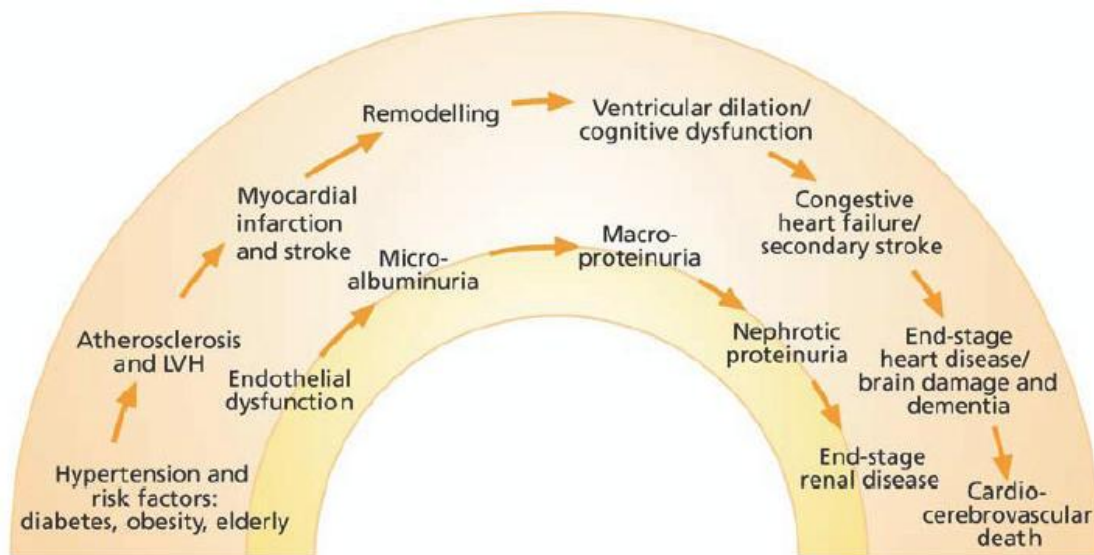
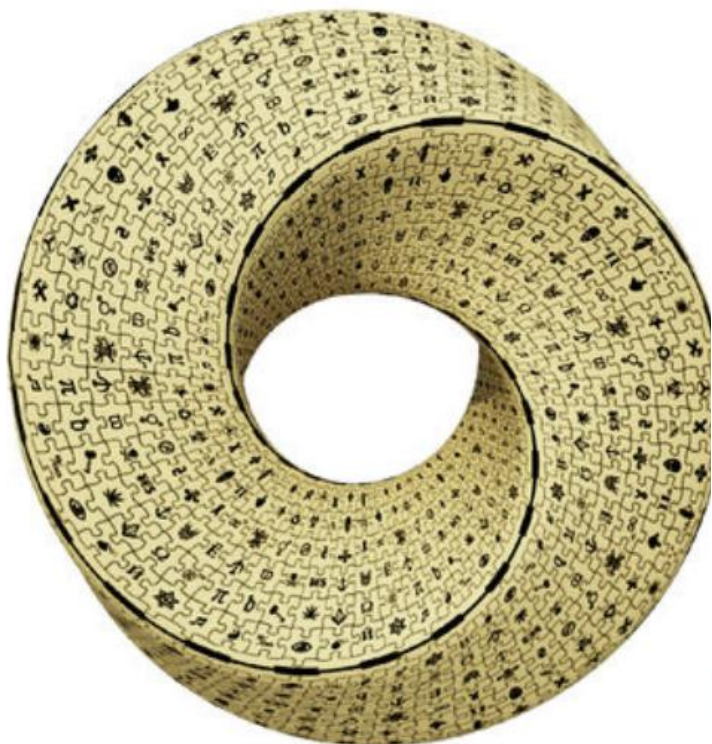
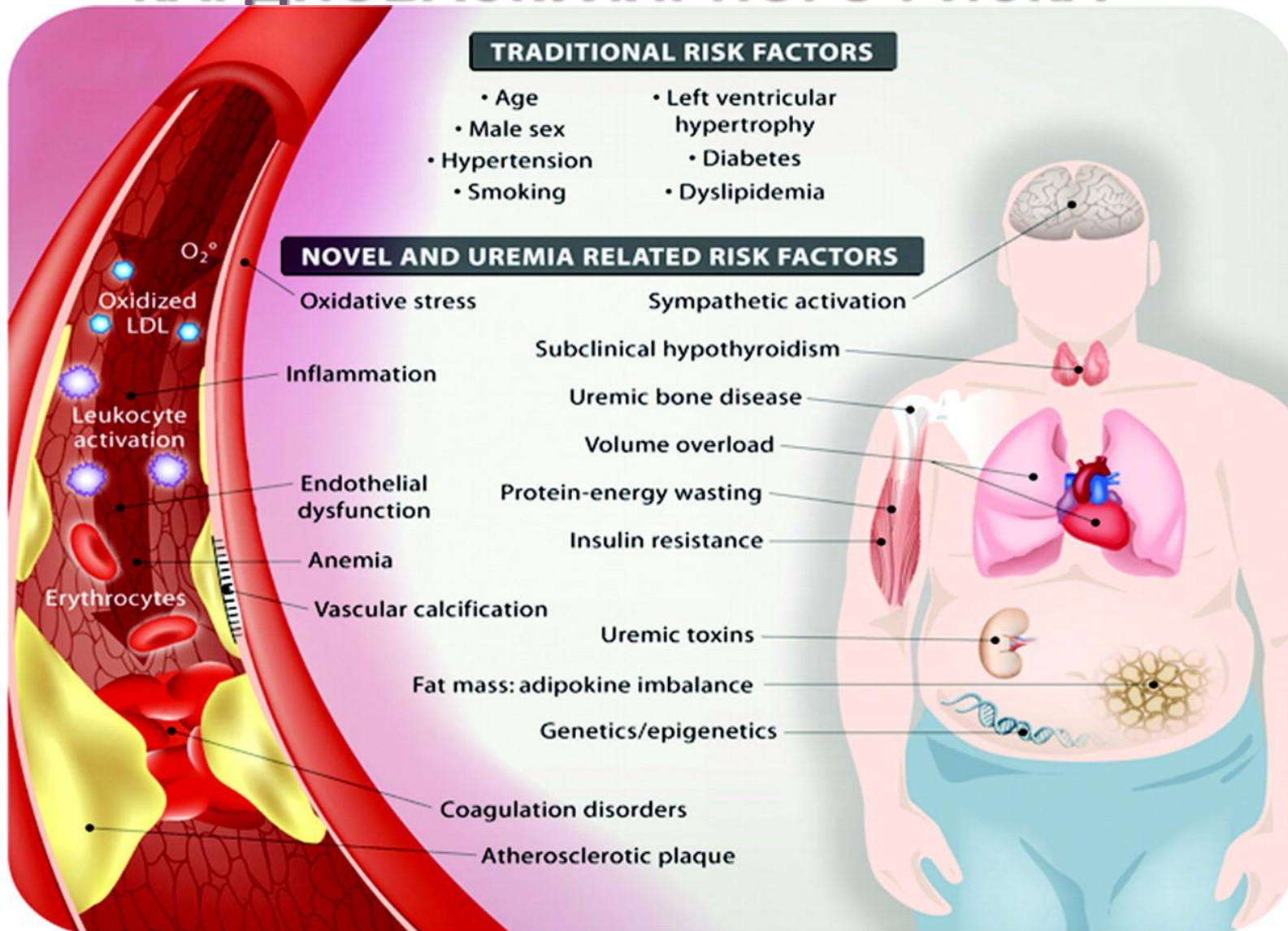


КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПАТОГЕНЕЗ И ПУТИ ВЫХОДА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

Т.В.МОХОРТ



УРЕМИЯ- СПЕЦИФИЧНЫЕ ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА



ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВКЛАД В ПРОГРЕССИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ



КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

КАРДИАЛЬНАЯ
ПАТОЛОГИЯ

ПОЧЕЧНАЯ
ПАТОЛОГИЯ

ОПН И СМЕРТЬ У ПАЦИЕНТА
С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

ИМ И ХСН
АРИТМИИ
СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ПАЦИЕНТА С
ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК

1 ТИП **ОСТРЫЙ КАРДИО**-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

2 ТИП ХРОНИЧЕСКИЙ КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

3 ТИП **ОСТРЫЙ РЕНО**-КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

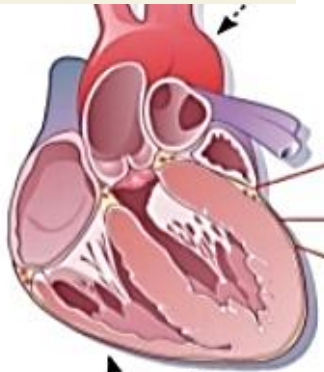
4 ТИП ХРОНИЧЕСКИЙ РЕНО-КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

5 ТИП ВТОРИЧНЫЙ КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

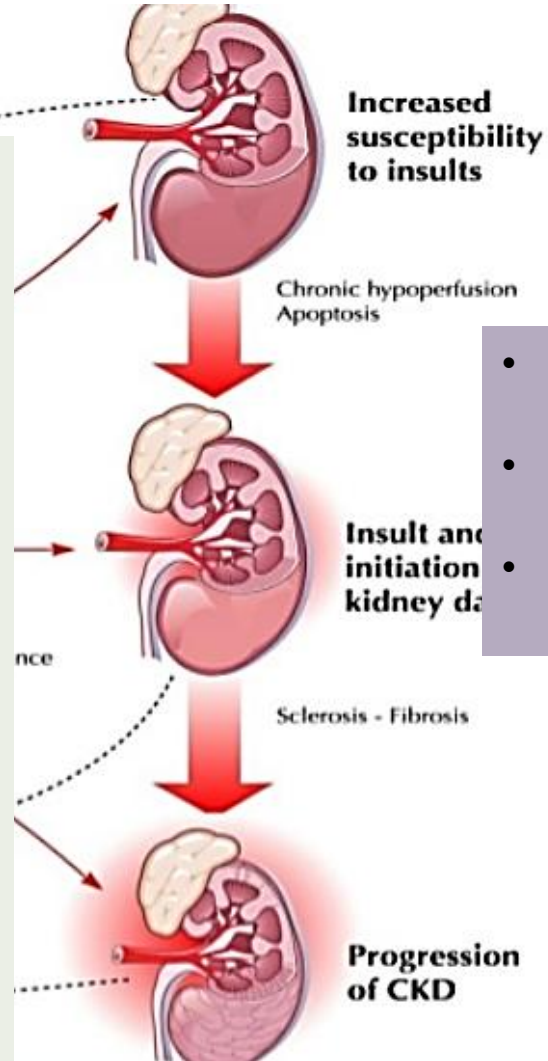
2 ТИП ХРОНИЧЕСКИЙ КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ – ХР. НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ВЕДУЩИЕ К ПОЧЕЧНОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ И/ИЛИ ДИСФУНКЦИИ

- Ремоделирование или дисфункция ЛЖ
- Диастолическая дисфункция
- ХСН
- Кардиомиопатия

Chronic heart disease



- Низкий СВ
- Субклиническое воспаление
- Эндотелиальная дисфункция
- Прогрессирование атеросклероза
- Хроническая гипоперфузия
- Повышение сосудистого сопротивления в почках
- Повышение венозного давления

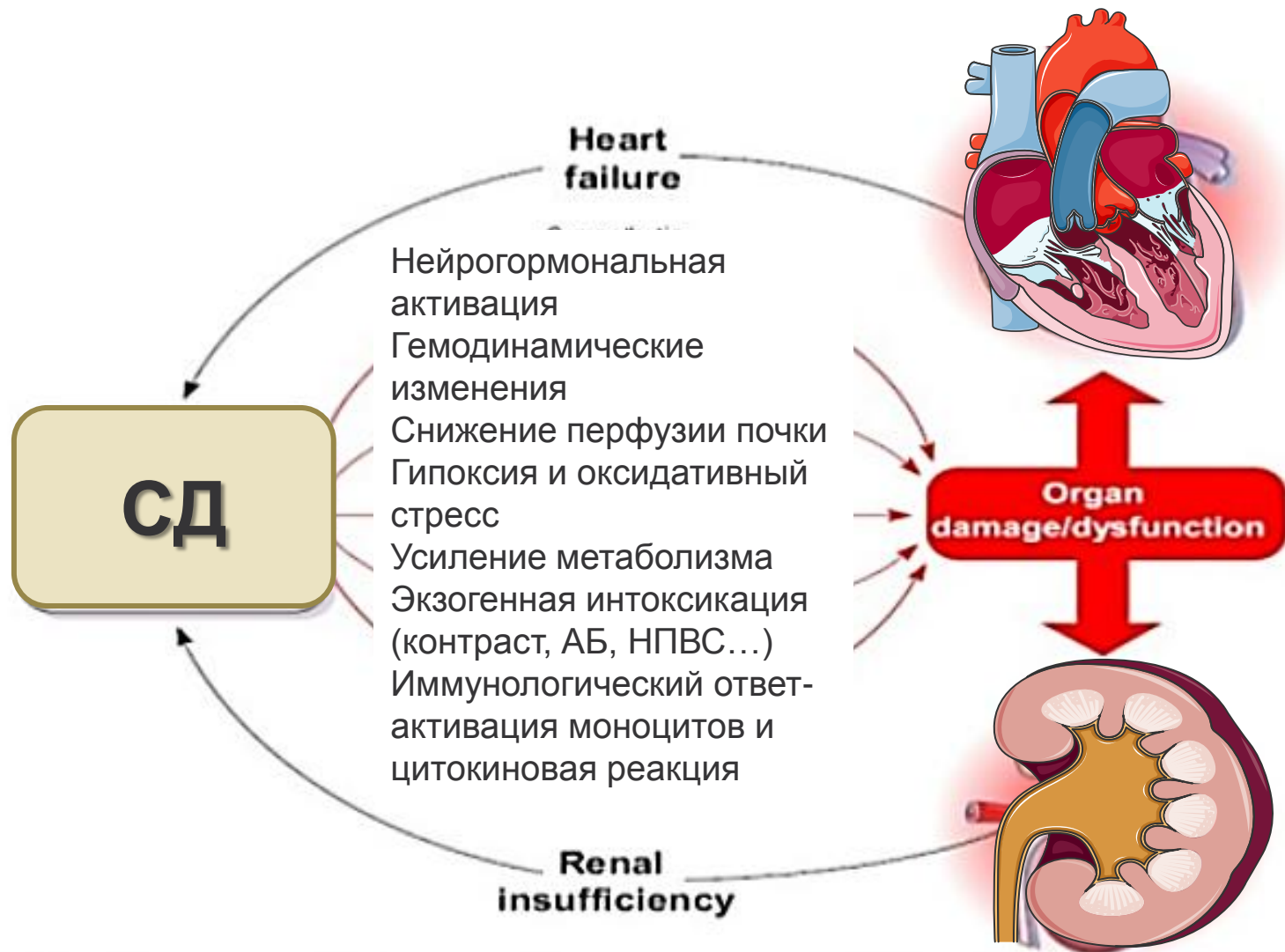


- Хроническая гипоперфузия
- Некроз-апоптоз
- Снижение СКФ

4 ТИП ХРОНИЧЕСКИЙ РЕНО-КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ- ХР. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ВЕДУЩЕЕ К СЕРДЕЧНОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ, ЗАБОЛЕВАНИЮ И/ЛИ ДИСФУНКЦИИ



5 ТИП ВТОРИЧНЫЙ КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ



РАЗВИТИЕ ХСН ПРИ СД 2

Генетика

FTO

PPARG



Сахарный
диабет 2 типа

Ишемическая
болезнь сердца

Диабетическая
кардиомиопатия

Сердечная
недостаточность

Инсулино-
резистентность

Ожирение

Гипертензия

Дислипидемия

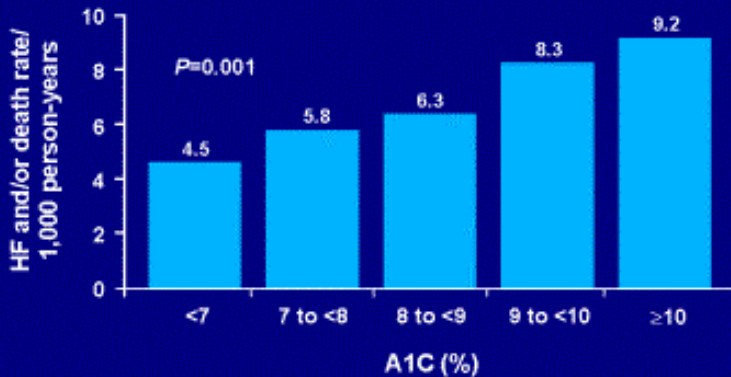
**Метаболический
синдром**

Перегрузка
Повреждение

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – ПРИЧИНА ХСН



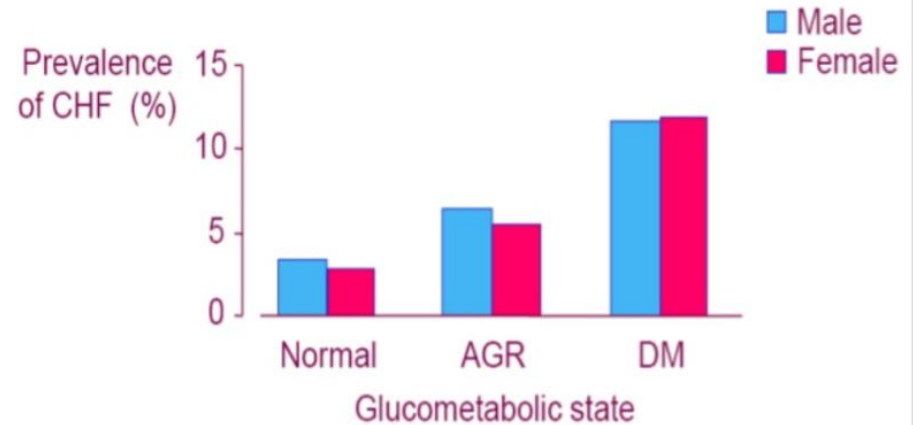
Glycemic Control and Risk of Development of HF in Diabetes



HF=heart failure.

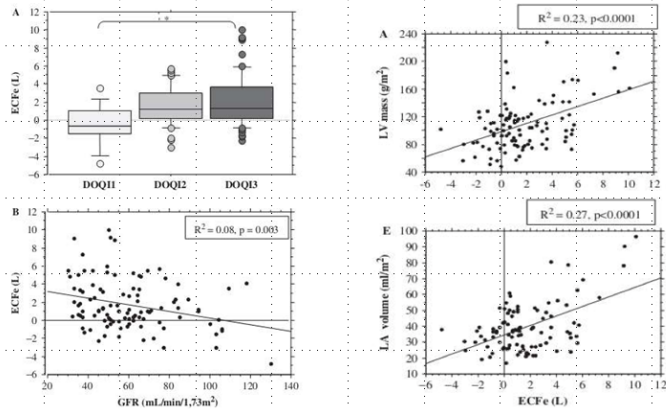
Data from Iribarren C et al. *Circulation*. 2001;103:2668-2673.

Prevalence of heart failure by glucometabolic state



(Thrainsdottir et al. *Diabetes Care* 2005; 28:612)

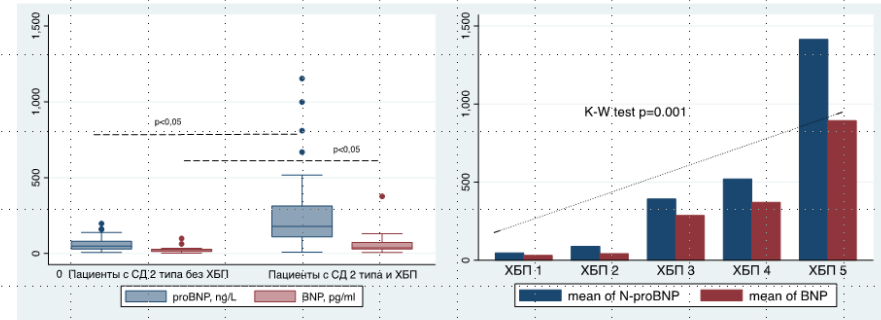
Увеличение внеклеточной жидкости и поражение сердца на ранних стадиях ХБП



Достоверное увеличение объема внеклеточной жидкости регистрируется уже с 3 стадии ХБП и это сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия.

M. Essig et al. NDT, 2013

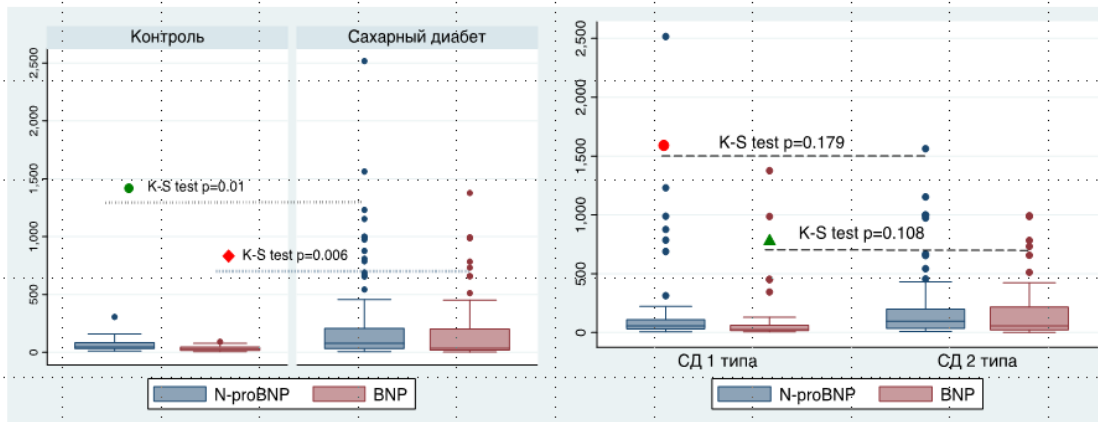
Уровни BNP и N-proBNP у пациентов с СД и ХБП



Показатель	Основная группа, n=314					p
	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	
N-proBNP, нг/л	37,8 [25,9;53,5]	48,6 [31,1;19,6]	222,4 [115,2;521,3]	247,0 [164,4;364,8]	674,4 [499,0;1231,1]	0,001
BNP, пг/мл	13,6 [9,2;21,6]	27,2 [17,3;50,3]	27,7 [20,2;56,6]	38,9 [34,1;83,5]	58,46 [48,5;69,7]	0,001

V. Vasilkova, T. Mokhort [et.] // Atherosclerosis. – 2017. – № 263

Уровни BNP и N-proBNP у пациентов с СД и группы контроля



О.Н. Василькова, Т.В. Мохорт [и др.] // Juvenis Scientia. – 2017. – №5.

Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure

Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart)

James Nolan, MD; Phillip D. Batin, MD; Richard Andrews, MRCP; Steven J. Lindsay, MRCP;

creatinine, and serum sodium were related to progressive heart failure death....serum potassium were related to sudden cardiac death

Other conventional clinical measurements, together with those defined by this measurement are candidates for additional therapy after prescription of an ACE inhibitor. (*Circulation*. 1998;98:1510-1516.)

Key Words: heart rate ■ heart failure ■ mortality



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ- СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ



ГЛЮКОЦЕНТРИЗМ....

**ВЫБОР
РЕНОПРОТЕКТИВНОГО И
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО
АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО
АГЕНТА
В ЛЮБОЙ СТАДИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

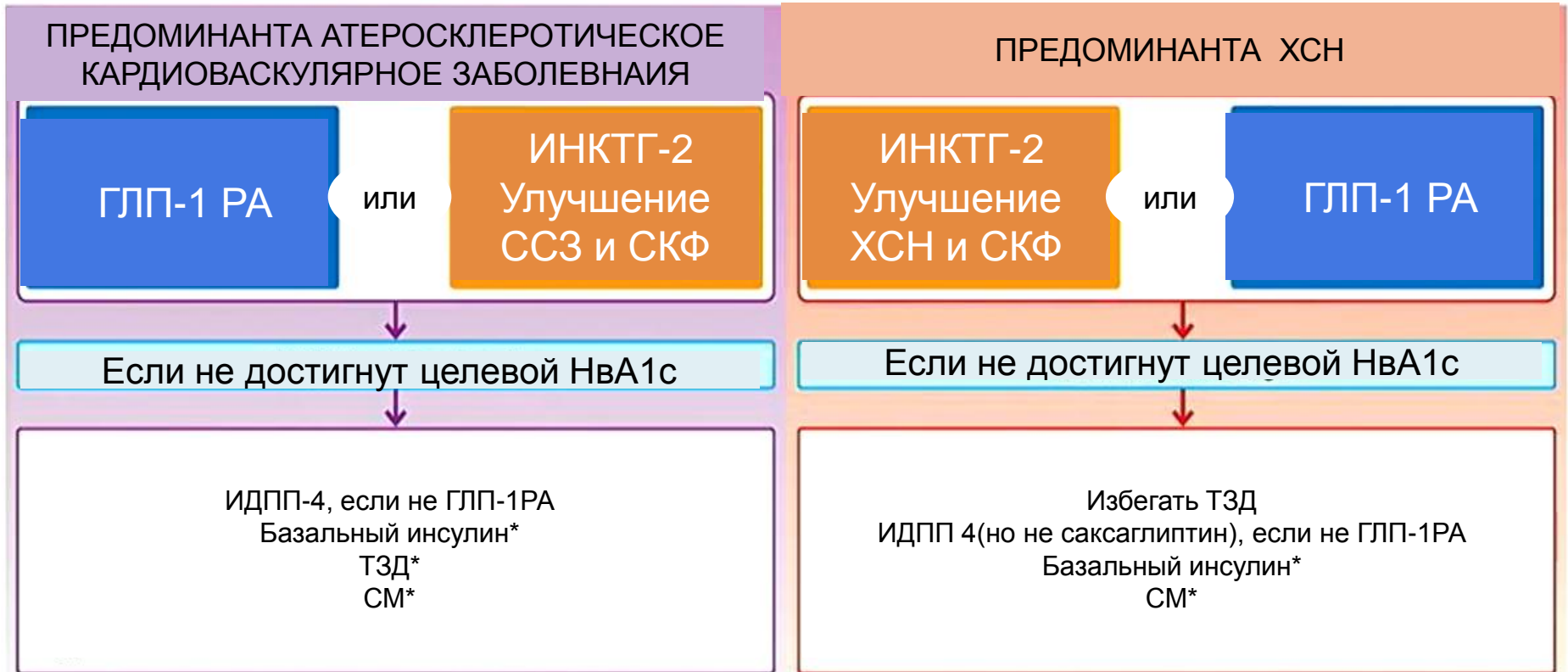
**ПРОФИЛАКТИКА
РАЗВИТИЯ**

**ПРОФИЛАКТИКА
ПРОГРЕССИИ**

СОГЛАШЕНИЕ ADA & EASD 2018

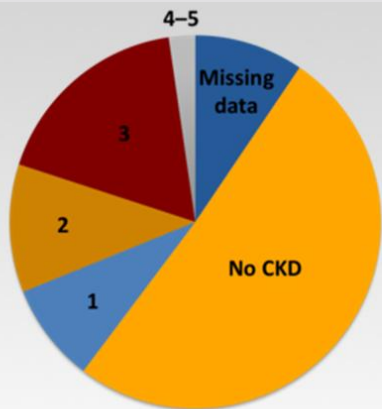
Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: ADA-EASD Consensus Report 2018

ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ

Около 40% пациентов с СД 2 имеют ХБП



CKD Stage	% of T2DM Patients*
Missing data	9.5%
No CKD	50.8%
1	8.6%
2	11.1%
3	17.7%
4-5	2.3%

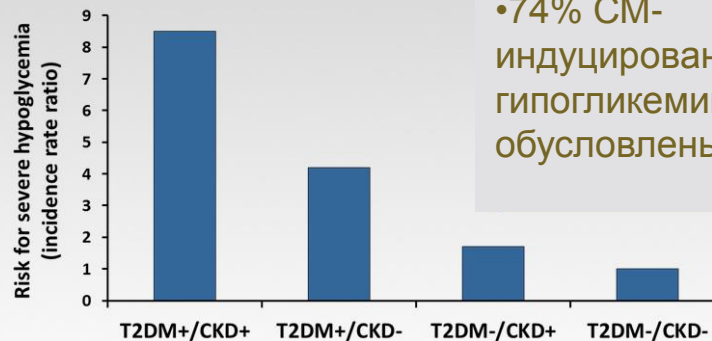
*Based on data from 1462 patients aged ≥ 20 years with T2DM who participated in the Fourth National Health and Nutrition Examination Survey in the years 1999 through 2004

CKD = chronic kidney disease

Adapted from Koro CE, et al. *Clin Ther.* 2009;31(11):2608-2617.

Medscape
EDUCATION

Снижение функции почек повышает риск гипогликемии



•74% СМ-индуцированных гипогликемий обусловлены ХБП

SU = sulfonylurea

- a. Moen MF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1121-1127.
- b. Weir MA, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1888-1894.
- c. Haneda M, Morikawa A. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):338-341.

Medscape
EDUCATION

ГИПОГЛИКЕМИИ...

- ✓ Кардио-васкулярные риски и смертность
- ✓ Деменция и когнитивные нарушения
- ✓ Падения и травмы, дорожные инциденты
- ✓ Контррегуляция постгипогликемическая

Противопоказания, обусловленные ХБП

ИДПП4
ГЛП-1 РА

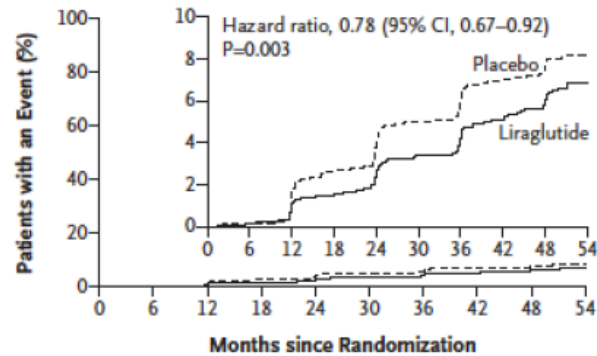
ТЗД

ИНСУЛИН

ИНКГ 2
???

LEADER: влияние лираглутида на почечные исходы

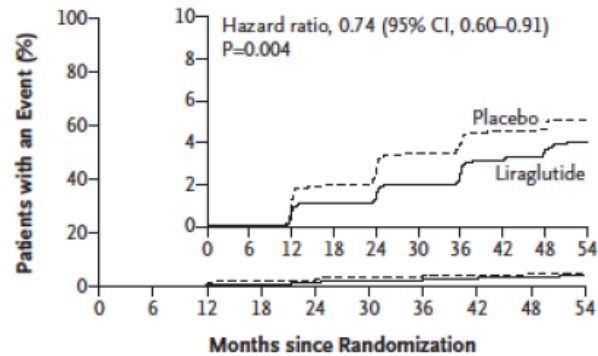
A Composite Renal Outcome



No. at Risk

Placebo	4672	4643	4540	4428	4316	4196	4094	3990	1613	433
Liraglutide	4668	4635	4561	4492	4400	4304	4210	4114	1632	454

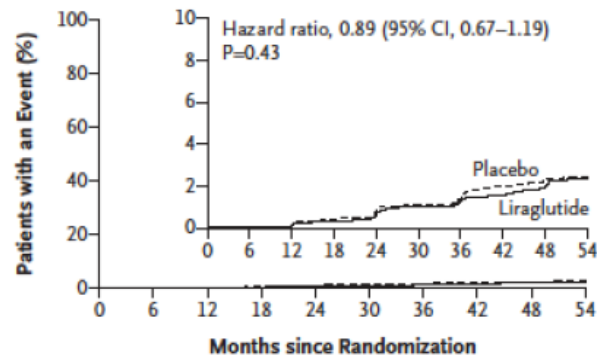
B New Onset of Persistent Macroalbuminuria



No. at Risk

Placebo	4672	4646	4551	4455	4359	4252	4162	4073	1642	442
Liraglutide	4668	4638	4570	4508	4437	4353	4268	4182	1662	461

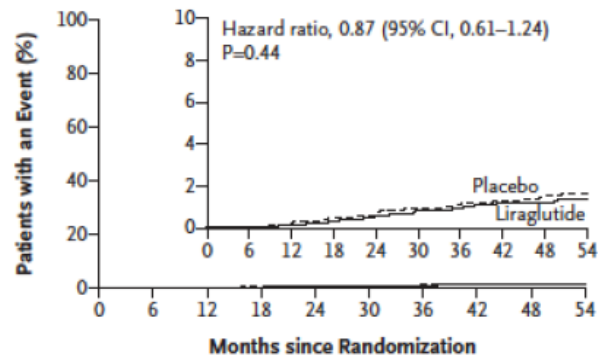
C Persistent Doubling of Serum Creatinine Level



No. at Risk

Placebo	4672	4647	4596	4529	4447	4367	4282	4196	1682	456
Liraglutide	4668	4639	4591	4544	4476	4403	4332	4264	1692	475

D Continuous Renal-Replacement Therapy

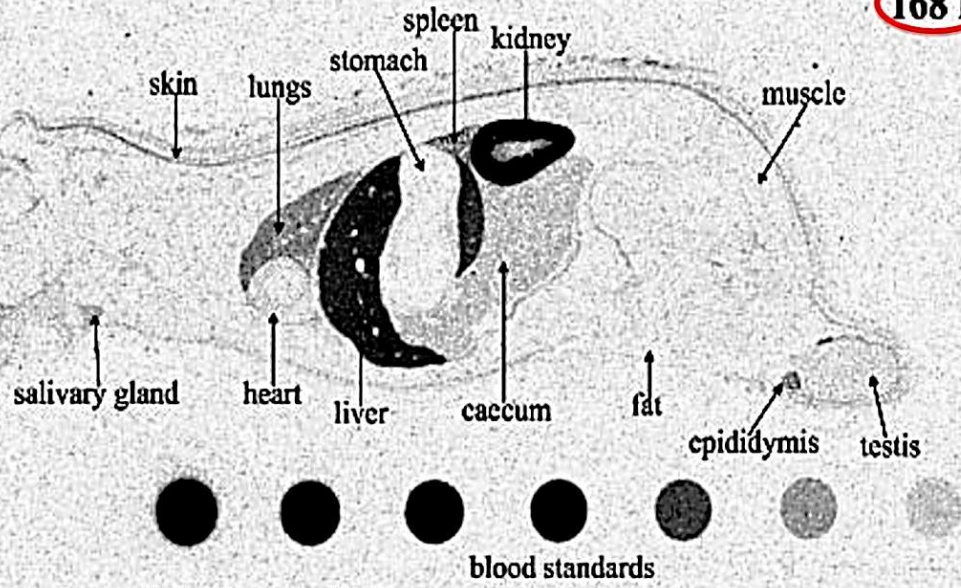


No. at Risk

Placebo	4672	4645	4590	4527	4454	4370	4299	4227	1699	461
Liraglutide	4668	4640	4596	4547	4484	4416	4349	4282	1710	483

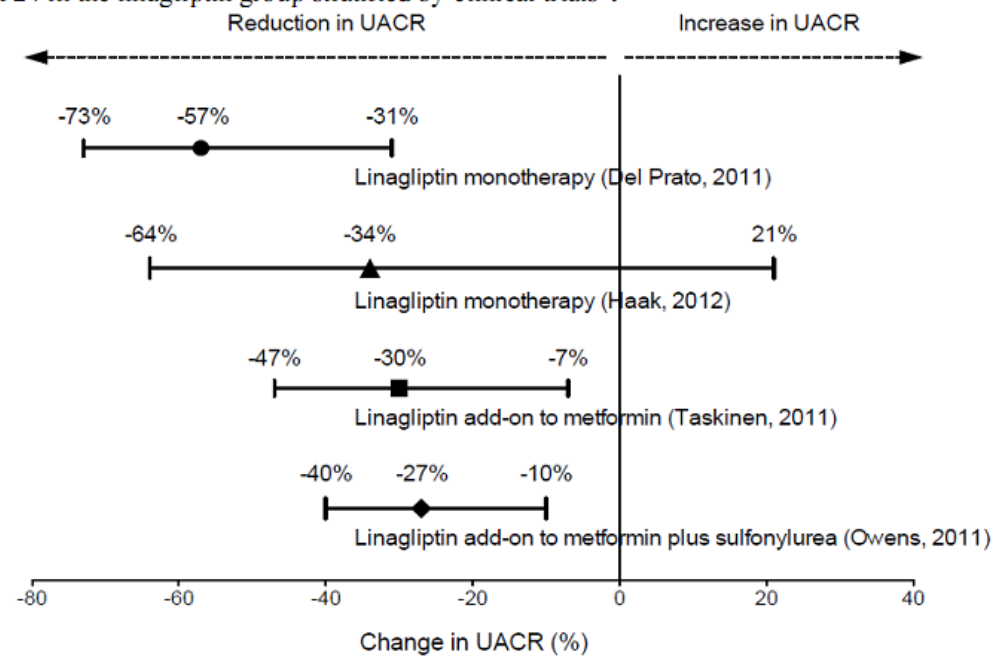
Tissue distribution of a single dose of DPP-4i, linagliptin

168 h

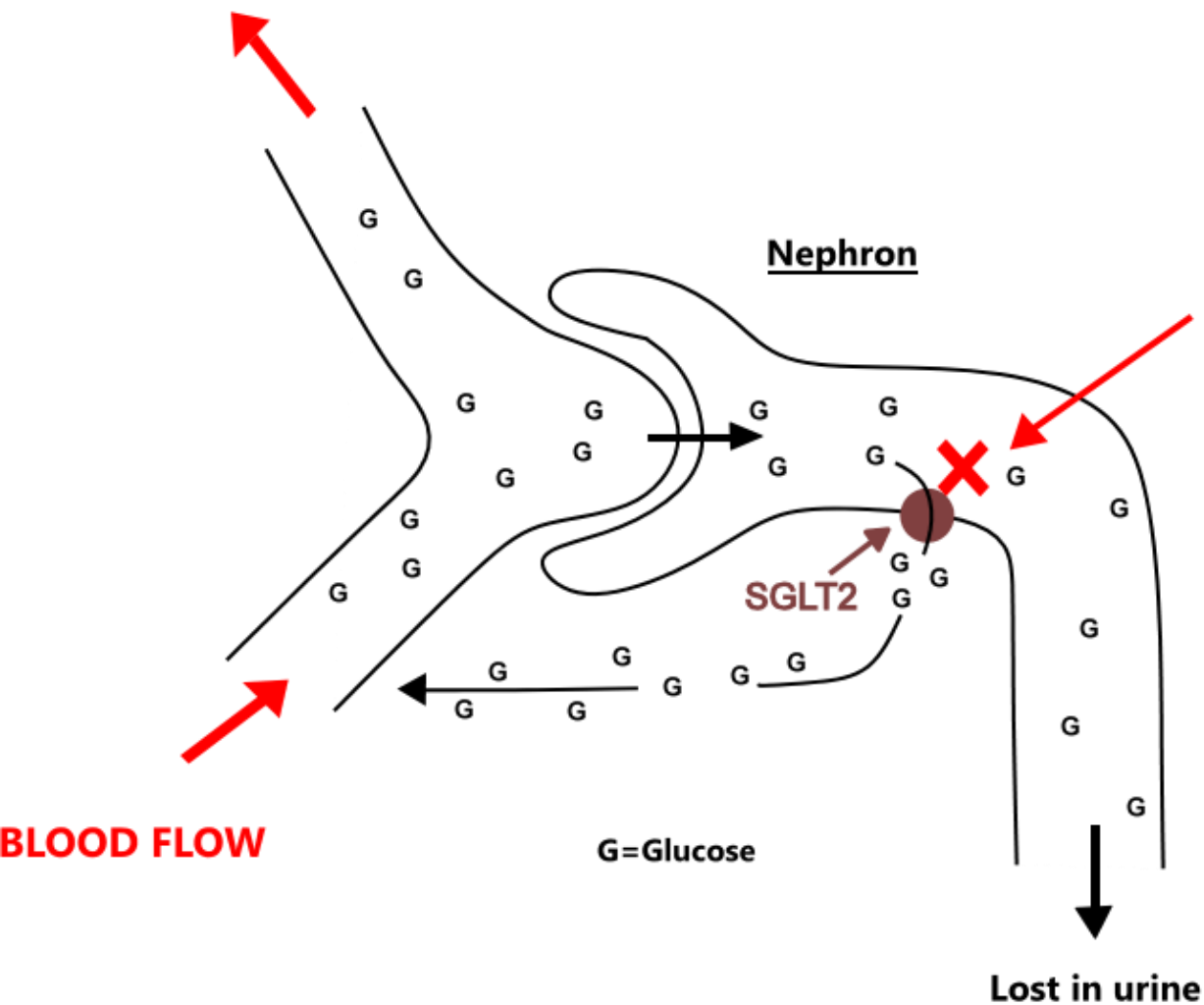


Fuchs et al., Biopharmaceutical & Drug Disposition (2009)

Supplementary Figure 2. Adjusted geometric mean of percentage change in UACR from baseline to week 24 in the linagliptin group stratified by clinical trials*.



АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ - ИНКТГ-2



Canagliflozin (Invokana®)
Dapagliflozin (Farxiga®)
Empagliflozin (Jardiance®)

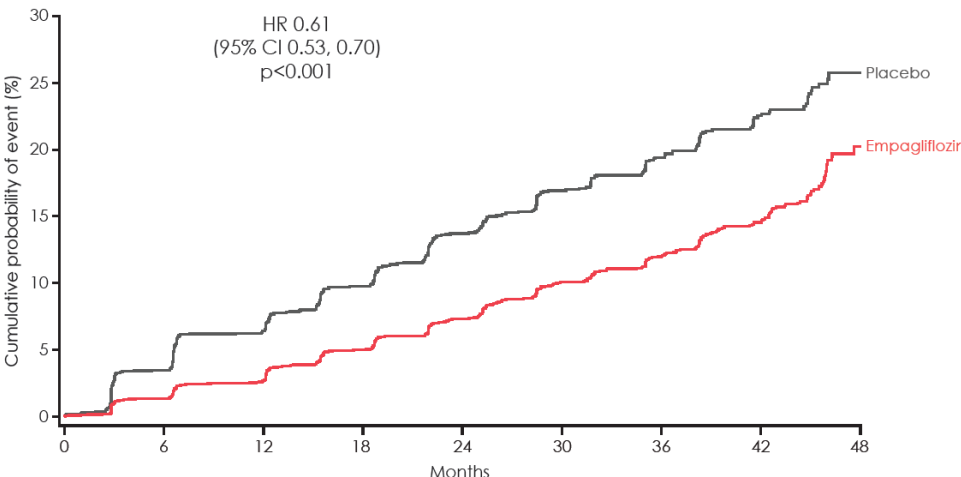
Ингибирование SGLT 2:

Емкость тубулярной
реабсорбции
Снижение на 30-50% (в среднем)

Потеря глюкозы с мочой
≈ 60-80 г/сут
≈ 240-320 кКал/сут

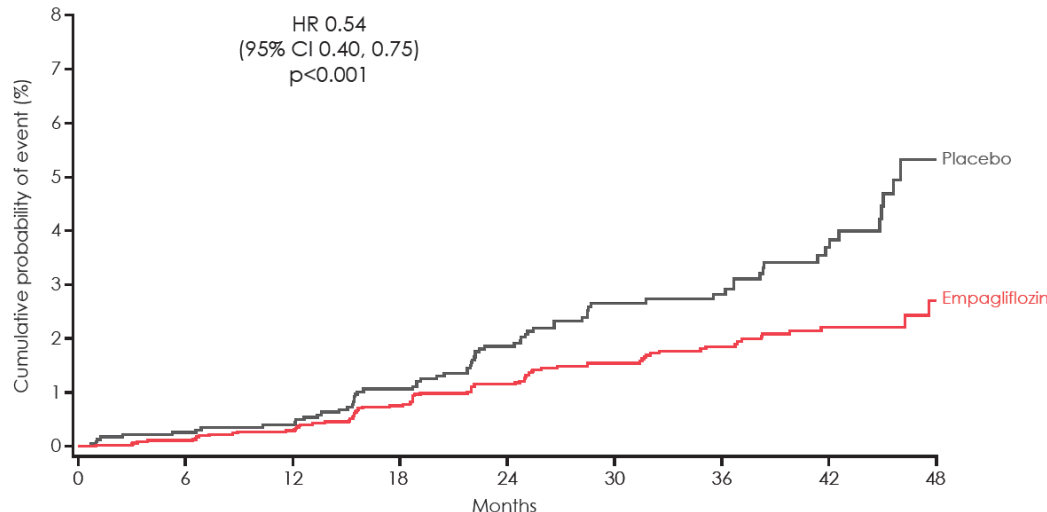
Увеличение диуреза
≈ 375мл
≈ 1.5 мочеиспускания

ЧАСТОТА УХУДШЕНИЯ НЕФРОПАТИИ



УДВОЕНИЕ
СЫВОРОТОЧНОГО
КРЕАТИНИНА, ИНИЦИАЦИЯ
ПЗТ ИЛИ СМЕРТЬ
ВСЛЕДТВИЕ ПОЧЕЧНОЙ
ПАТОЛОГИИ

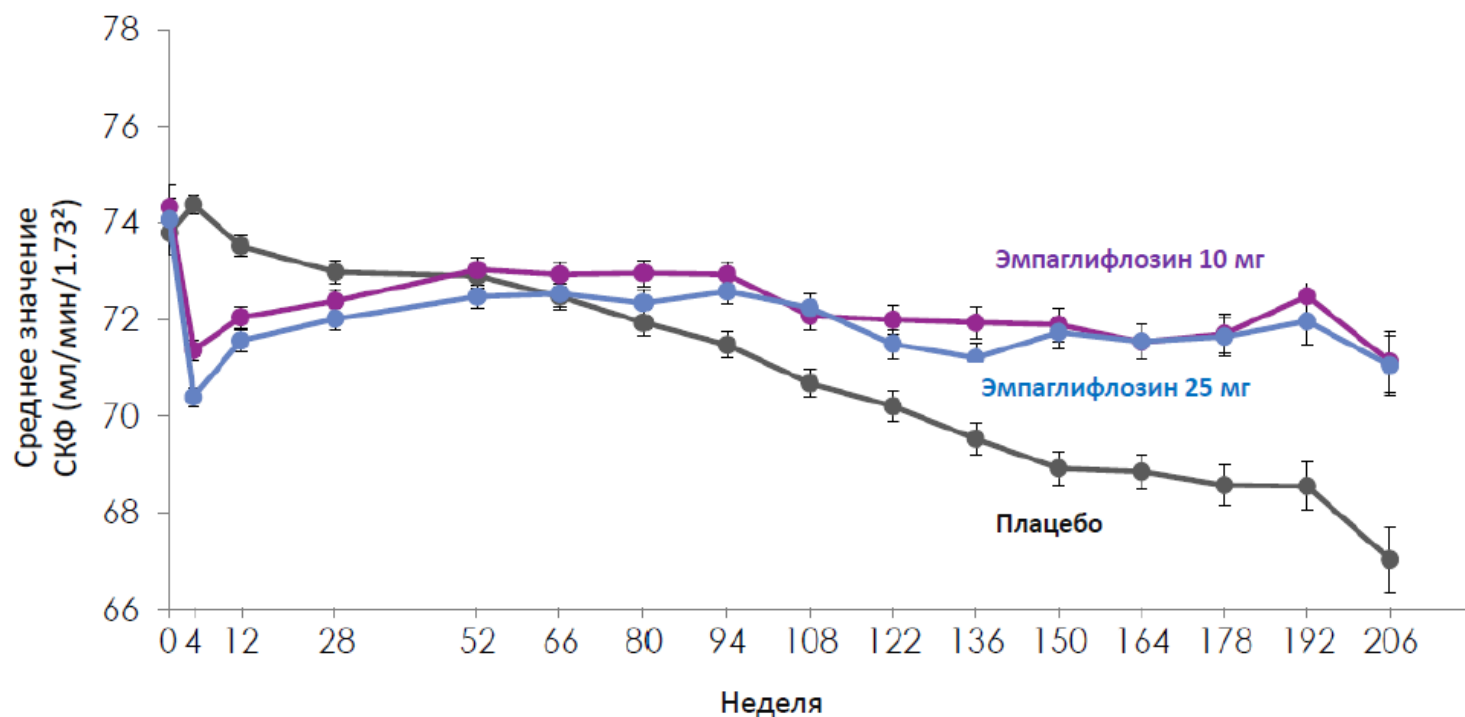
No. of patients	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Empagliflozin	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106
Placebo									



No. of patients	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Empagliflozin	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144
Placebo									

Kaplan-Meier estimate in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.
Hazard ratios are based on Cox regression analyses.
HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Pre-specified analyses.

EGFR (СКД-ЕРІ) ЧЕРЕЗ 192 НЕДЕЛИ

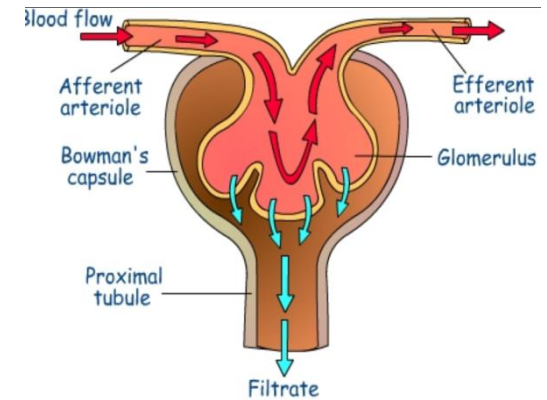
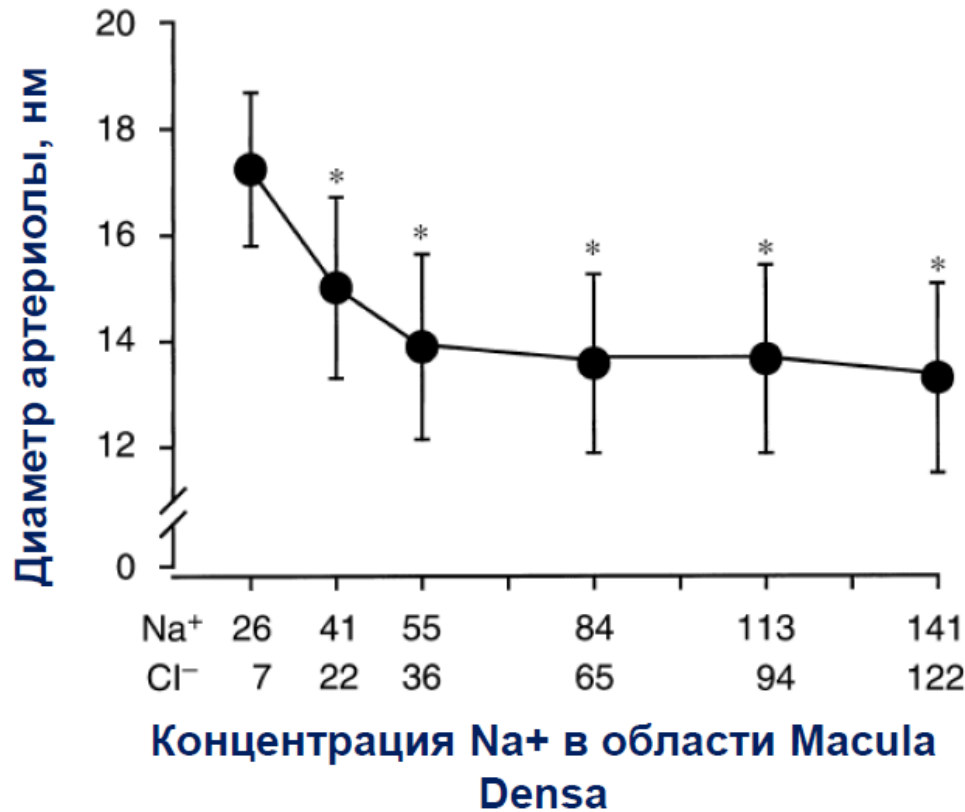


Плацебо	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448	171
Эмпаглифлозин 10 мг	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513	193
Эмпаглифлозин 25 мг	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524	216

СКФ-скорость клубочковой фильтрации



Изменение диаметра приносящей артериолы нефрона в ответ на изменение концентрации Na^+ в области Macula Densa



Подавление NHE1 приводит к улучшению сердечной гипертрофии, повреждения и фиброза

Hypoglycemic drugs for diabetes

GLP-1 agonists }
DPP-4 inhibitors }
SGLT2 inhibitors }

Blood pressure lowering and natriuresis in diabetes

Inhibition of NHE3 in kidney

Inhibition of NHE1 in heart and vasculature

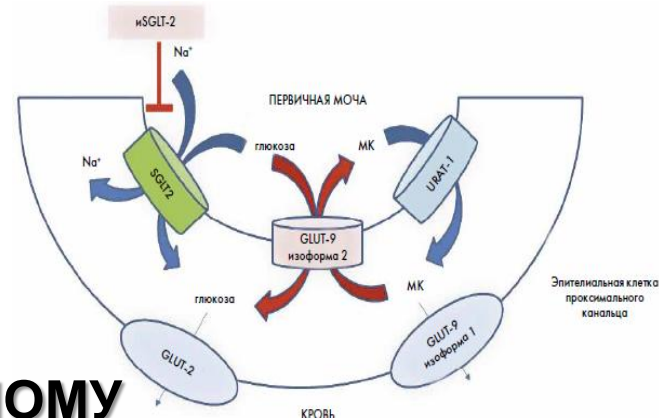
Drugs for heart failure

ACE inhibitors
ANG receptor blockers
MR antagonists
Certain β -blockers
Neprilysin inhibitors

Reduction in the risk of major adverse heart failure outcomes

Подавление NHE3 приводит к ингибированию реабсорбции натрия в проксимальных канальцах (+ снижение АД, натрийурез)

ГИПЕРУРИКЕМИЯ



МОЧЕВАЯ К-ТА СПОСОБСТВУЕТ РЕНАЛЬНОМУ МИКРОСОСУДИСТОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ

Ингибиторы SGLT2 усиливают экскрецию мочевой кислоты и снижают ее концентрацию в плазме крови на 10–15%,

Эффект снижения уровня урикемии обусловлен работой транспортера GLUT9 (изоформа 2), который также располагается в проксимальном канальце и отвечает за перенос из первичной мочи глюкозы с одновременным возвращением обратно в просвет канальца мочевой кислоты

Предположительно на фоне ингибирования SGLT2 глюкозурия приводит к компенсаторно более активной реабсорбции глюкозы транспортером GLUT9, что сопровождается повышением экскреции мочевой кислоты.

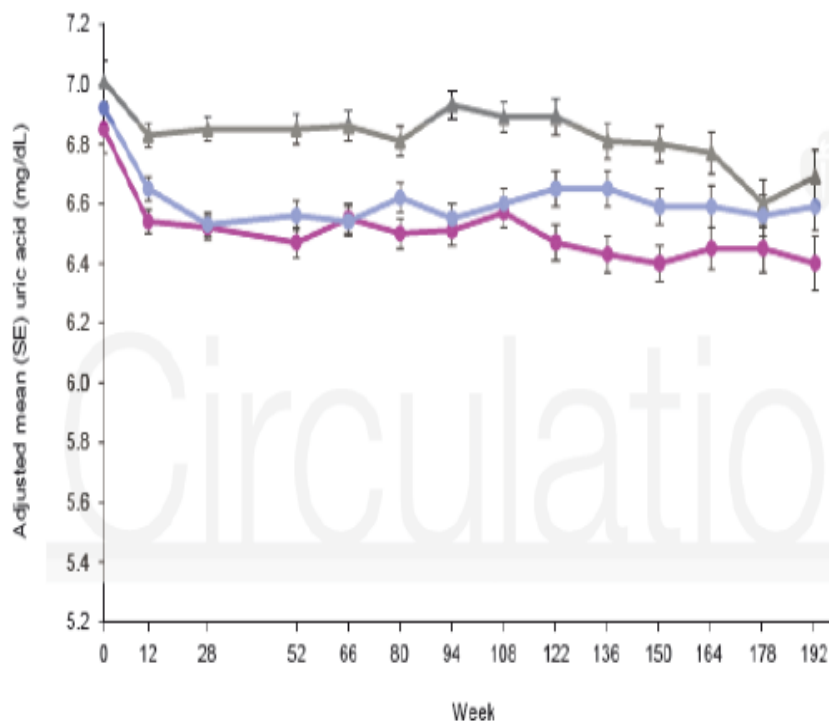
ОСЛАБЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРИ КОМБИНАЦИИ С ИНСУЛИНОМ (-3.8-4,9%)

Empa-Reg Outcome:

Динамика уровня **мочевой кислоты** в крови

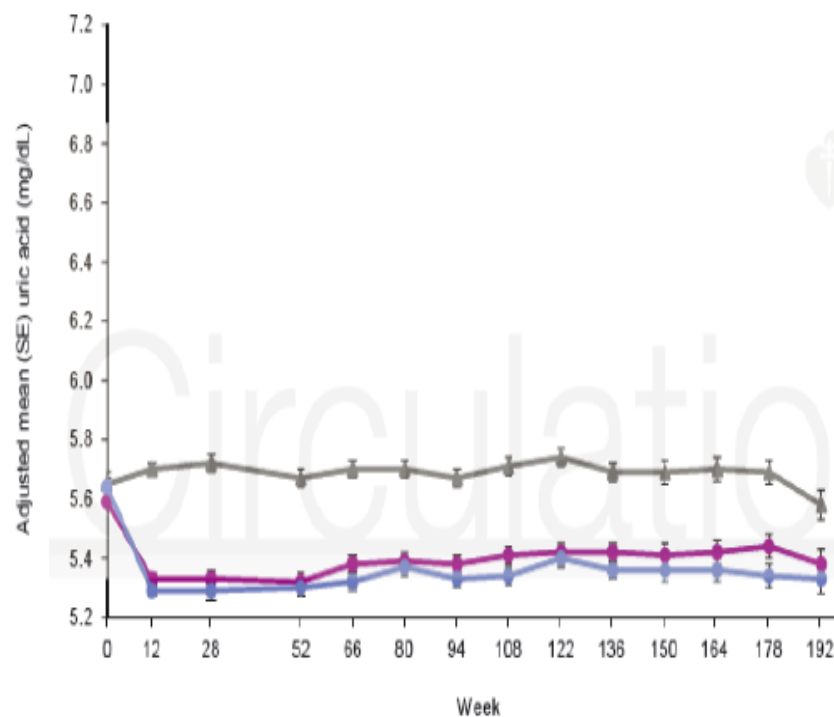
РСКФ <60 мл/мин/1,73 м²

Placebo Empagliflozin 10 mg Empagliflozin 25 mg



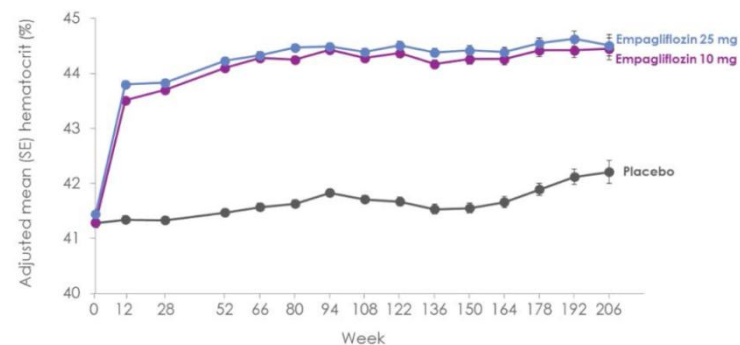
РСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²

Placebo Empagliflozin 10 mg Empagliflozin 25 mg



ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИИ ХБП – АНЕМИЯ....

EMPA-REG Outcome: Динамика уровня Hct

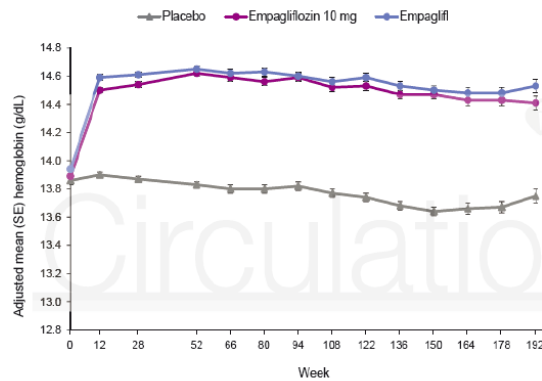
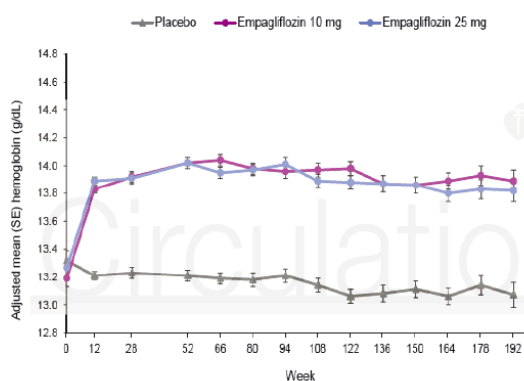


Placebo	2288	2241	2170	2082	2023	1961	1928	1738	1440	1236	1094	955	716	442	168
Empagliflozin 10 mg	2288	2236	2187	2112	2077	2042	2020	1799	1508	1290	1142	994	762	498	185
Empagliflozin 25 mg	2289	2244	2183	2122	2066	2029	2008	1837	1519	1301	1178	1033	810	513	211

Уровень гемоглобина крови

РСКФ <60 мл/мин/1,73 м²

РСКФ ≥60 мл/мин/1,73



Zinman B, 2015, NEJM

Placebo	596	591	559	529	516	483	477	454	383	312	295	252	182	114
mpagliflozin 10 mg	589	583	562	537	520	502	499	457	390	326	292	248	196	123
mpagliflozin 25 mg	594	582	564	544	526	516	512	453	390	330	304	264	206	134
Placebo	1897	1671	1837	1579	1536	1509	1481	1324	1101	941	832	717	548	332
mpagliflozin 10 mg	1707	1680	1655	1605	1581	1550	1548	1388	1143	987	875	760	583	368
mpagliflozin 25 mg	1701	1687	1648	1606	1577	1546	1522	1496	1154	1000	895	784	618	386

«Хорошо принять
лекарства от
судьбы и
государства»

