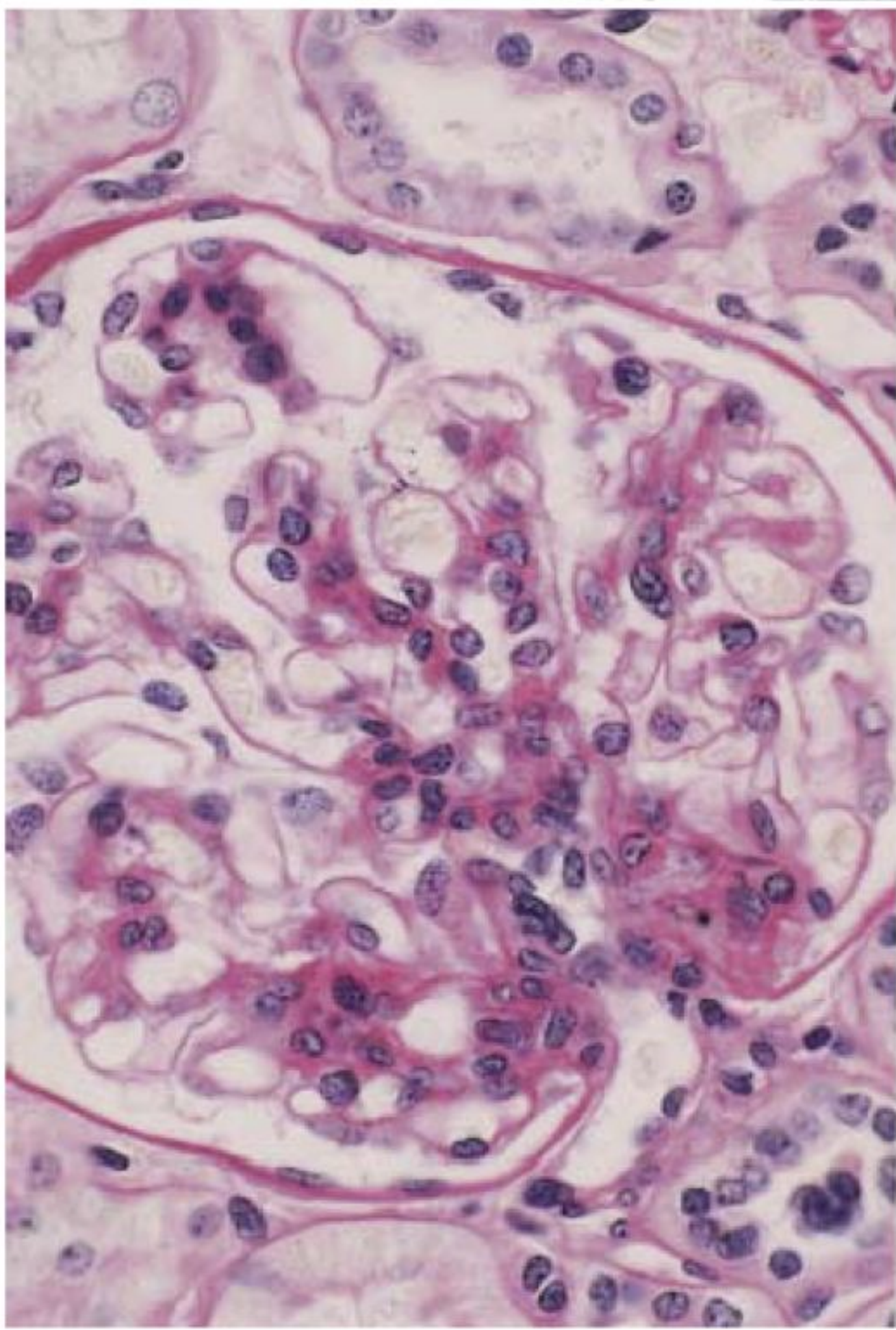
PHOTOMICROGRAPHS OF RENAL-BIOPSY SPECIMENS OBTAINED BEFORE AND AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION FROM A 33-YEAR-OLD WOMAN WITH TYPE 1 DIABETES OF 17 YEARS' DURATION AT THE TIME OF TRANSPLANTATION (PERIODIC ACID-SCHIFF).



A



B



C

Терапия ДН

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			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

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

Table 5.2-12. Mogensen classification of diabetic nephropathy and its course

Diabetes duration	Stage	Clinical features	Prognosis
Since disease onset	1: Increased GFR, renal hypertrophy	GFR increased to 160 mL/min/1.73 m ² , kidney enlargement (20%) and increase in renal plasma flow (10%-15%), no albuminuria or hypertension	Potentially reversible
2-5 years	2: Onset of histologic changes, altered structure and function of basement membrane	Thickening and altered electrical charge of basement membrane, mesangial proliferation, normal GFR, no albuminuria, no clinical symptoms	May be partially reversible
5-10 (15) years	3: Early clinical nephropathy	Albuminuria 30-300 mg/24 h, GFR reduced from 160 to 130 mL/min/1.73 m ² , ± HTN	Lesion progression may be stopped, sometimes reversible
10 (15)-25 years	4: Overt nephropathy	Persistent and irreversible proteinuria, GFR <60 mL/min/1.73 m ² and sustained HTN, edema, dyslipidemia	Lesion progression may be slowed and sometimes stopped
>15 years	5: Renal failure	End-stage kidney disease with GFR <15 mL/min/1.73 m ² , HTN	Irreversible progression to end-stage renal failure

Based on Diabetes. 1983;32 Suppl 2:64-78.

GFR, glomerular filtration rate; HTN, hypertension.

Class	Description and criteria
I	Mild or nonspecific changes on light microscopy and conformed GBM thickening proven by electron microscopy: GBM > 395 nm (female), GBM > 430 nm (male).
IIa	Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium; area of mesangial proliferation < area of capillary cavity.
IIb	Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium. Area of mesangial proliferation < area of capillary cavity.
III	At least one convincing nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion).
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis in >50% of glomeruli.

Современная классификация

ALBUMINURIA CATEGORIES IN CKD

Category	AER (mg/24 h)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal to mildly increased
A2	30–300	3–30	30–300	Moderately increased ^a
A3	>300	>30	>300	Severely increased ^b

ACR, albumin-creatinine ratio; AER, albumin excretion rate; CKD, chronic kidney disease.

^aRelative to young-adult level.

^bIncluding nephrotic syndrome (AER usually >2200 mg/24 h [ACR >2200 mg/g; >220 mg/mmol]).

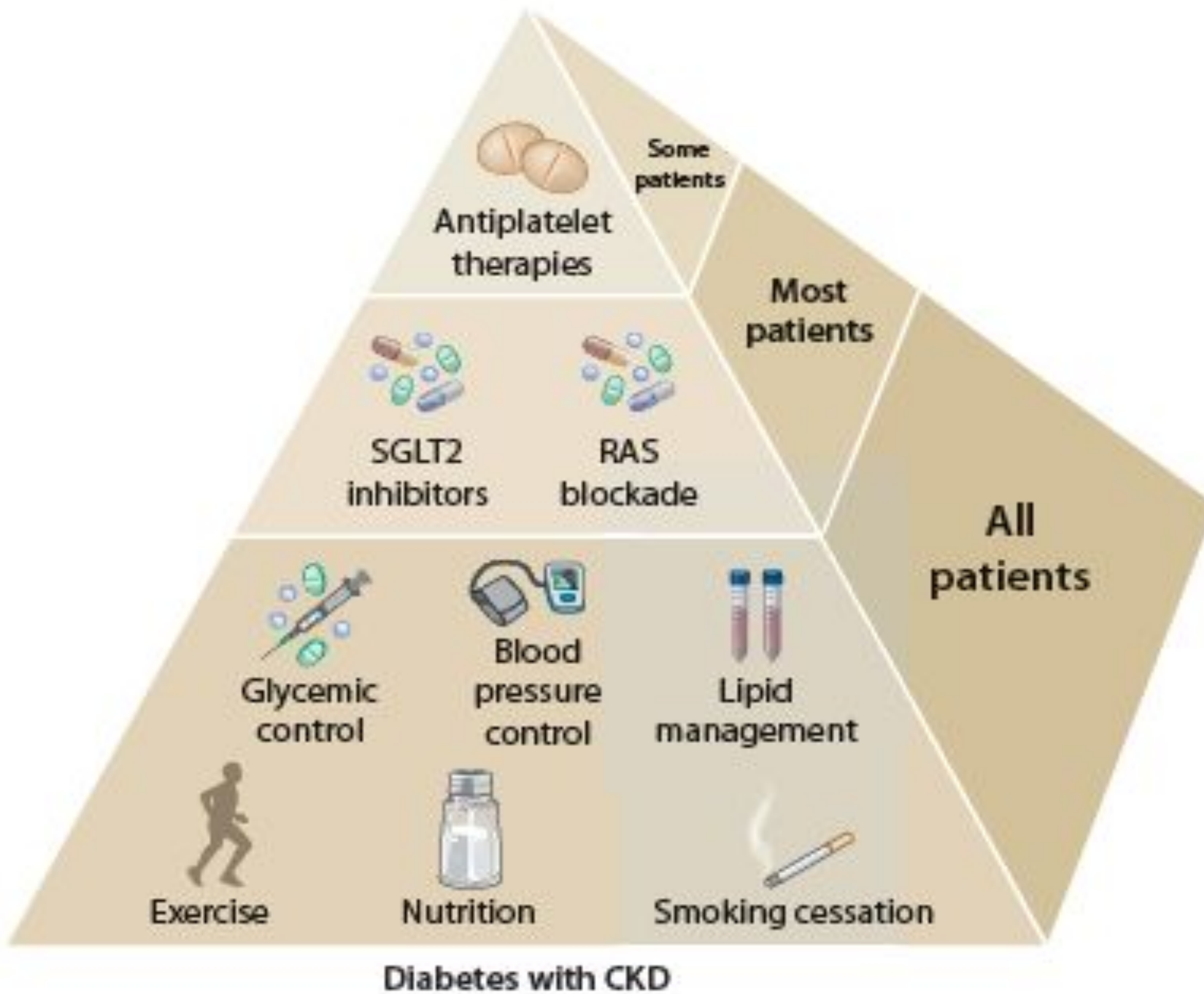
*KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR
DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC*

СКФ
<60 мл/мин/1.73 м2




Соотношение
альбумин/креатинин
> 3 мг/ммоль

Комплексная терапия






KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC

 Lifestyle therapy

Physical activity
Nutrition
Weight loss

 First-line therapy


Metformin

 eGFR < 45	 eGFR < 30	 Dialysis
Reduce dose	Discontinue	Discontinue

+

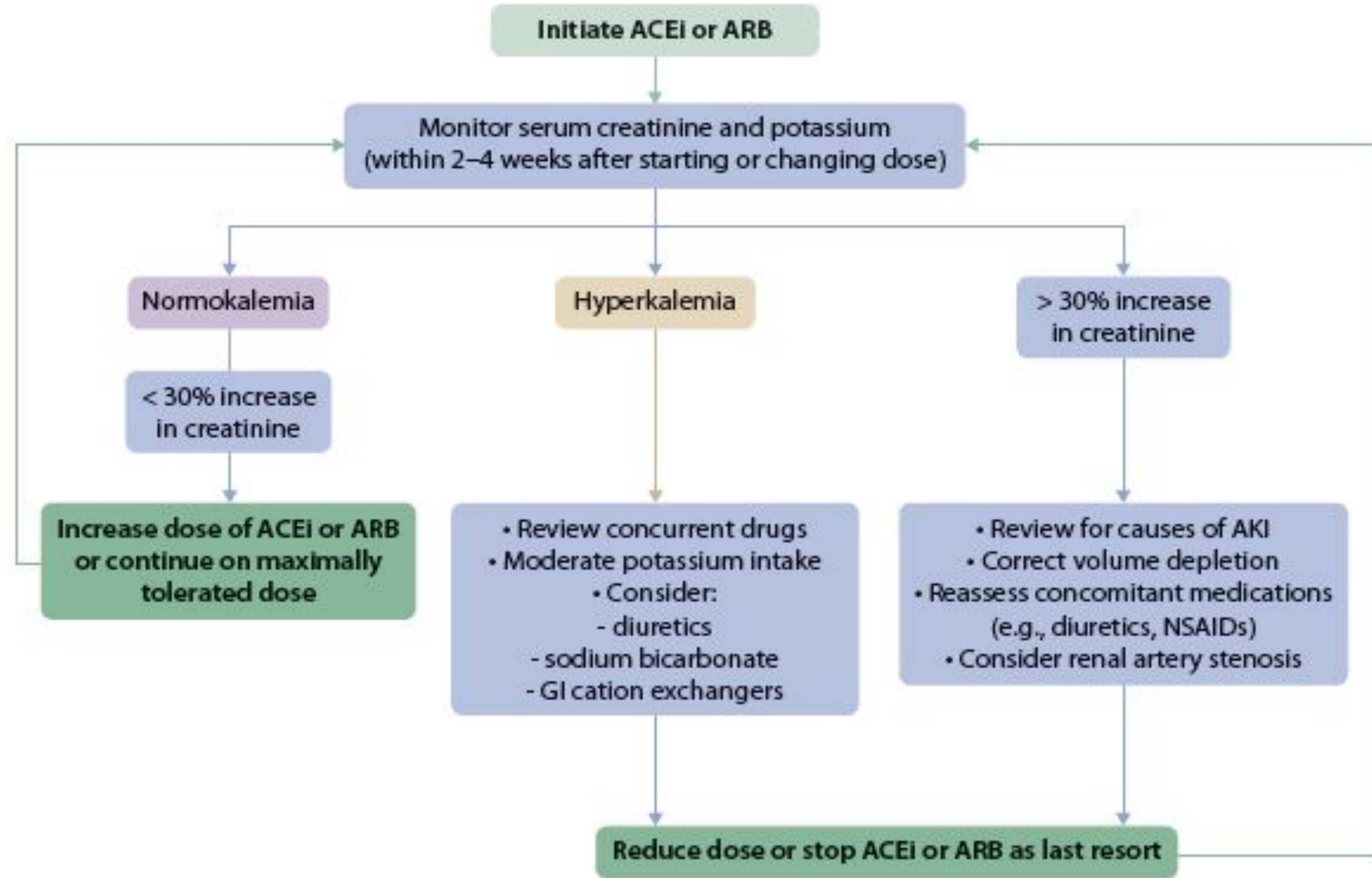
SGLT2 inhibitor

 eGFR < 30	 Dialysis
Do not initiate	Discontinue

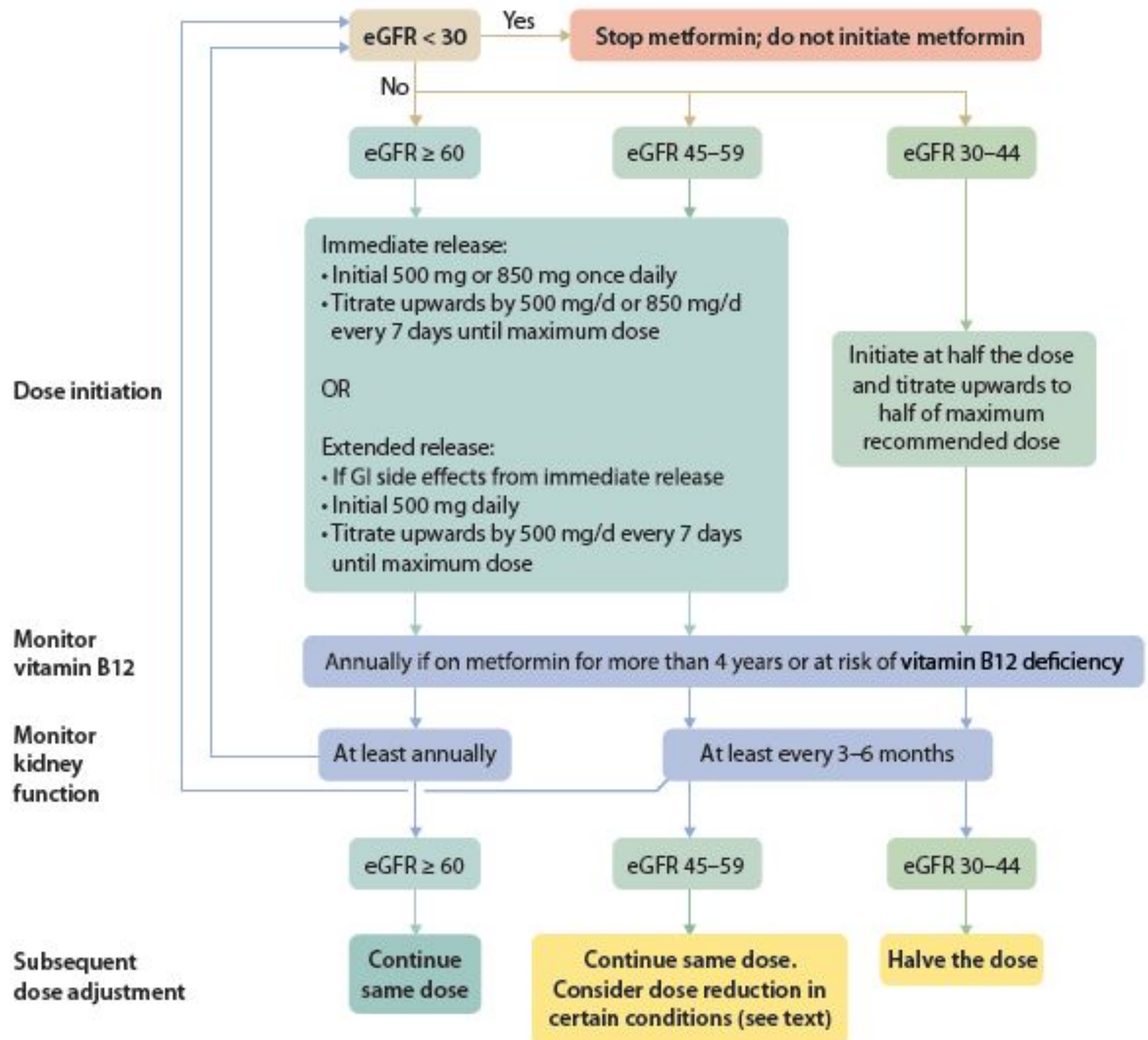
 Additional drug therapy as needed for glycemic control

- GLP-1 receptor agonist (preferred)
- DPP-4 inhibitor
- Sulfonylurea
- Alpha-glucosidase inhibitor
- Insulin
- TZD

- Guided by patient preferences, comorbidities, eGFR, and cost
- Includes patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m² or treated with dialysis
- See Figure 20

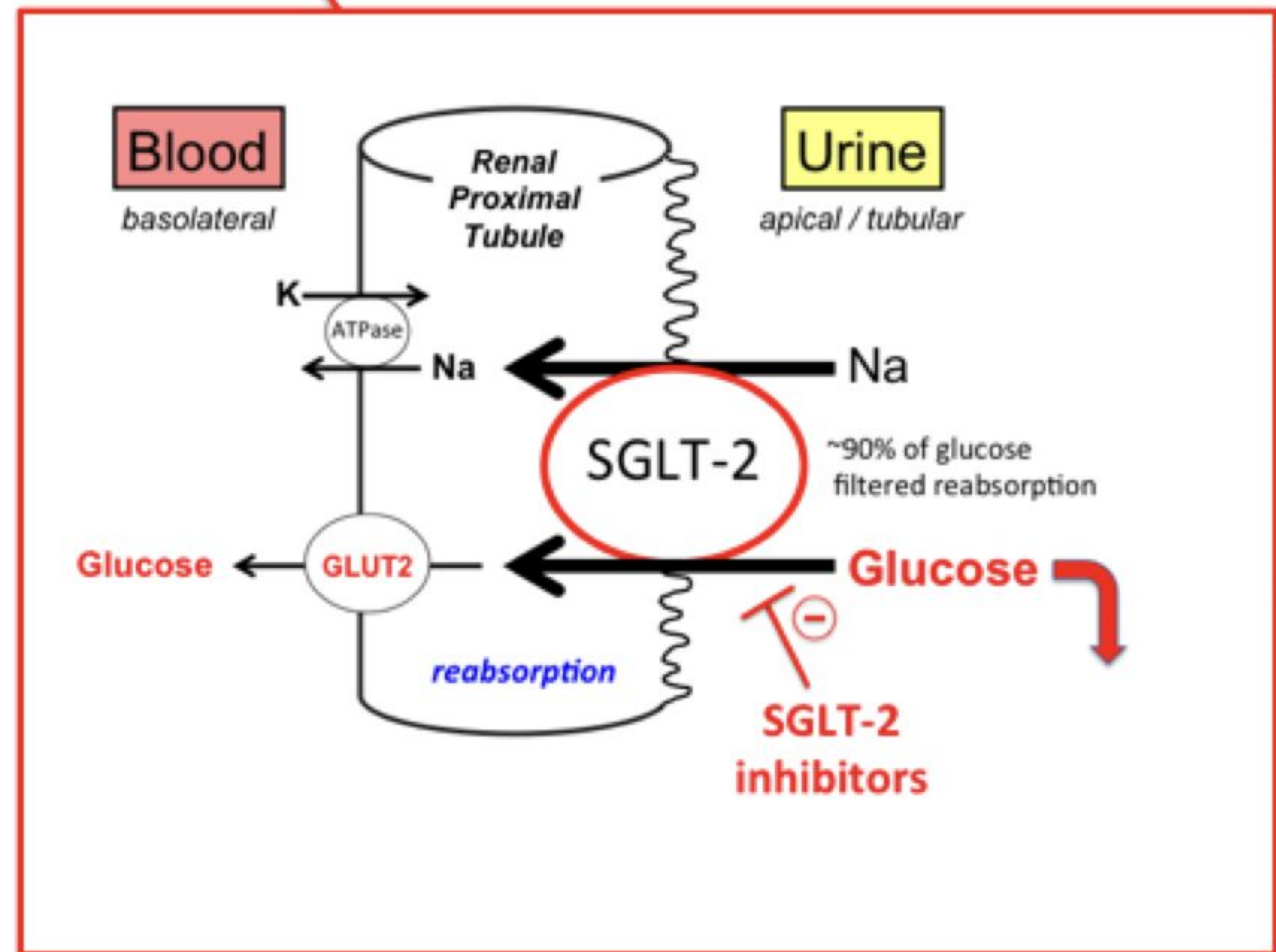
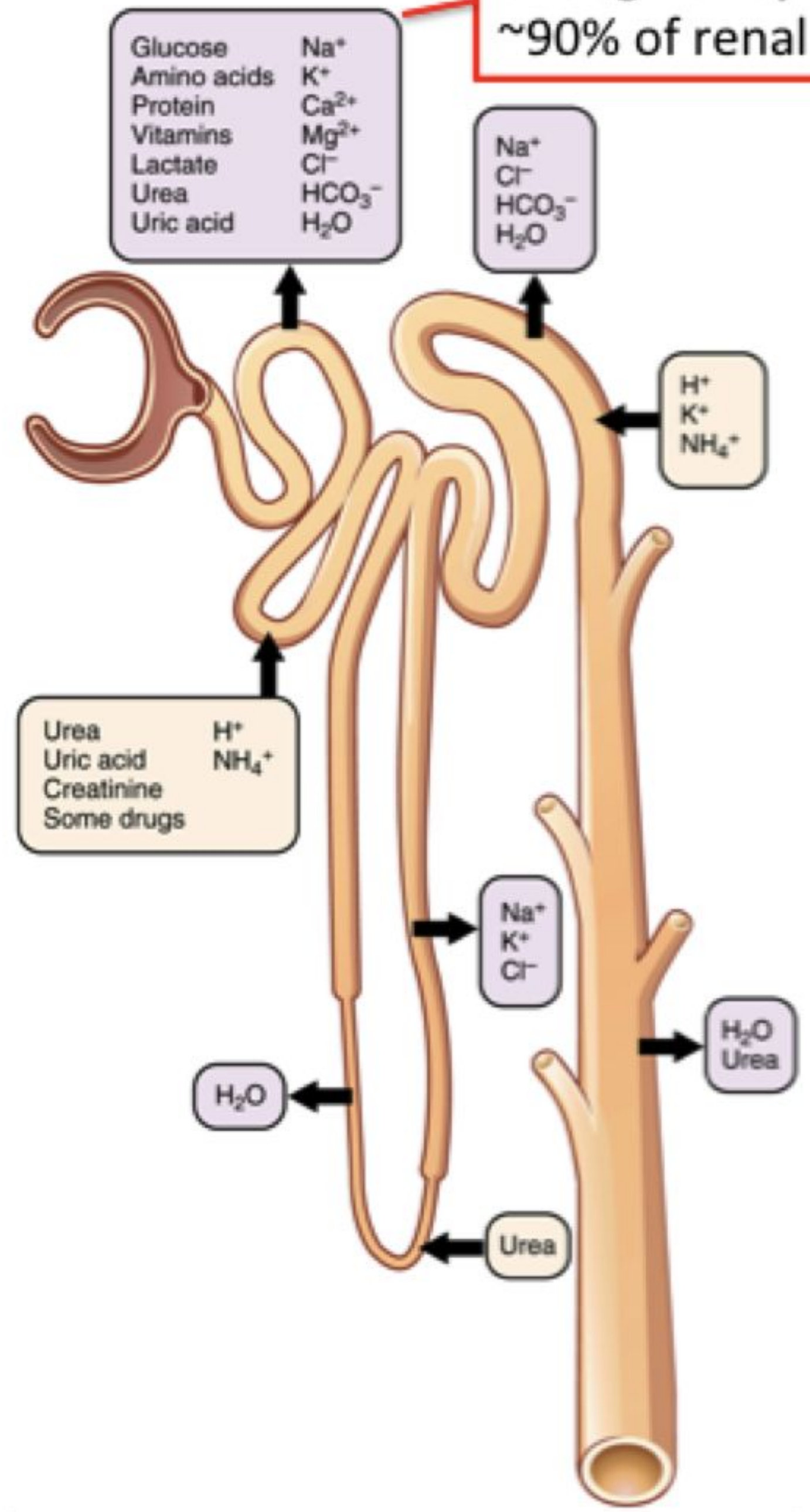


*KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE
GUIDELINE FOR
DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE, 2020*



**KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR
DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY
DISEASE, 2020**

S1 segment proximal tubule:
~90% of renal glucose reabsorption



EMPA-REG OUTCOME

- Изучение влияния Эмпаглифлозина в дозе **10** или **25** мг 1 раз день в сравнении с плацебо на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. В **2015** году эти данные были представлены на **51**-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме, Швеция, и опубликованы в журнале «*THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*»
- Исходные характеристики пациентов: средний возраст **63** года; среднее САД **135** И ДАД **77** мм. рт. ст; средняя продолжительность СД **2** типа **>10** лет; исходная СКФ **60** и **<90** мл/мин/1.73 м², **7020** пациента с установленным ССЗ
- Средний период наблюдения **3.1** года

CANVAS

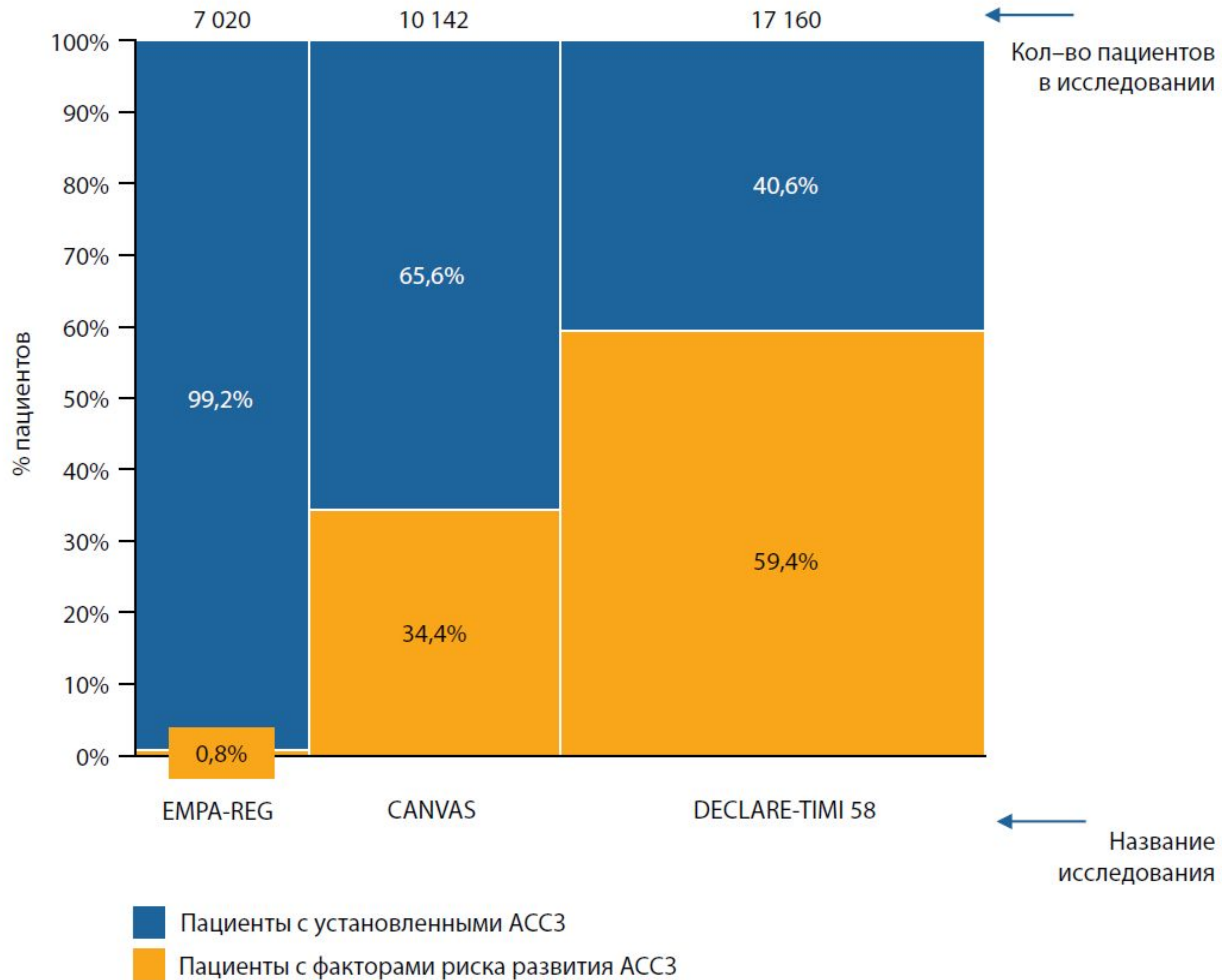
- Программа **CANVAS** объединяет два непосредственно сопоставимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования **CANVAS** и **CANVAS-R**. Исследование **CANVAS** было начато в декабре **2009** г. до одобрения канаглифлозина к применению Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов. Исследование **CANVAS-R** было начато в **2014** г. и в ходе его выполнения предполагалось оценить также влияние применения канаглифлозина на выраженность альбуминурии.
- Были включены **10 142** пациента с СД2 типа, имевшие установленное ССЗ (**65,6%**) и факторы риска его развития (**34,4%**), которые получали либо канаглифлозин в дозе **300** мг либо плацебо один раз в день
- Пациенты с **HbA1c** с **7-10,5 %** и СКФ **> 30** мл/мин/1,73 м2

DECLARE-TIME 58

- Мультинациональное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с СД2 типа и установленными ССЗ или множественными факторами риска из развития
- СКФ >60 мл/мин/1,73м² и HbA1c 6,5-12%
- Минимальный возраст пациентов при подтвержденном ССЗ составлял 40 лет независимо от пола. При наличии факторов риска: женщины старше 60 и мужчины старше 55 лет.
- Одни пациенты получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, другие плацебо один раз в день

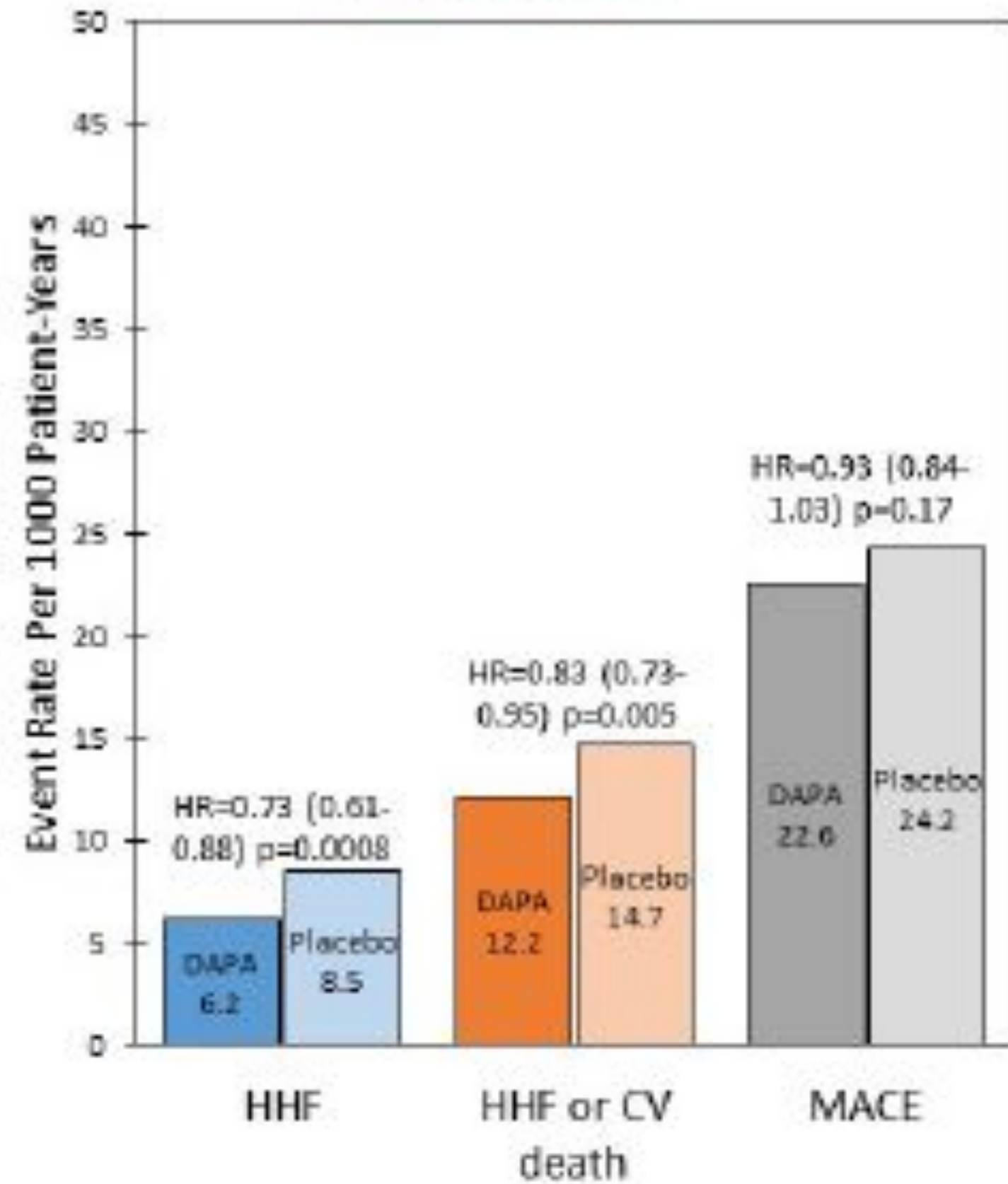
Резюме

- Снижение риска прогрессирования ДН на **39%**
- В группах пациентов, принимавших препараты, реже встречались ОПП и гиперкалиемия
- Стабилизация СКФ
- Уменьшение гиперфльтрации и клубочкового давления

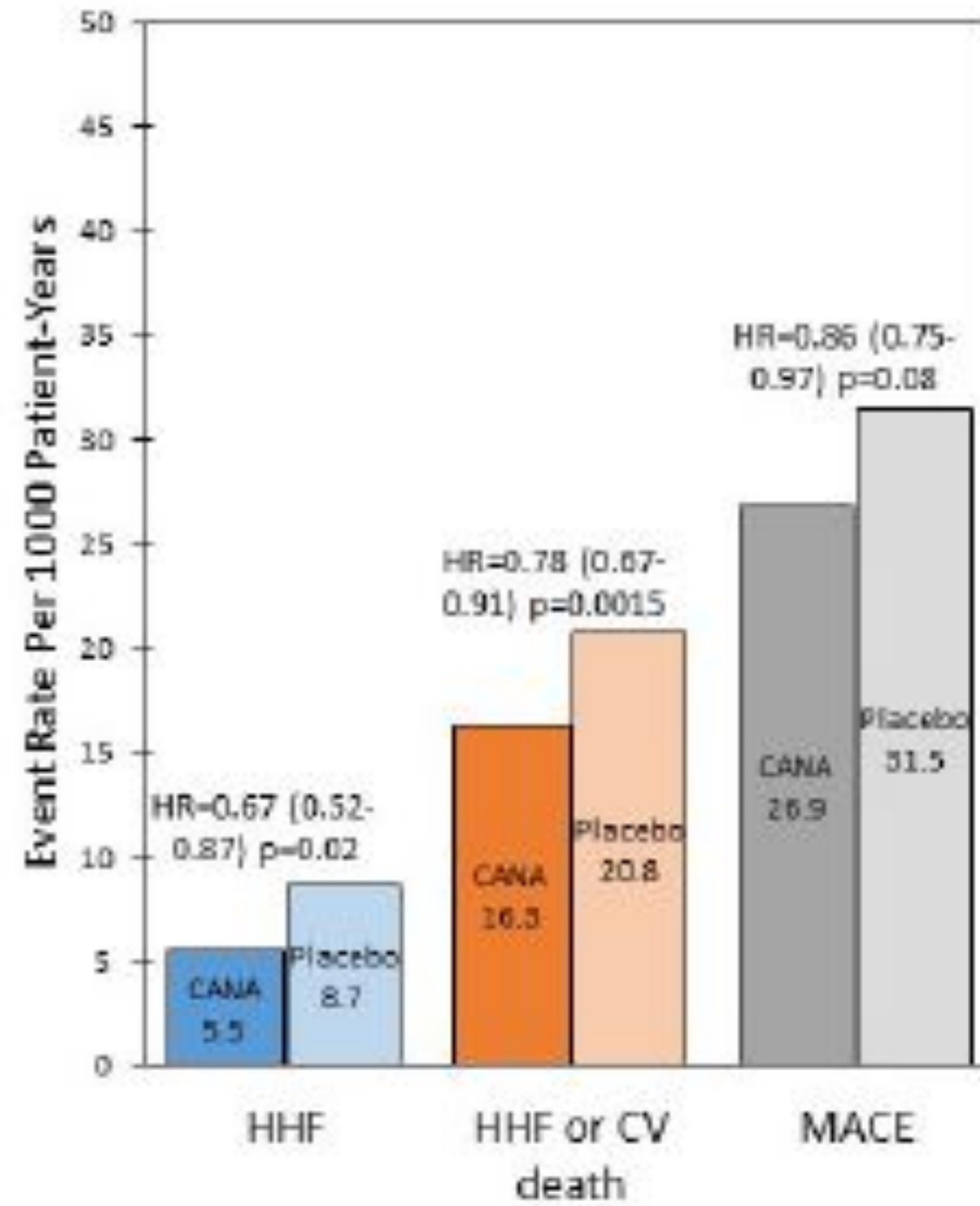


**DECLARE-TIMI 58 TRIAL
IN THE CONTEXT OF
EMPA-REG OUTCOME AND
CANVAS MARINA V.
SHESTAKOVA ENDOCRINOLOGY
RESEARCH CENTRE, MOSCOW,
RUSSIA**

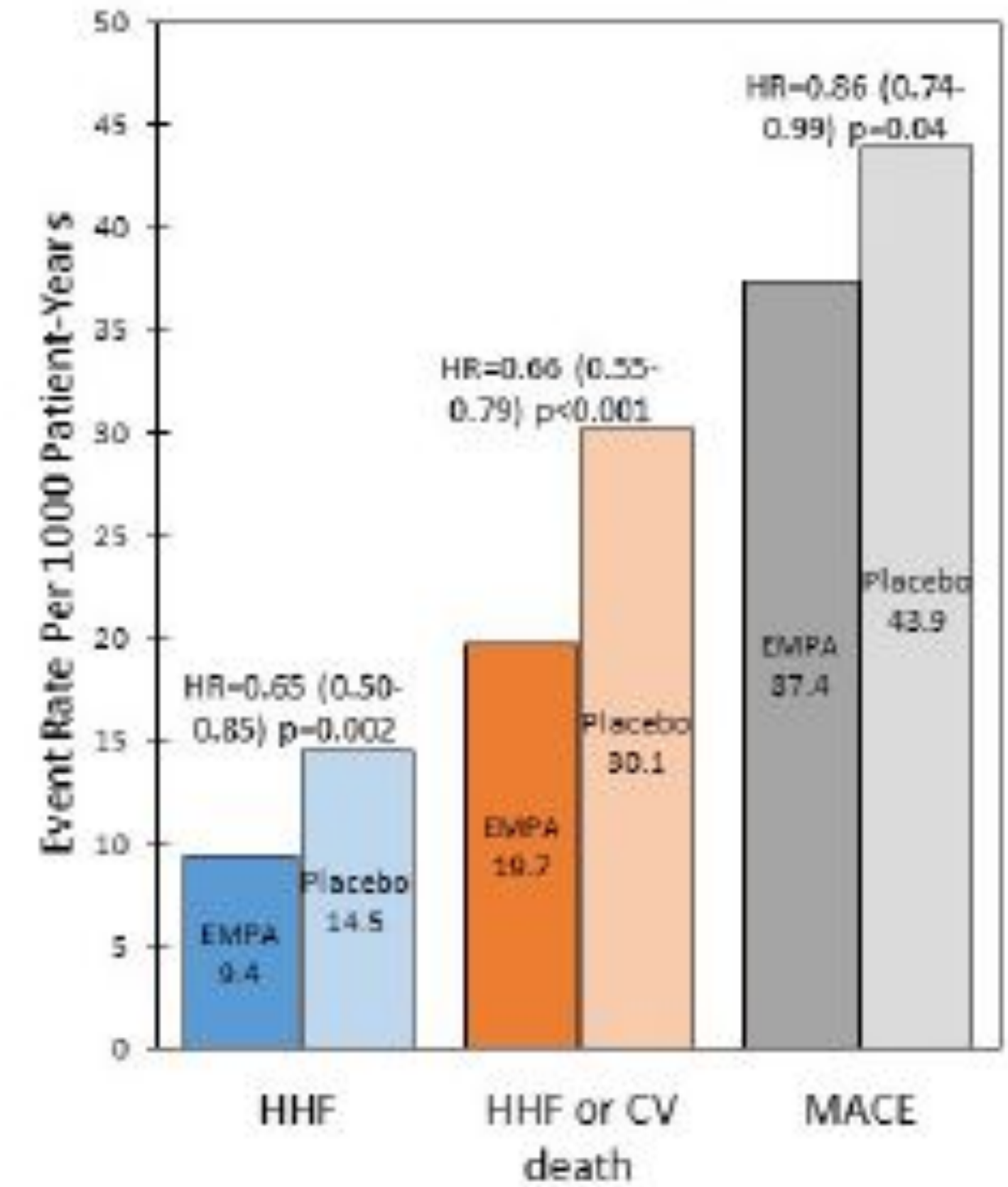
DECLARE-TIMI 58



CANVAS

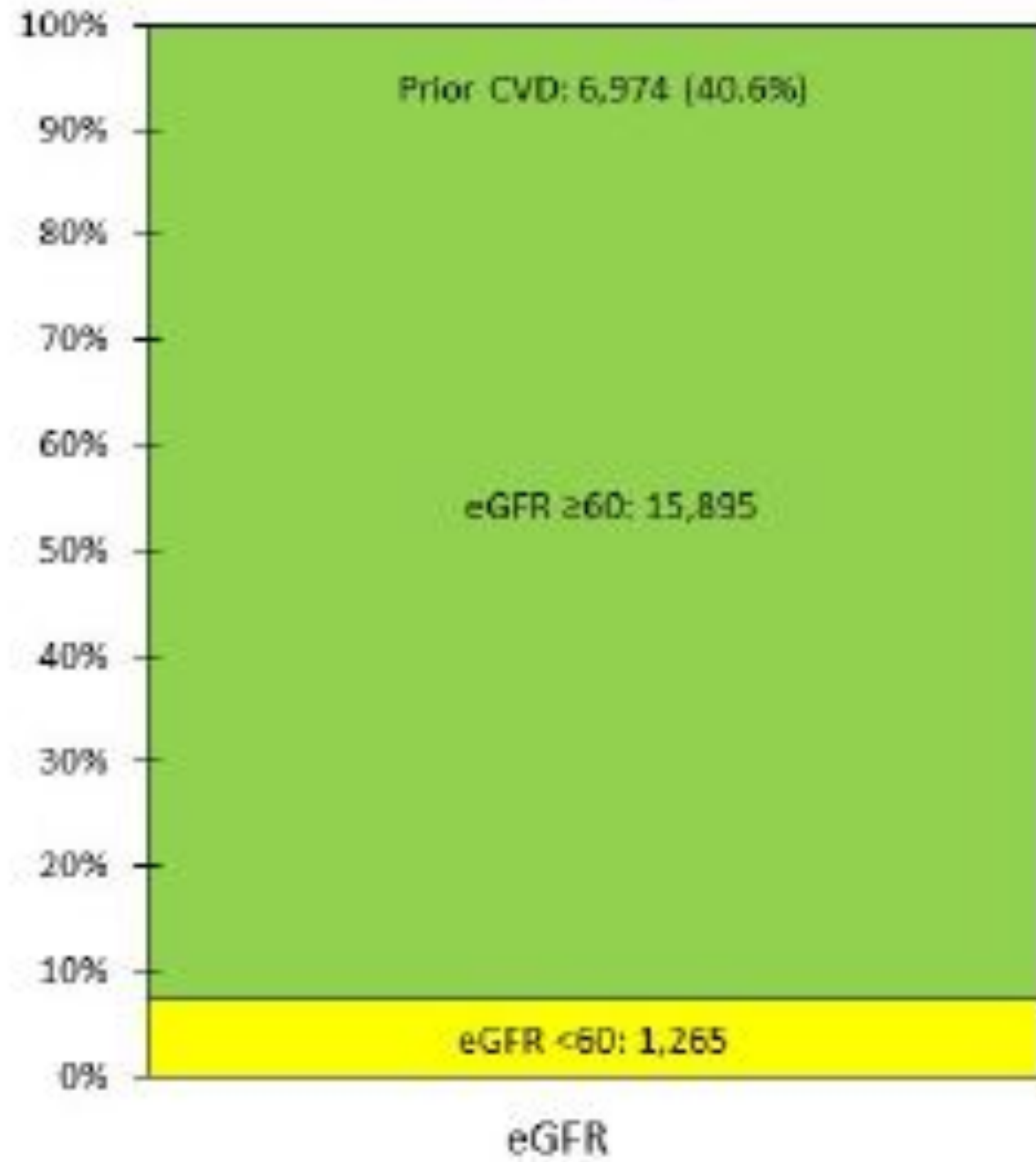


EMPA-REG OUTCOME

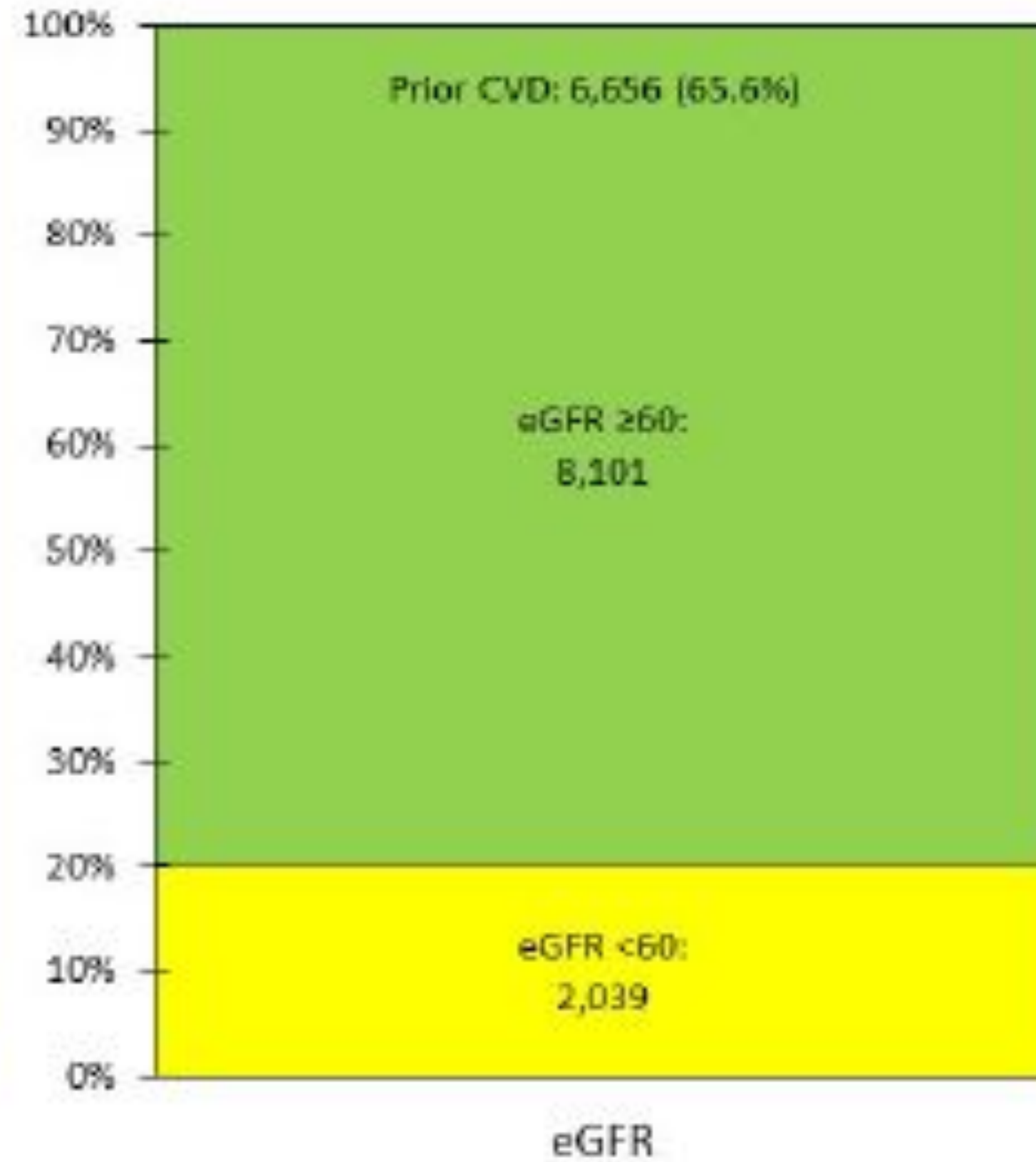


CARDIORENAL OUTCOMES IN THE CANVAS, DECLARE-TIMI 58, AND EMPA-REG OUTCOME TRIALS: A SYSTEMATIC REVIEW AARON Y. KLUGER^{1,2,*}, KRISTEN M. TECSON^{1,2,3}, CLAY M. BARBIN^{4,5} DOI: 10.31083/J.RCM.2018.02.907

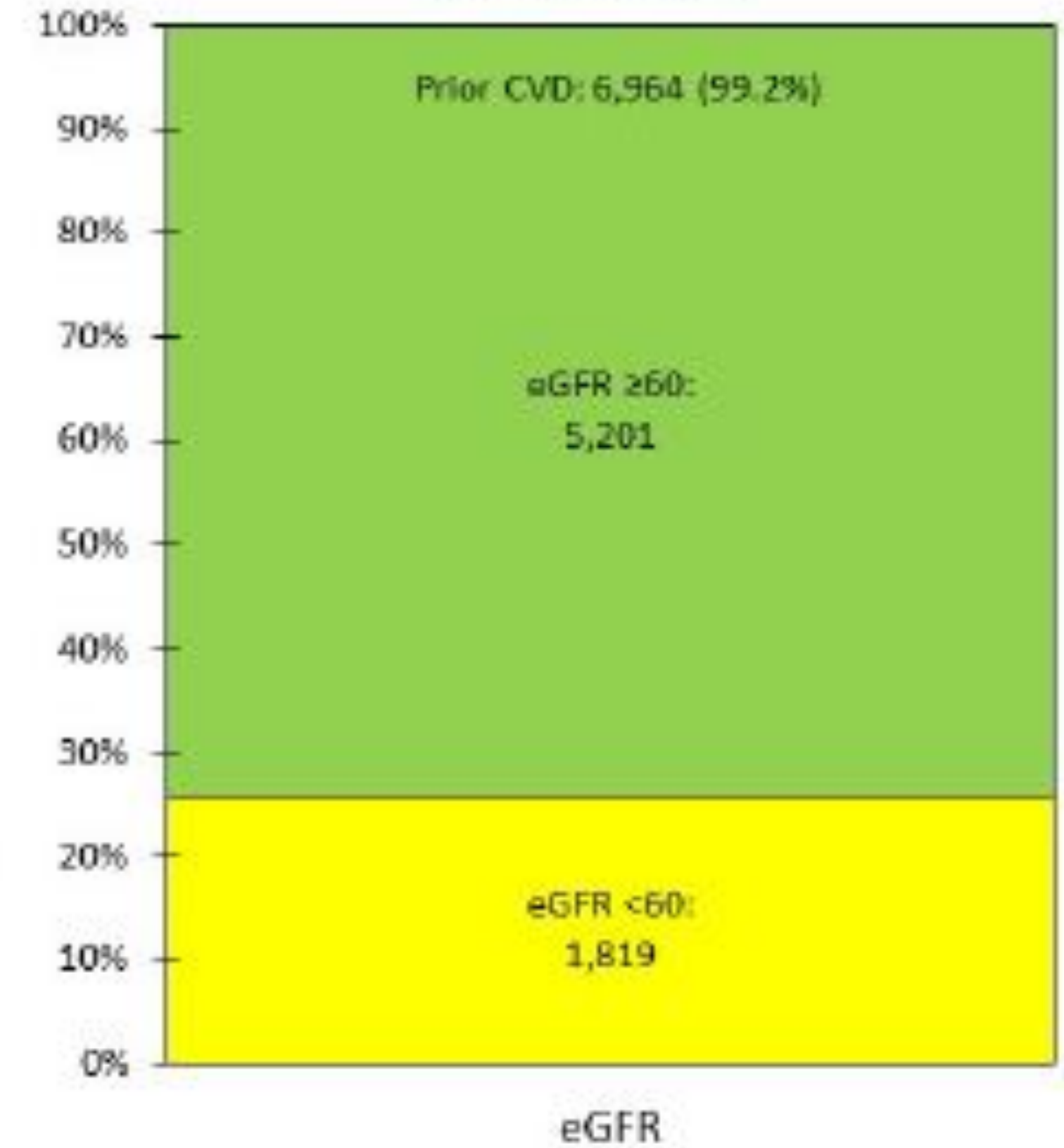
DECLARE-TIMI 58
N=17,160
Mean eGFR=85.2

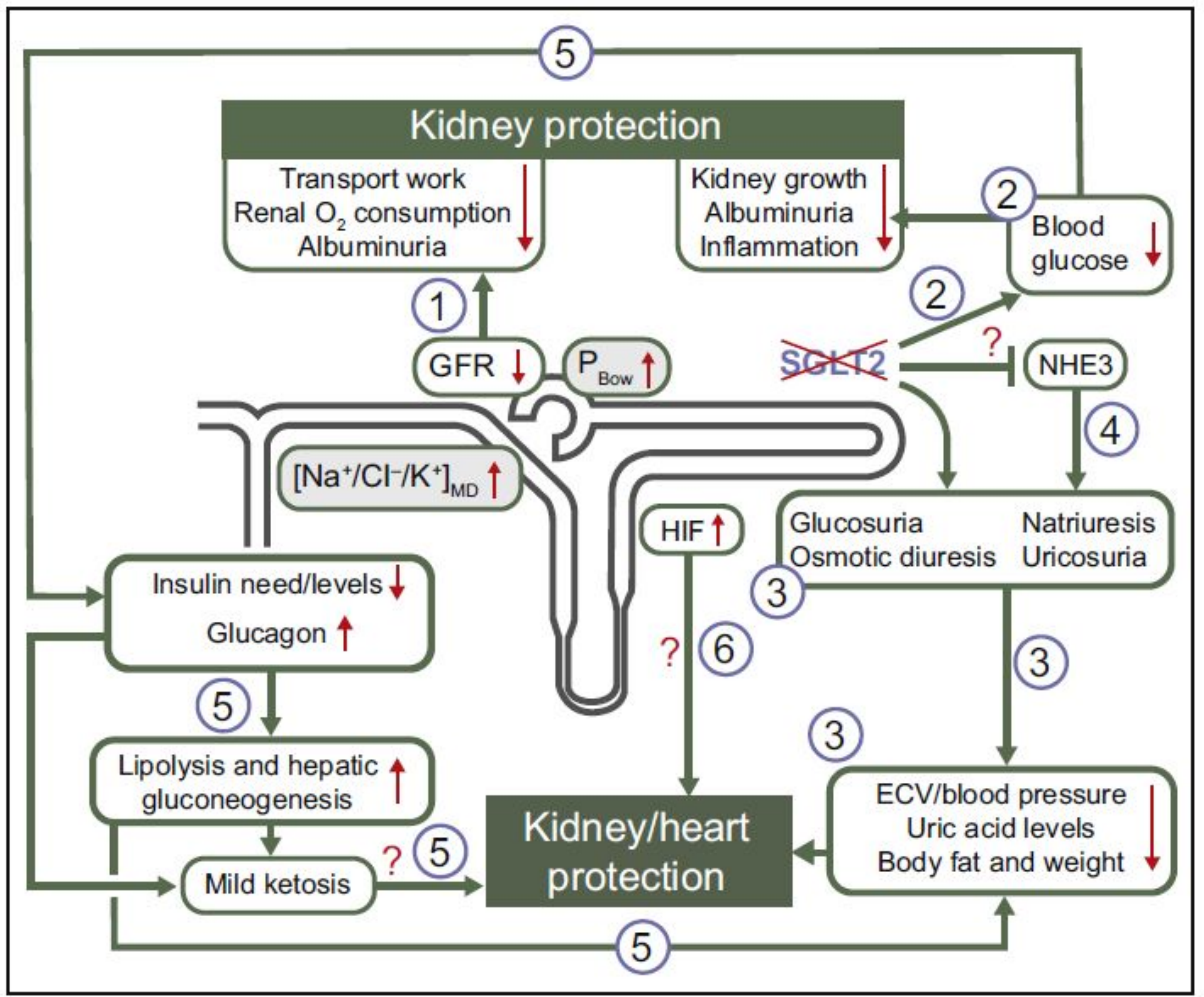


CANVAS
N=10,142
Mean eGFR=76.5



EMPA-REG OUTCOME
N=7020
Mean eGFR=74





EMPA-REG OUTCOME: THE NEPHROLOGIST'S POINT OF VIEW CHRISTOPH WANNER, MD 2017 THE AUTHOR(S). PUBLISHED BY ELSEVIER INC. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE ([HTTP://CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY-NC-ND/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)). (AM J CARDIOL 2017;120[SUPPL]:559E567)

. VAKUNENKOVA.DARYA@YANDEX.RU