

თირკმლის ქრონიკული დაავადების პროგრესირების მართვის გზები

ნონა ბაბუციძე
M.D.

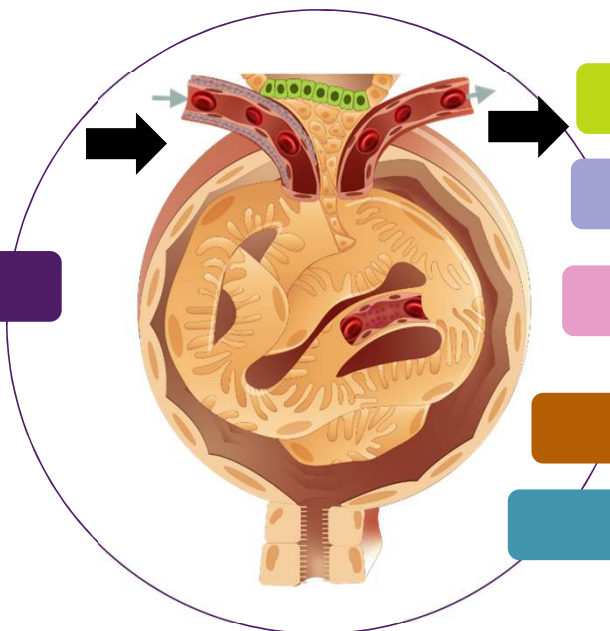


დაავადების პროგრესირების წამყვანი ნიშანია გლომერული ჰიპერფილტრაცია, როგორც დიაბეტური ისე არადიაბეტური ნეფროპათიისას----

დიაბეტური (DKD)

არადიაბეტური (NDKD)

დიაბეტური ნეფროპათია¹



თირკმლის პოლიკისტოზი

ჰიპერტენზიული ნეფროსკლეროზი

სიმსუქნე

შარდის სინდრომი¹

გლომერულოსკლეროზი³

STRATEGIES FOR INTERRUPTING PROGRESSIVE RENAL DISEASE

The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology

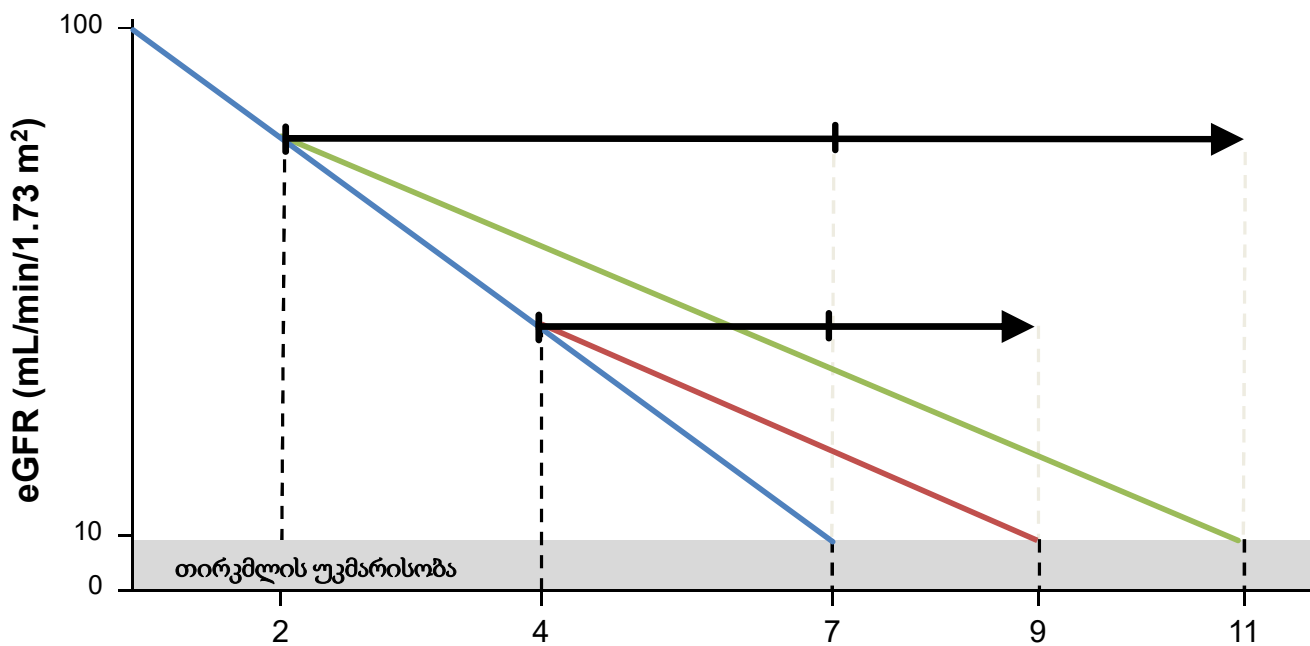
BARRY M. BRENNER, ELIZABETH V. LAWLER, and HARALD S. MACKENZIE

მყარი გორგლოვანი ჰიპერფილტრაცია იწვევს
გორგლების დაზიანებას...

.....შესაბამისად ჰიპერფილტრაციის შემამცირებელი
თერაპია რენოპროტექციული იქნება

ადრეული დიაგნოსტიკა და დროული მკურნალობა ანულებს დაავადების პროგრესს და აუმჯობესებს თირკმლის ფუნქციას, შესაბამისად აუმჯობესებს გამოსავალს.¹

ჩარვეის გარეშე, დაგვიანებული ჩარვეის და ადრეული ჩარვეის ეფექტი eGFR შემცირებაზე^{1,2}

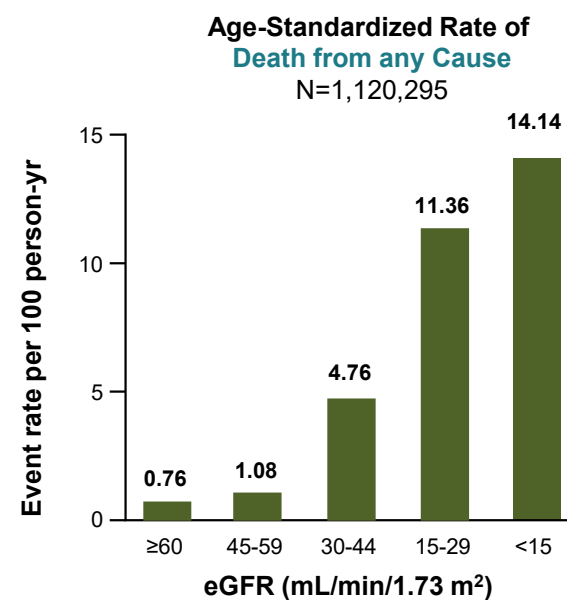
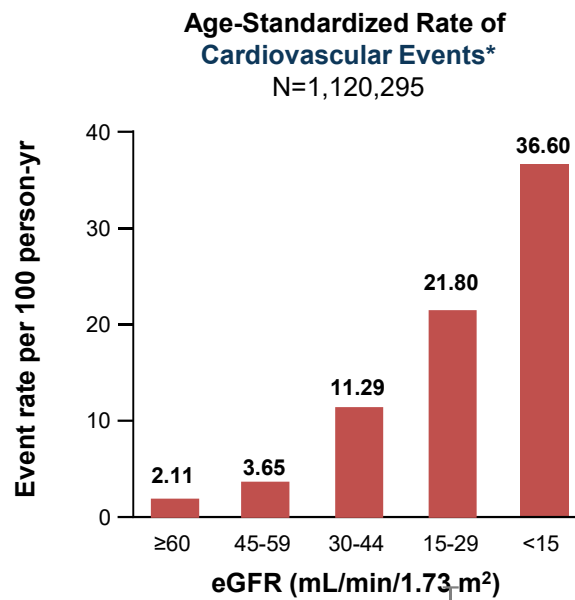
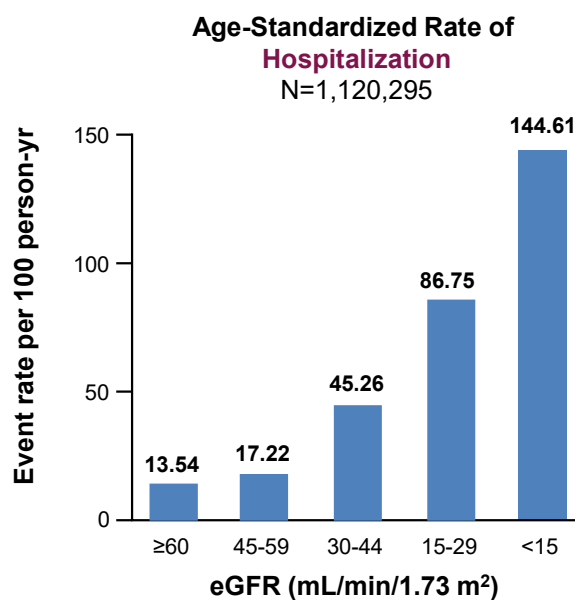


- ჩარვეის გარეშე
- გვიანი ჩარვეა
- დროული ჩარვეა

ადრეულ ჩარვეას შეუძლია გადაავადოს თირკმლის უკმარისობა 4 წლით, ...მაშინ როდესაც გვიანი ინტერვენციისას მხოლოდ ორი წლით გადავადდება თირკმლის უკმარისობის პროგრესირება, შედარებით ჩარვეის გარეშე მიდგომასთან

დრო (წლები)

თქედ-ს პროგრესირებასთან ერთად მატულობს ჰოსპიტალიზაციის და სიკვდილობის რისკი



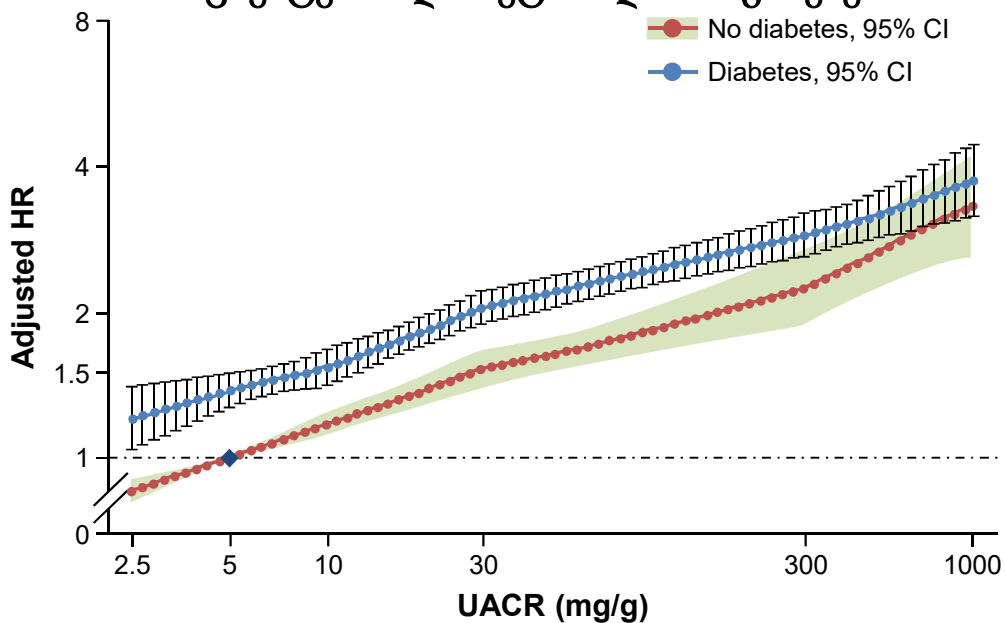
*Cardiovascular event was defined as hospitalization for coronary heart disease, heart failure, ischemic stroke, and peripheral arterial disease.

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

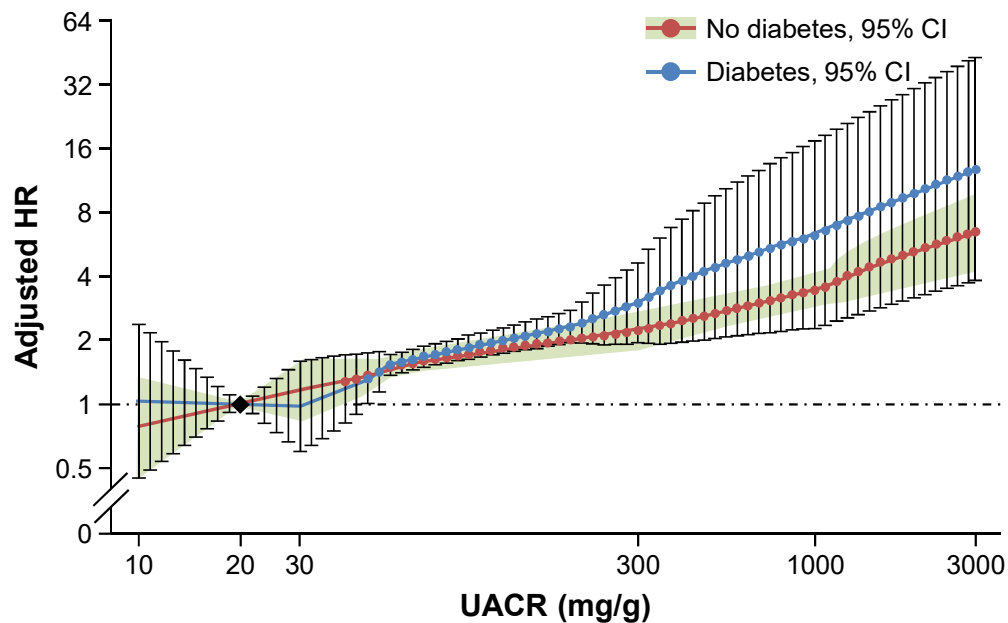
Go A, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.

ასევე ალბუმინურიის შეთხვევაში

ყველა სახის სიკვდილობის რისკი **UACR**-ის მიხედვით პაციენტებში დიაბეტით და მის გარეშე^{a-c}



თირკმლის უკმარისობის რისკი თქვდ, სტრატეფიცირებული **UACR** და დიაბეტის სტატუსის მიხედვით^{b-e}

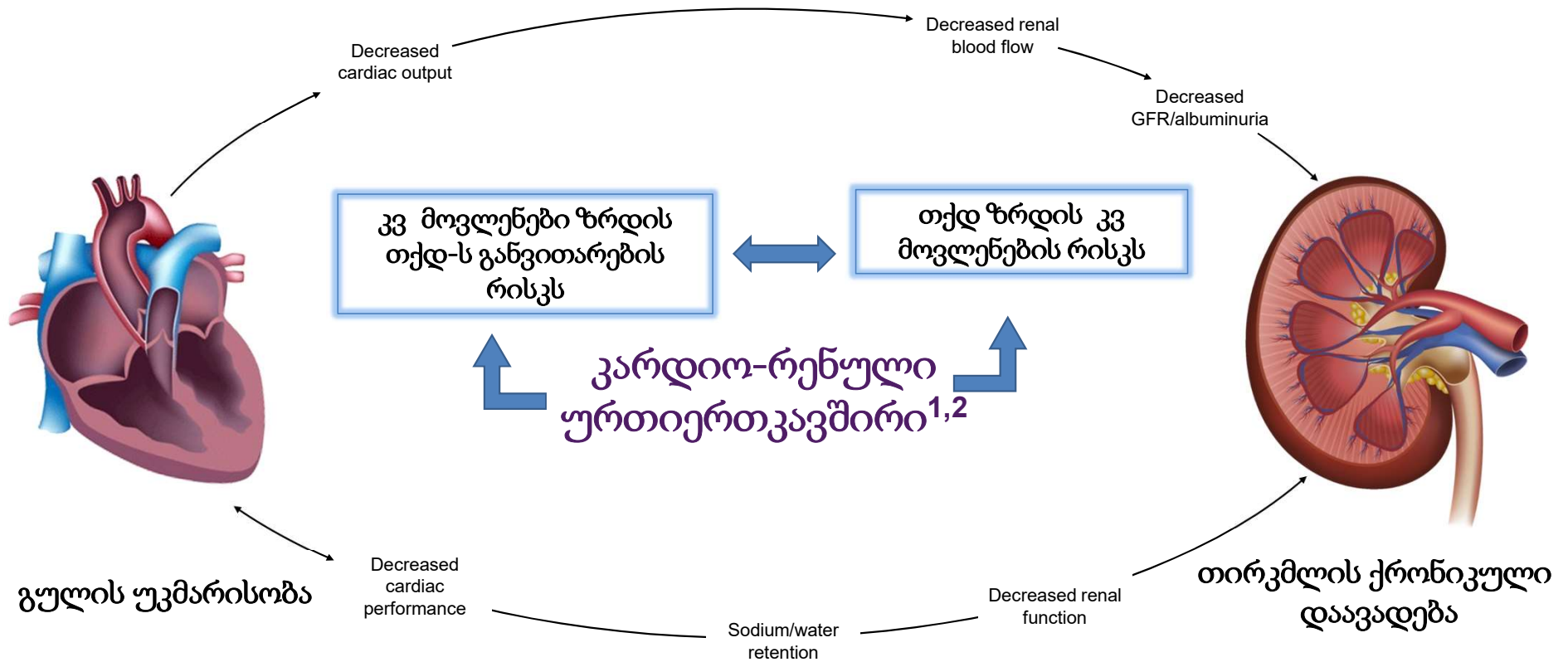


^aReference point (diamond) is UACR of 5 mg/g in the no diabetes group, for both individuals with and without hypertension, to show the main effect of diabetes on risk; ^bHRs were adjusted for age, sex, race, smoking, history of CVD, serum total cholesterol concentration, BMI, and eGFR; ^cBlue and purple circles denote $P < 0.05$ as compared with the reference (diamond); ^dCKD defined as eGFR of < 60 mL/min/1.73 m²; ^eReference point (diamond) is UACR of 20 mg/g.

BMI = body mass index; CI = confidence interval; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; UACR = urine albumin:creatinine ratio.

Fox CS et al. *Lancet*. 2012;380:1662-1673.

ვინაიდან არსებობს მჭიდრო და სპეციფიური ურთიერთკავშირი გულ-თირკმლის ფიზიოლოგიას შორის



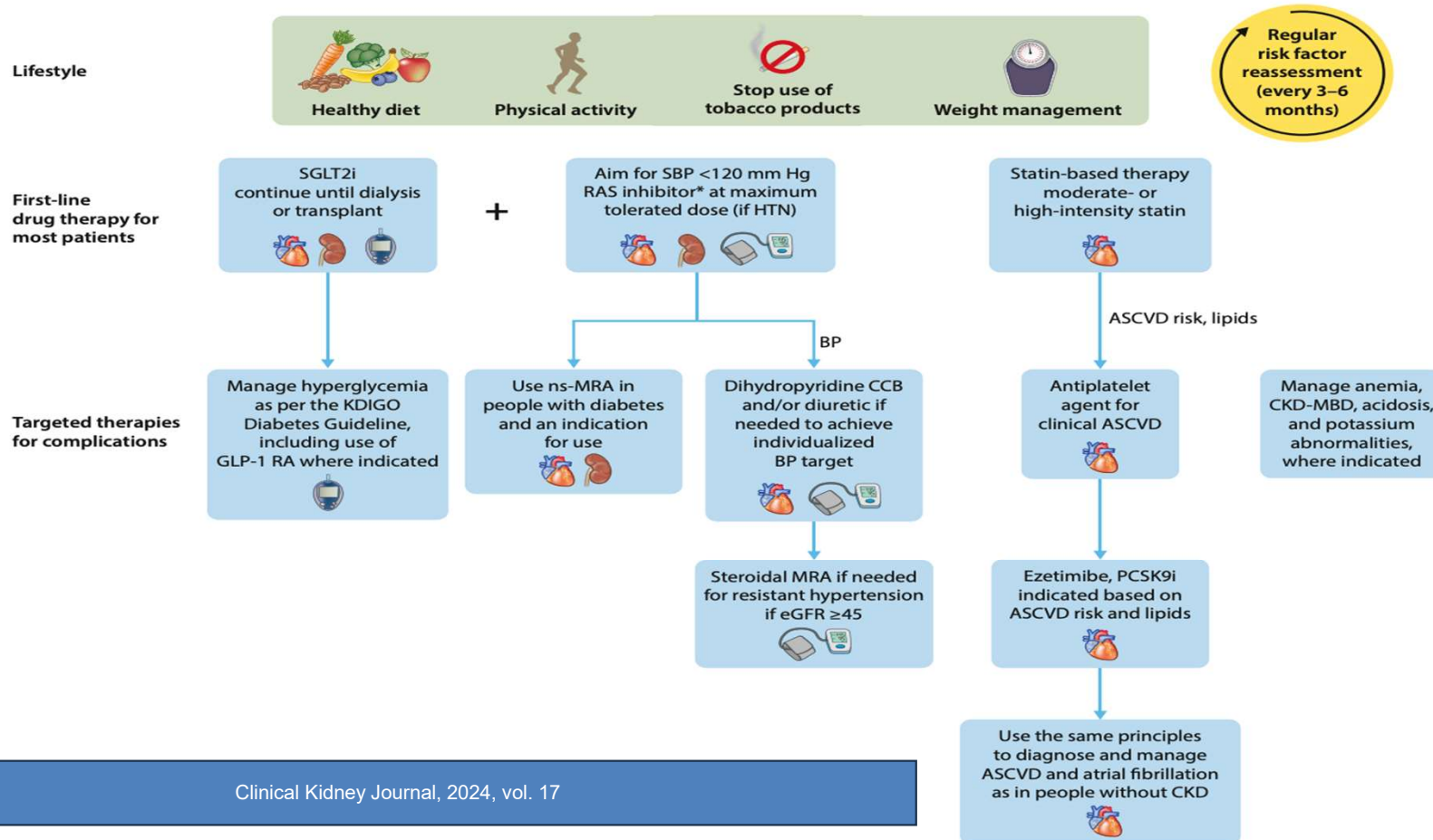
CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; GFR, glomerular filtration rate; HF, heart failure
 1. Damman K, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853–871; 2. Metra M, et al. *Eur Heart J* 2012;33:2135–2143

პროგრესირების გადავდების გზები

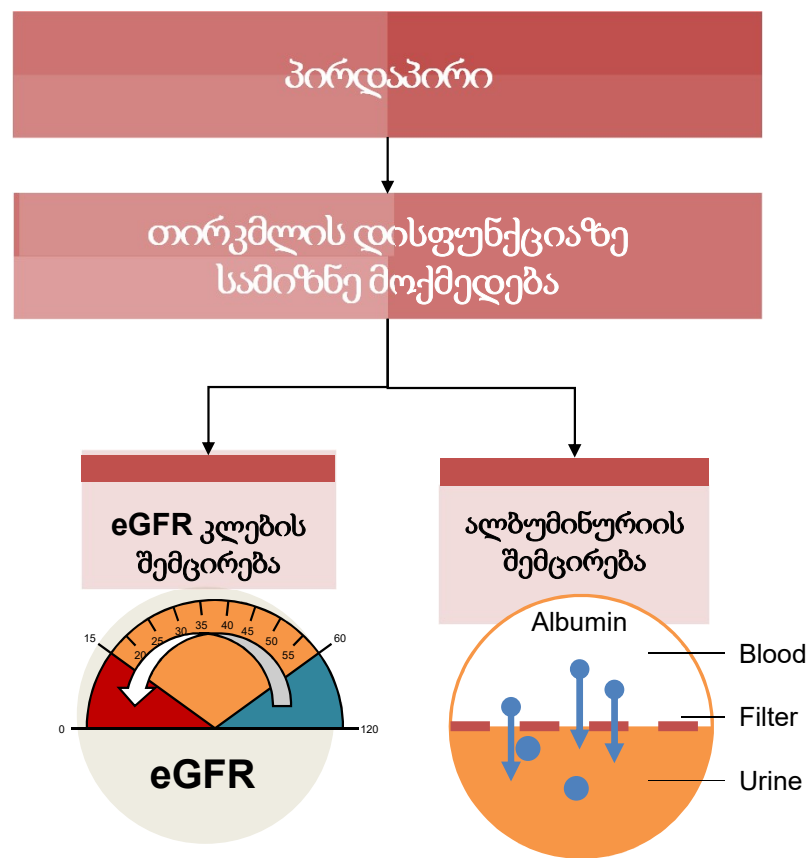
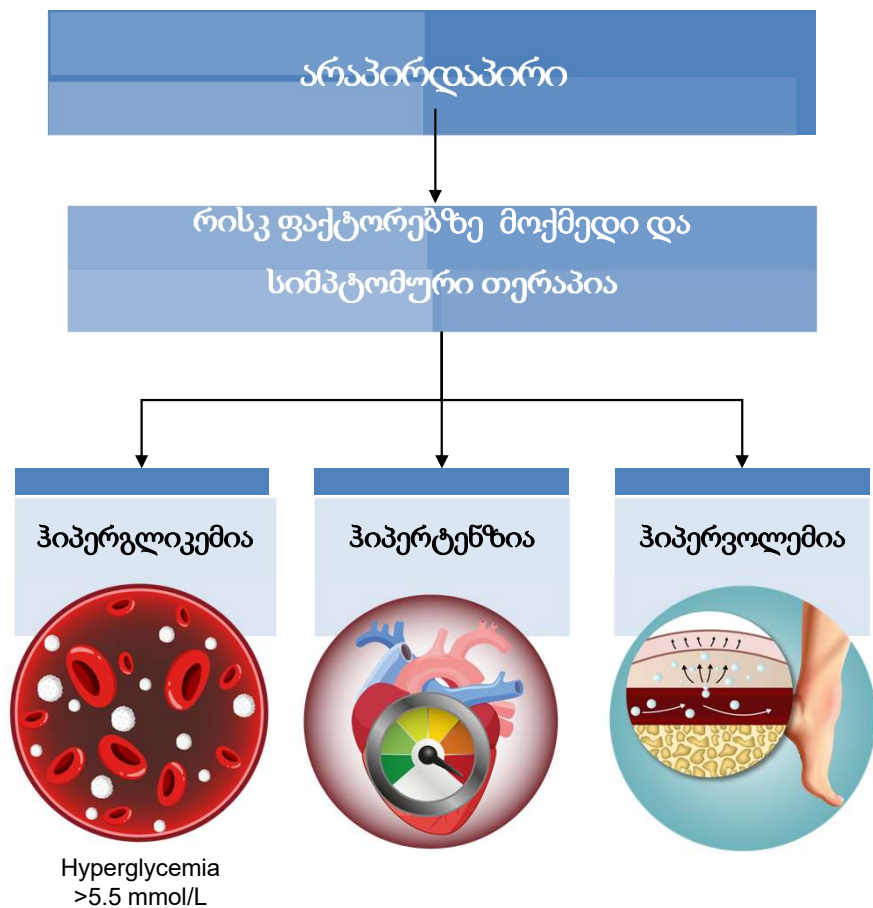
სტადია G1			სტადია G2			სტადია G3a			სტადია G3b			სტადია G4			სტადია G5		
A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
ფიზიკური აქტივობის გაზრდა -150წთ/კვირაში , წონის კლება და ჯანსაღი კვება																	
მოწვევის შეწყვეტა																	
RAS ინჰიბიტორები ^a																	
არტერიული წნევის კონტროლის ოპტიმიზაცია																	
სტატინების გამოყენება ^b																	
გლიკემიის კონტროლის ოპტიმიზაცია																	
SGLT2 ინჰიბიტორები ^c																	
GLP-1 რეცეპტორის ანტაგონისტების გამოყენება ^d																	
არასტეროიდული MRA -ით თერაპია																	
დაავადების გამომწვევი ძირითადი მიზეზის მკურნალობა, ნეფროტოქსინებისგან თავის არიდება, მედიკამენტის დოზების დარეგულირება																	

^aIt is unclear if and when to discontinue RAS inhibitors in advanced CKD. ^bStatins should not be initiated for those beginning dialysis therapy. However, patients already receiving statins at the time of dialysis initiation can continue their statin treatment. ^cApplies to CKD patients with T2D only. SGLT2 inhibitors are recommended as first-line treatment with metformin and may also have benefits in persons with CKD and no diabetes. SGLT2 inhibitors should be initiated if eGFR >30 mL/min/1.73 m² and can be continued through G4-G5 until dialysis initiation, at which point SGLT2 inhibitors should be discontinued. There is no evidence for initiation of SGLT2 inhibitors if eGFR <30 mL/min/1.73 m². ^dApplies to CKD patients with T2D only. GLP-1 receptor agonists can be considered when SGLT2 inhibitor and/or metformin is not tolerated or glycemic target is not reached. Dosing recommendations vary for use of these agents in CKD G4 and G5. CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1, glucagon-like peptide-1; RAS, renin-angiotensin system; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; T2D, Type 2 diabetes. Shlipak MG, et al. *Kidney Int* 2021;99:34-47

თირკმლის ქრონიკული დაავადების პროგრესირების შემცირება



თქვ-ს მკურნალობა მოიცავს პირდაპირ და არაპირდაპირ მიდგომებს



*This is not an exhaustive list of treatable risk factors
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate

ვარჯიშის როლი

- ფიზიკური აქტივობის გაზრდა(აერობული ან ანაერობული ან ორივე) -150წთ/ კვირაში
- ან კარდიოვასკულური და ფიზიკური ტოლერანტობის შესაბამისად



ჭარბი წონა და სიმსუქნე



BMI -ის კორექცია პაციენტებში >25კგ.მ²

აზიური რასა - ↓ BMI = მეტაბოლური დარღვევები
↑

ჭარბის წონის და სიმსუქნის შემთხვევაში თქვდ-ს პროგნოზირების რისკი

Table 1: Risk of kidney disease in persons with overweight/obesity [5, 23].

BMI (kg/m ²)	CKD G4–G5, HR (95% CI)	BMI (kg/m ²)	Kidney failure, HR (95% CI)
25–<30	1.34 (1.30–1.38)	25–<30	1.87 (1.64–2.14)
30–<35	1.94, 1.87–2.01	30–<35	3.57 (3.05–4.18)
≥35	3.10, 2.95–3.25	35–<40	6.12 (4.97–7.54)
	≥40	7.07 (5.37–9.31)	

მარილის როლი თ.ქ.დ-ის პროგრესირებაში

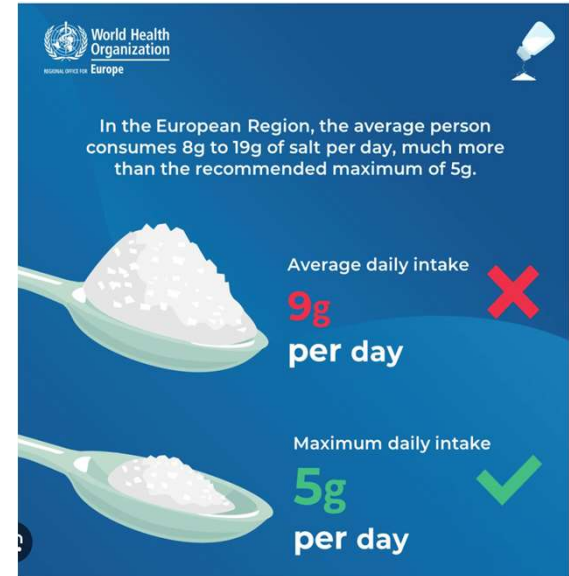


თ.ქ.დ. - <2 გ. ნატრიუმი /24 სთ ან <90მმოლ ან <5 გ ნატრიუმის ქლორიდი

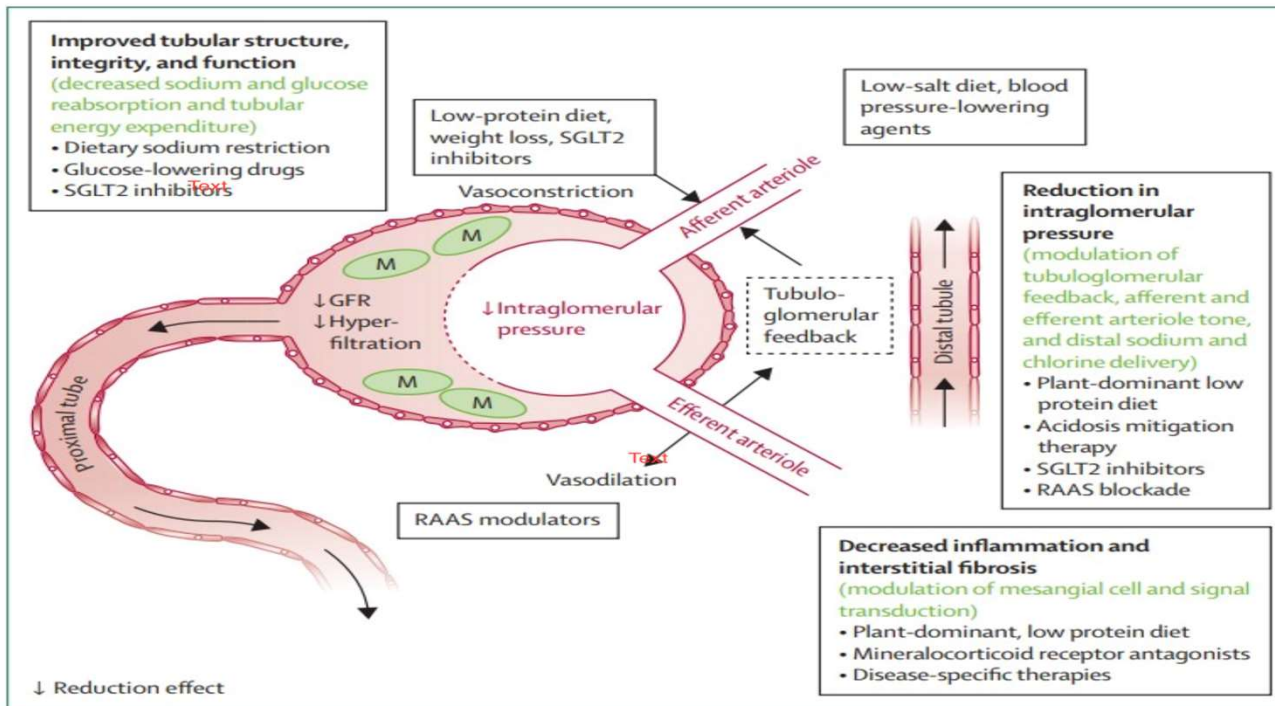


(T/ A , CVD , ACR ↓)

☞ მარილმკარგავი ნეფროპათია



დიეტის გავლენა გლომერულურ ფილტრაციაზე



მცენარეული ცილოვანი საკვები



მიკრობიომის შენარჩუნება



ნაწლავური ურემიული ტოქსინები



Figure 2: Effects of dietary protein and sodium intake and pharmacological therapies on afferent and efferent arteriolar tone, intraglomerular pressure, and glomerular structures and functions

Dietary protein restriction results in contraction of the afferent arterioles leading to reduced intraglomerular pressure, reducing damage to glomerular structure and function in the long term. The kidney-protective effects of a plant-dominant, low protein diet act in parallel and might be complementary to the effect of SGLT2 inhibitors, RAAS blockade, mineralocorticoid receptor antagonism, and other blood pressure-lowering agents, thereby more effectively reducing intraglomerular pressure and mitigating interstitial fibrosis. GFR=glomerular filtration rate. M=mesangial cells. RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system.

ცილის მიღება თ.ქ.დ III-V სტადიის მქონე პაციენტებში

ცილის მიღება <0.8გ/კგ /წ/დ(2c)	ცილის მიღება <0.3-0.4 გ/კგ/წ/დ	ცილის მიღება >1.3 გ/კგ /წ/დ
↓ ურემია , ჰიპერფილტრაცია	↑ გფს ,HCO ₃ ↑,თ.ჩ.თ↓	თ.ქ.დ-ს პროგრესირების ზრდა ↑
ხანდაზმული პაციენტები- 1.0-1.2 გ/კგ/წ/დ	კეტომჟავები-0.125გ/კგ/ს/წ/დ ან ამინომჟავები 0.6 გ/კგ/ს/წ/დ	
	ინტესიური მეთვალყურეობა	

კვების ტიპის ცვლილება - დიეტოლოგი ან
აკრედიტირებული კვების სპეციალისტი

ცილის მიღება თ.ქ.დ III-V სტადიის მქონე პაციენტებში (2C)

Body weight (kg)	35	40	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Grams of protein per day (wt × 0.8 g/kg)	28	32	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80

Figure 19 | Protein guideline for adults with chronic kidney disease not treated with dialysis. wt, body weight in kg. Reproduced from Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102:S1–S127.²³ Copyright © 2022, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

100გრ .ხორცი-25 გრ ცილა

ცილის მიღება თ.ქ.დ III-V სტადიის მქონე პაციენტებში (2C)

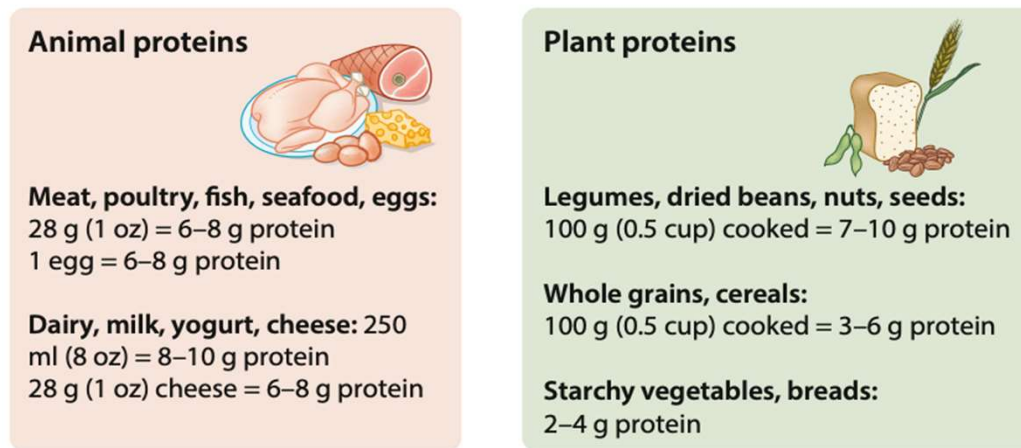


Figure 20 | Average protein content of foods in grams. Reproduced from Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102:S1–S127.²³ Copyright © 2022, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

დიეტის გავლენა გლობერულურ ფილტრაციაზე

Table 21 | Impact of plant-based foods in people with CKD

Study (N); study design	CKD stage or GFR	Intervention (follow-up)	Outcome
CRIC ⁴⁶⁷ (N = 2403); observational	20–70 ml/min per 1.73 m ²	High DASH vs. low DASH (14 yr)	CKD progression: HR: 0.83; 95% CI: 0.69–0.99 Mortality: HR: 0.75; 95% CI: 0.62–0.90
NHANES ⁴⁶⁸ (N = 1110); observational	30–59 ml/min per 1.73 m ²	DASH by quintiles (7.8 yr)	Kidney failure relative hazard (RH) compared with quintile 5: quintile 1: RH: 1.7; 95% CI: 1.1–2.7; quintile 2: RH: 2.2; 95% CI: 1.1–4.1
CORDIOPREV ⁴⁶⁶ (N = 53); RCT	<60 ml/min per 1.73 m ²	Mediterranean diet vs. low-fat diet (5 yr)	Decline in GFR –3.72 ml/min per 1.73 m ² vs. –5.4 ml/min per 1.73 m ² , P = 0.03
CKD QLD ⁴⁶⁹ (N = 145); observational	CKD G3–G4	High vegetable and nut intake (median 36 mo)	Composite all-cause mortality, kidney failure, or doubling of SCr: HR: 0.61, 95% CI: 0.39–0.94
REGARDS ⁴⁷⁰ (N = 3972); observational	<60 ml/min per 1.73 m ²	Plant-based diet (6 yr)	All-cause mortality: HR: 0.77; 95% CI: 0.61–0.97
NHANES III ⁴⁶⁵ (N = 5346); observational	<60 ml/min per 1.73 m ²	Increasing plant-to-protein ratio (8.4 yr)	All-cause mortality for every 33% increase: HR: 0.77, 95% CI: 0.61–0.96
Longitudinal study of aging women ⁴⁶⁴ (N = 1374); observational	Baseline 65.6 ± 13.1 ml/min per 1.73 m ²	Higher vs. lower intake of plant-based protein (10-yr) →	Each 10 g higher intake of plant-based protein reduced a decline in GFR by 0.12 ml/min per 1.73 m ² per year

CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CKD QLD, Chronic Kidney Disease in Queensland; CORDIOPREV, COronary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study; CRIC, Chronic Renal Insufficiency Cohort; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; GFR, glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; RCT, randomized controlled trial; REGARDS, Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; SCr, serum creatinine.

კარდიოვასკულური დაავადების შემცირება

Statins Comparison

Statin Medication	Low Intensity <30% LDL ↓	Moderate Intensity 30-49% LDL ↓	High Intensity ≥50% LDL ↓	Dose Timing	Take with Food?	Grapefruit	Myopathy Risk
Atorvastatin Lipitor®		10-20 mg	40-80 mg	Any	With or without	Avoid	Low
Fluvastatin Lescol®	20-40 mg	40 mg BID		PM (unless BID)	With or without	No effect	Very low
Fluvastatin ER Lescol XL®		80 mg XL		Any	With or without	No effect	Very low
Lovastatin Mevacor®	20 mg	40-80 mg		PM (unless BID)	With food	Avoid	Moderate
Lovastatin ER Altoprev®	20 mg	40-80 mg		Bedtime	Not specified†	Avoid	Moderate
Pitavastatin Livalo®, Zypitamag®		1-4 mg*		Any	With or without	No effect	Very low
Pravastatin Pravachol®	10-20 mg	40-80 mg		Any	With or without	No effect	Very low
Rosuvastatin Crestor®, Ezallor®		5-10 mg	20-40 mg	Any	With or without	No effect	Low
Simvastatin Zocor®, FloLipid®	10 mg	20-40 mg^		PM	With or without	Avoid	Moderate

pyrls

More clinical pearls at pyrls.com

© 2023 Cosmas Health, Inc. and/or its affiliates

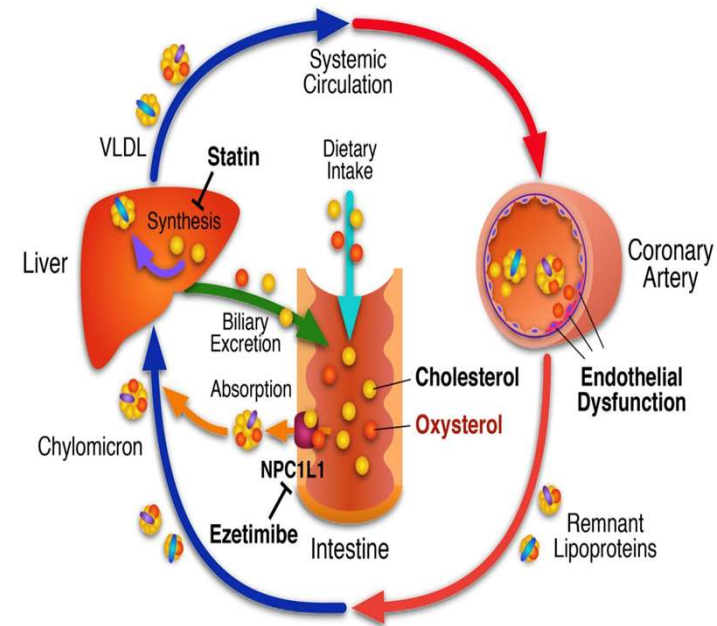
*Some sources reference pitavastatin 1 mg as low intensity.

^Simvastatin 80 mg may be considered moderate or high intensity; however, this dose is not recommended due to ↑ risk of myopathy/rhabdomyolysis.

† The manufacturer's prescribing information does not specify whether or not each dose has to be taken with food.

Statin dose intensities reference: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

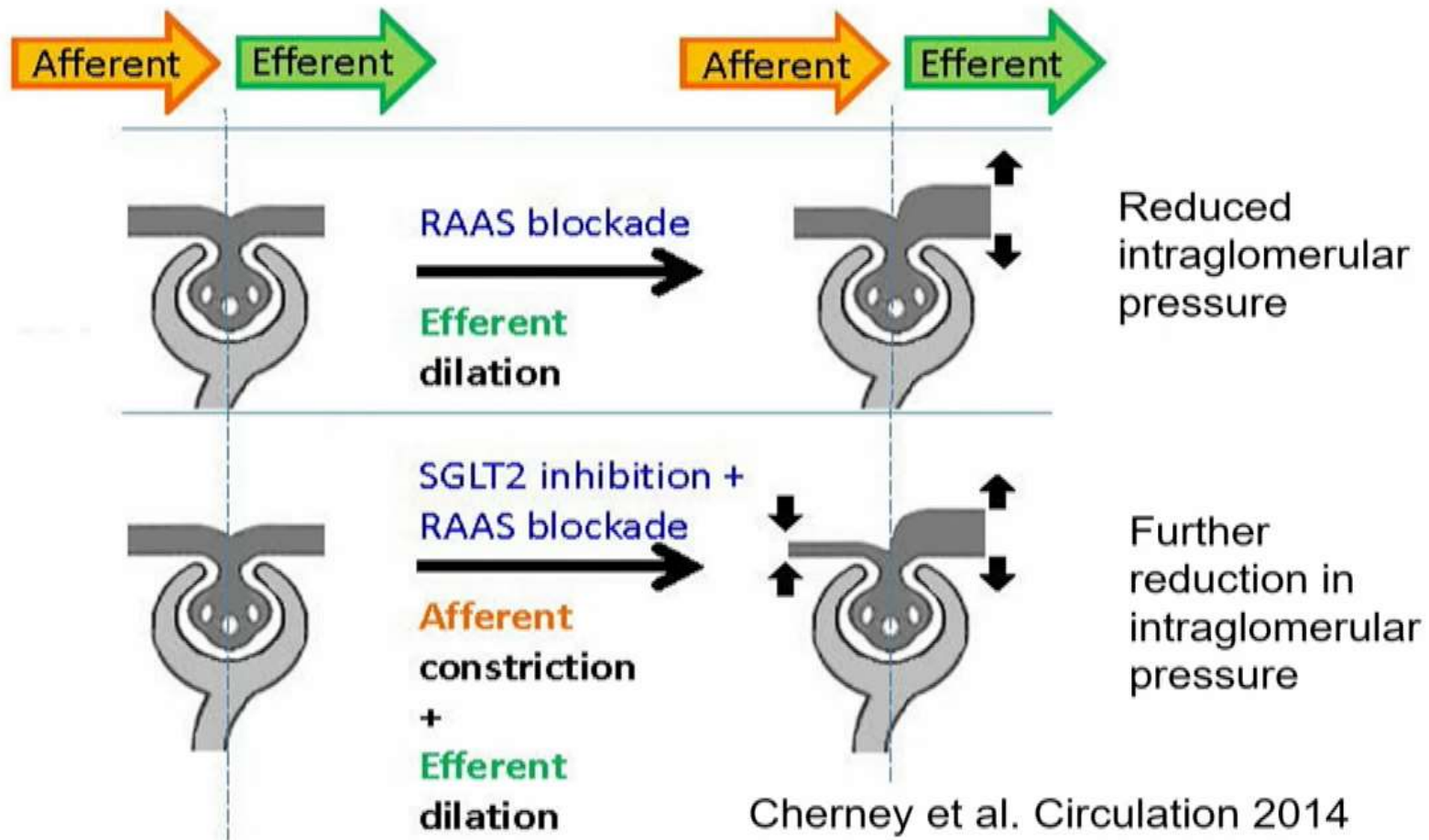
- ეზეტიმიბი
- ანტიაგრეგანტული თერაპია
- SBP < 120 mmHg (2c)



კარდიოვასკულური დაავადების შემცირება

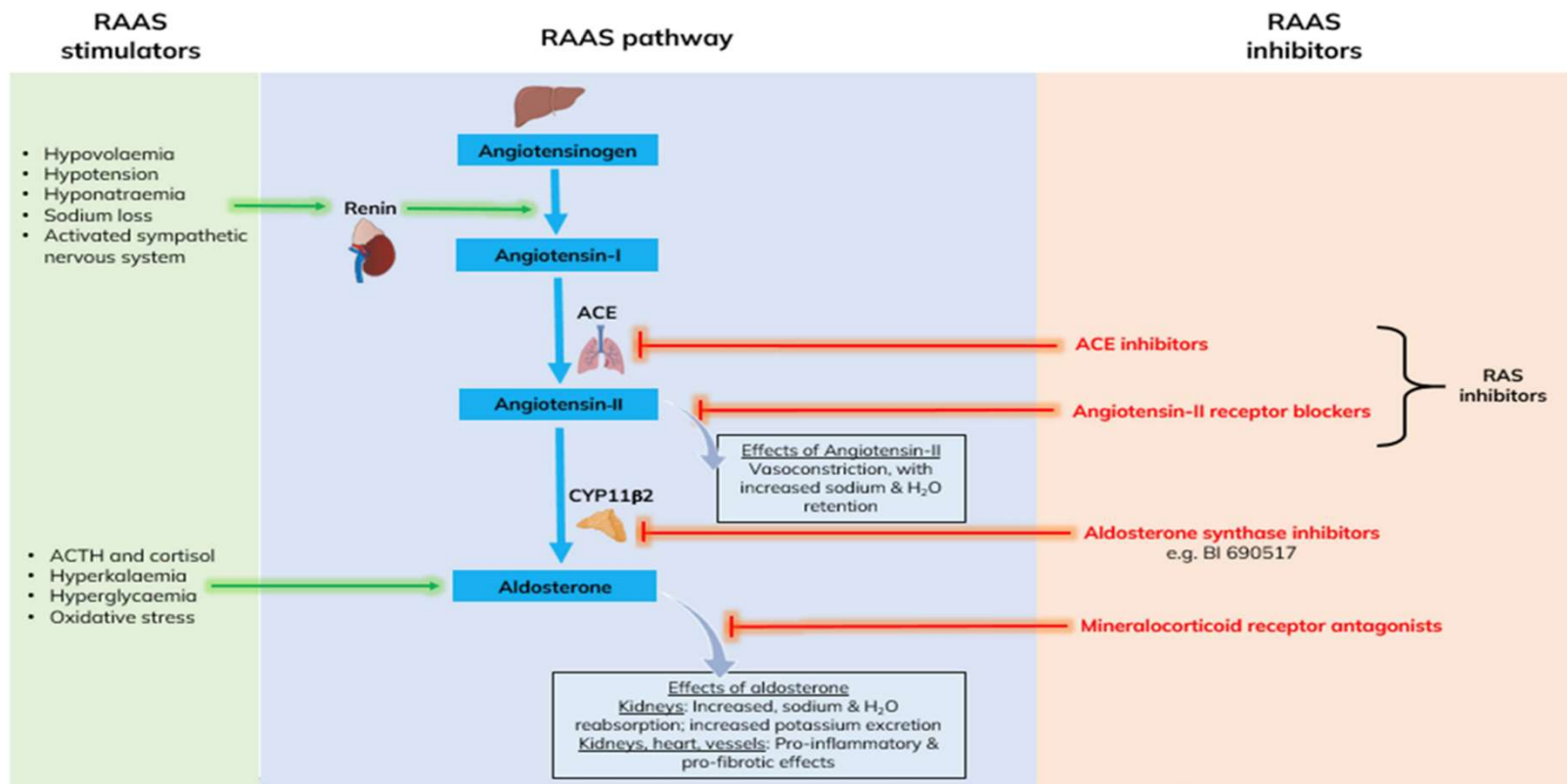
Effect of PCSK9 Inhibitors on Lipids

Generic (Brand)	LDL-C Decrease	Other Lipids
Alirocumab (Praluent®)	75mg: 45-48%	<ul style="list-style-type: none">• TGs decreased 10-15%• HDL increased 5-10%• Lipoprotein (a) decreased 25-30%
	150mg: 60%	
Evolocumab (Repatha®)	140mg: 60%	
	420mg: 60%	



რას-ის მოქმედების მექანიზმი

Figure 1: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) pathway and mechanisms of inhibition



ACEi ან ACR -ით მაქსიმალური ტოლერანტული დოზით თერაპიის ჩვენება

CKD დიაბეტის გარეშე (G1-G4, A3) 1B	CKD დიაბეტის გარეშე(G1-G4, A2) 2 C	CKD (G1-G4, A2 , A3) D.M (1B)	CKD,A1,+ა.ჰ.+გ.უ.↓E F
ვაგბელებთ თერაპიას -თუ eGFR < 30მლ/წთ 1.73 მ2			
ACEi +ACR +DRI			

2024 update of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD)

აგფ ინჰიბიტორით ან არბ ბლოკერით თერაპიის ალგორითმი

მკურნალობის დაწყებიდან ან დოზის ცვლილებიდან 2-4 კვირაში შრატის კრეატინინის და კალიუმის კონტროლი

ნორმოკალემია

გფს ის დაქვეითება < 30%

აგფ ინჰიბიტორის ან არ ბლოკერის დოზის გაზრდა ან გაგრძელება მაქსიმალური ამტანი დოზით

ჰიპერკალემია

1. თანმხლები თერაპიის გადახედვა
2. საკვებით კალიუმის მიღების შეზღუდვა
3. განიხილეთ:
- შარდმდენები
- ნატრიუმის ბიკარბონატი
- კალიუმშემბოჭავი თერაპია

გფს ის დაქვეითება $\geq 30\%$ -ით

- განიხილეთ თმდ მიზეზები
- შეავსეთ მოცირკულირე სითხის დეფიციტი
- ხელახლა შეაფასეთ თანმხლები მედიკამენტები (შარდმდენები, აასს)
- გამორიცხეთ თირკმლის არტერიის სტენოზი

თუ ზემოთხსენებული ღონისძიებები უეფექტოა შეწყვიტეთ აგფ/არბ ან შეამცირეთ დოზა

SGLT2

ინჰიბიტორების
პოტენციური
მექანიზმები
რენოპროტექციაში

არტერიული წნევის შემცირება

წონის კლება

გლიკემიის ხარისხის დაქვეითება,,

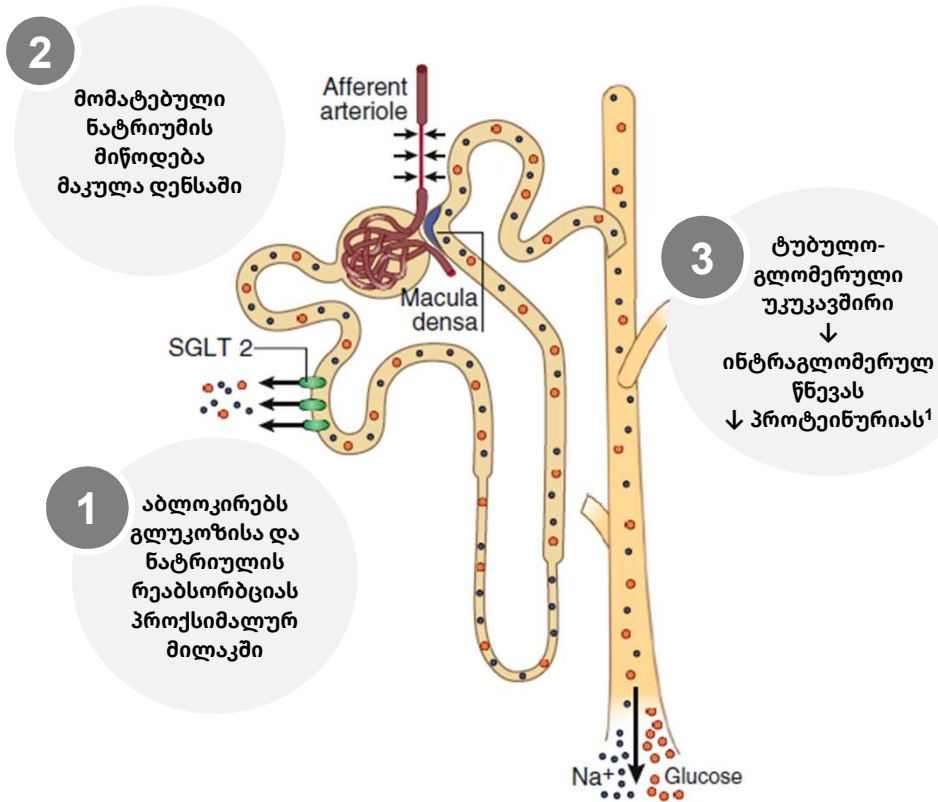
ოქსიგენაციის გაუმჯობესება

ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება

ჰიპერფილტრაციის შემცირება

გარგლოვანი წნევის დაქვეითება

SGLT2 ინჰიბირებას აქვს მთელი რიგი პოტენციური მოქმედების ეფექტები, რაც დადებითად მოქმედებს თირკმლის ფუნქციაზე



სხვადასხვა ეტიოლოგიის თქვ -ს პროგრესირების წამყვანი მახასიათებელი ინტრაგლომერული წნევის მატებაა

SGLT2i- ადადგენს ტუბულო გლომერულ უკუკავშირს

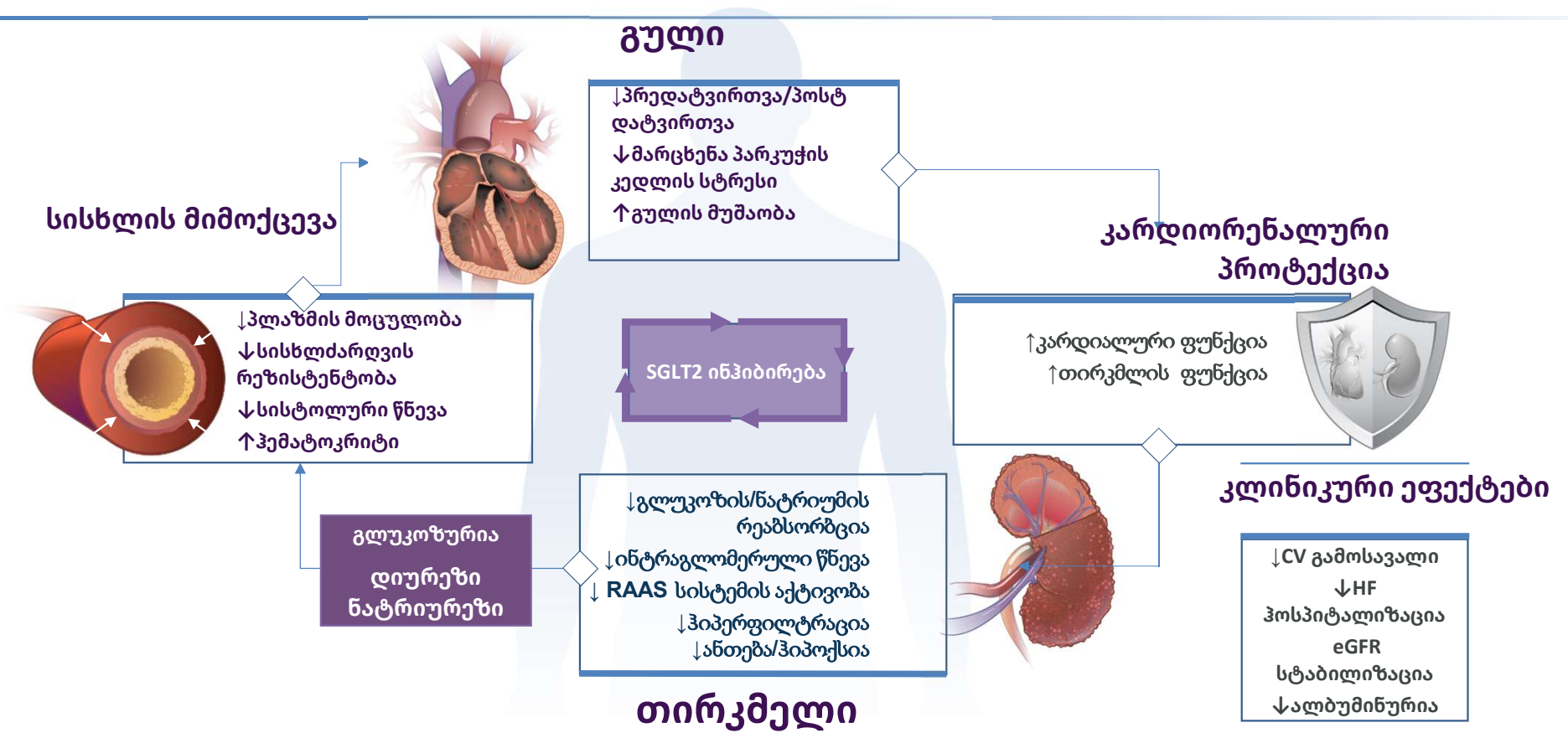
- აინჰიბირებს პროქსიმალურ მილაკში გლუკოზის რეაბსორბციას
- აბლოკირებს ნატრიუმის რეაბსორბციას პროქსიმალურ მილაკში
- განაპირობებს ნატრიუმის დისტალური მიწოდების ზრდას მკრივ ხალზე
- ტუბულოგლომერული უკუკავშირის ადდგენა-გლომერული ჰიპერფილტრაციის და ჰიდროსტატიკური წნევის დაქვეითებას

შედეგად :

- შარდით ალბუმინის ექსკრეციის შემცირება ამცირებს პროანთებითი გზის აქტივაციას და მილაკებზე პირდაპირ ტოქსიურ ზემოქმედებას
- გულის ფუნქციის და ჰემატოკრიტის მაჩვენებლის ზრდა განაპირობებს თირკმლისთვის ჟანგბადის მიწოდების გაუმჯობესებას და შესაბამისად ჰიპოქსიის შემცირებას

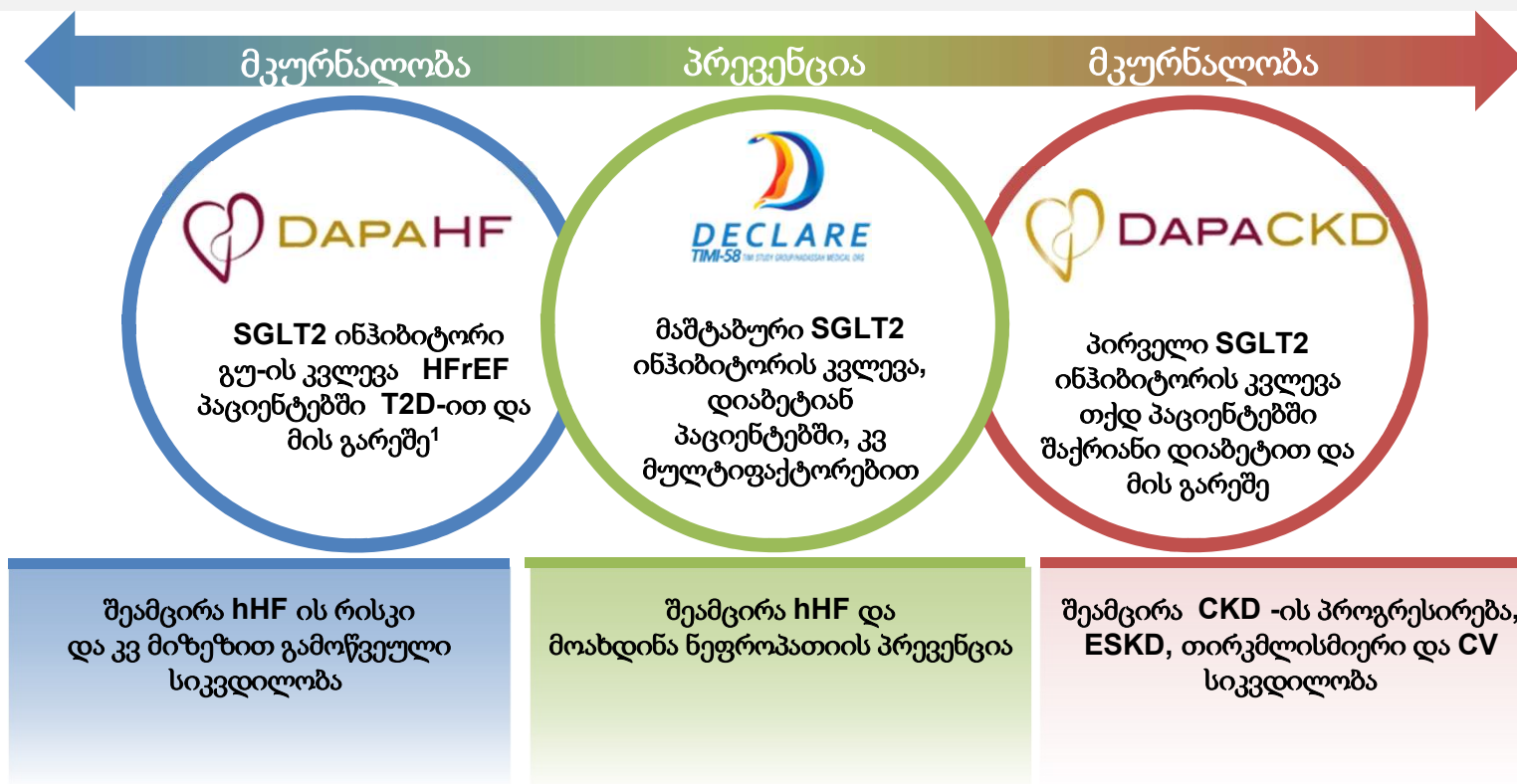
Na = ნატრიუმი; SGLT2 = ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერი 2; TGF = ტუბულოგლომერული უკუკავშირი
1. Heerspink HJL et al. *Kidney Int.* 2018;94:26-39; 2. Helal I et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:293-300; 3. Palatini P. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1708-1714. 4. Scheffold JC et al. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:610-623; 5. Zelniker TA et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1845-1855.

SGLT2- ინჰიბიტორებით ვიღებთ მნიშვნელოვან კარდიორენულ სარგებელს



CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RAAS = renin angiotensin aldosterone system; SGLT2 = sodium glucose cotransporter-2.
 1. Sattar N et al. *Diabetologia*. 2016;59:1333-1339; 2. Verma S et al. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-940; 3. Scheen RJ. *Circ Res*. 2018;122:1439-1459; 4. Shin SJ, et al. *PLoS One*. 2016; 5. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14:23-32.

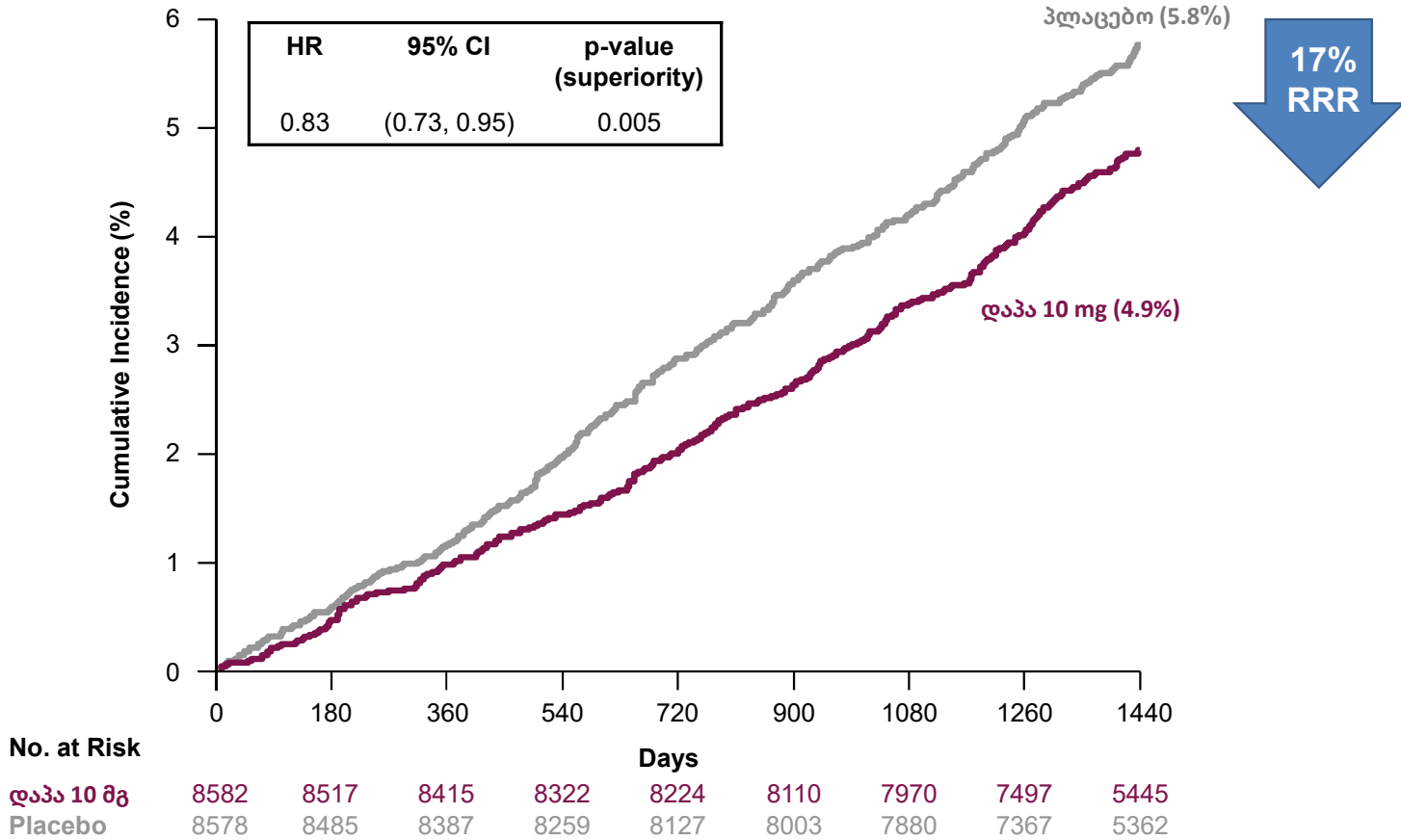
დაპაგლიფლოზინის განვითარების გზა, კარდიო რენალური შედეგები, პრევენციიდან მკურნალობამდე



In DECLARE-TIMI 58, renal endpoints were exploratory and nominally significant only owing to hierarchical testing
Abbreviations and references are in slide notes

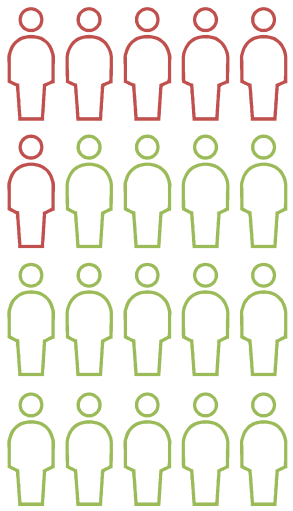
DECLARE

დაპაგლიფლოზინმა, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა კვ სიკვდილობის და გუ-ით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაციის რისკი



კვლევა DAPA-CKD მოიცავდა პოპულაციას, რომელიც თქვენი ყოველდღიური პრაქტიკის ნაწილია

N=4304 მოზრდილი პაციენტი



32%

არა დიაბეტიანი

68%

დიაბეტიით (T2D)

პირველადი საბოლოო წერტილი :

eGFR-ის დაქვეითება >50%, ESKD, თირკმლისმიერი და კვ სიკვდილობა^a

DAPA-CKD არის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებო კონტროლირებული, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა, **4304** თქვენი პაციენტის მონაწილეობით. პაციენტები ღებულობდნენ ფორქსიგა (10 მგ ერთხელ დღეში) ან პლაცებოს, საშუალო დაკვირვების პერიოდი **2,4 წელი**



eGFR : 75 to 25 mL/min/1.73 m² 1,b



UACR: 200 to 5000 mg/g^{1,b}



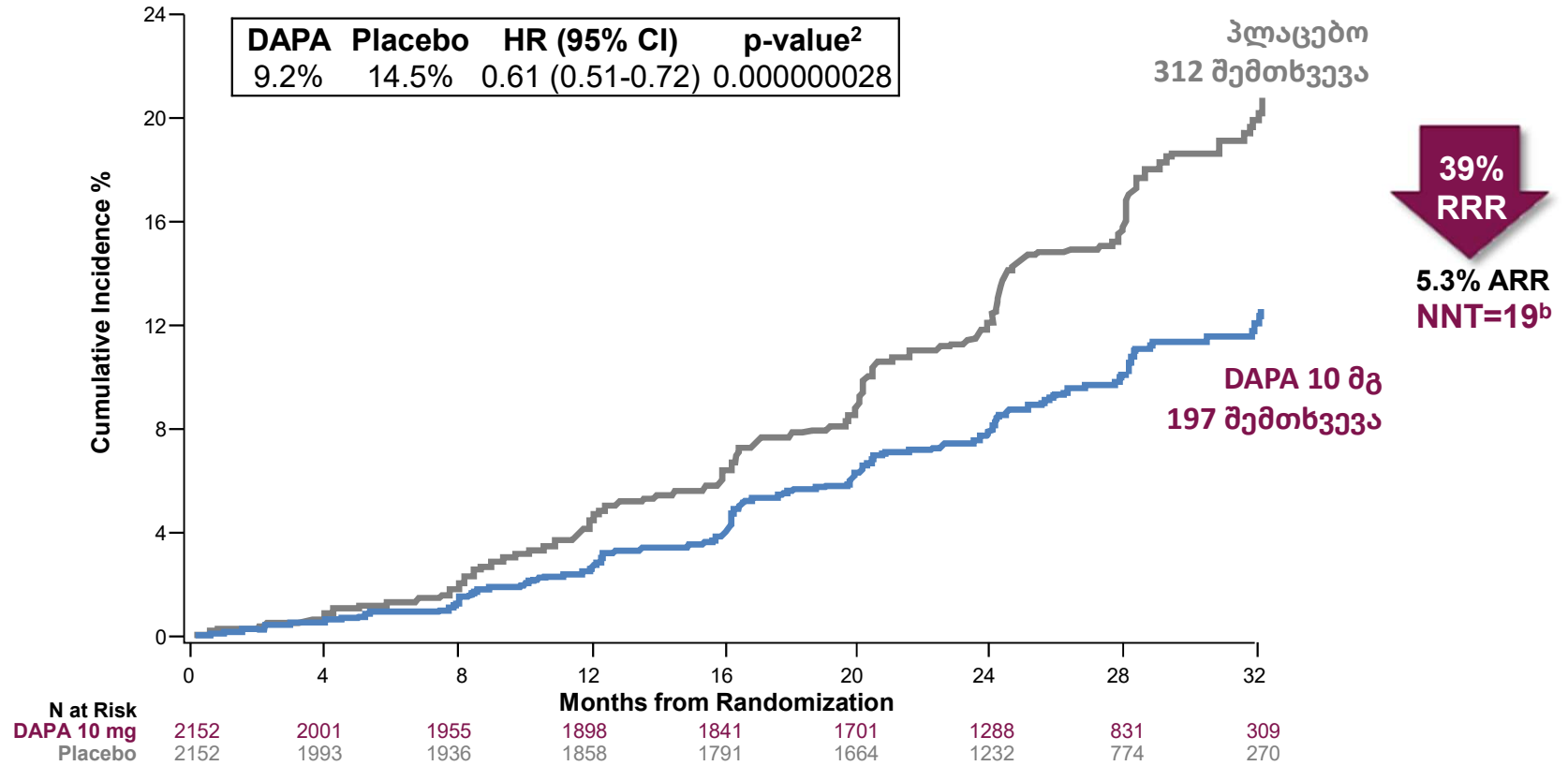
საშუალო აწ: 137/78 mmHg²



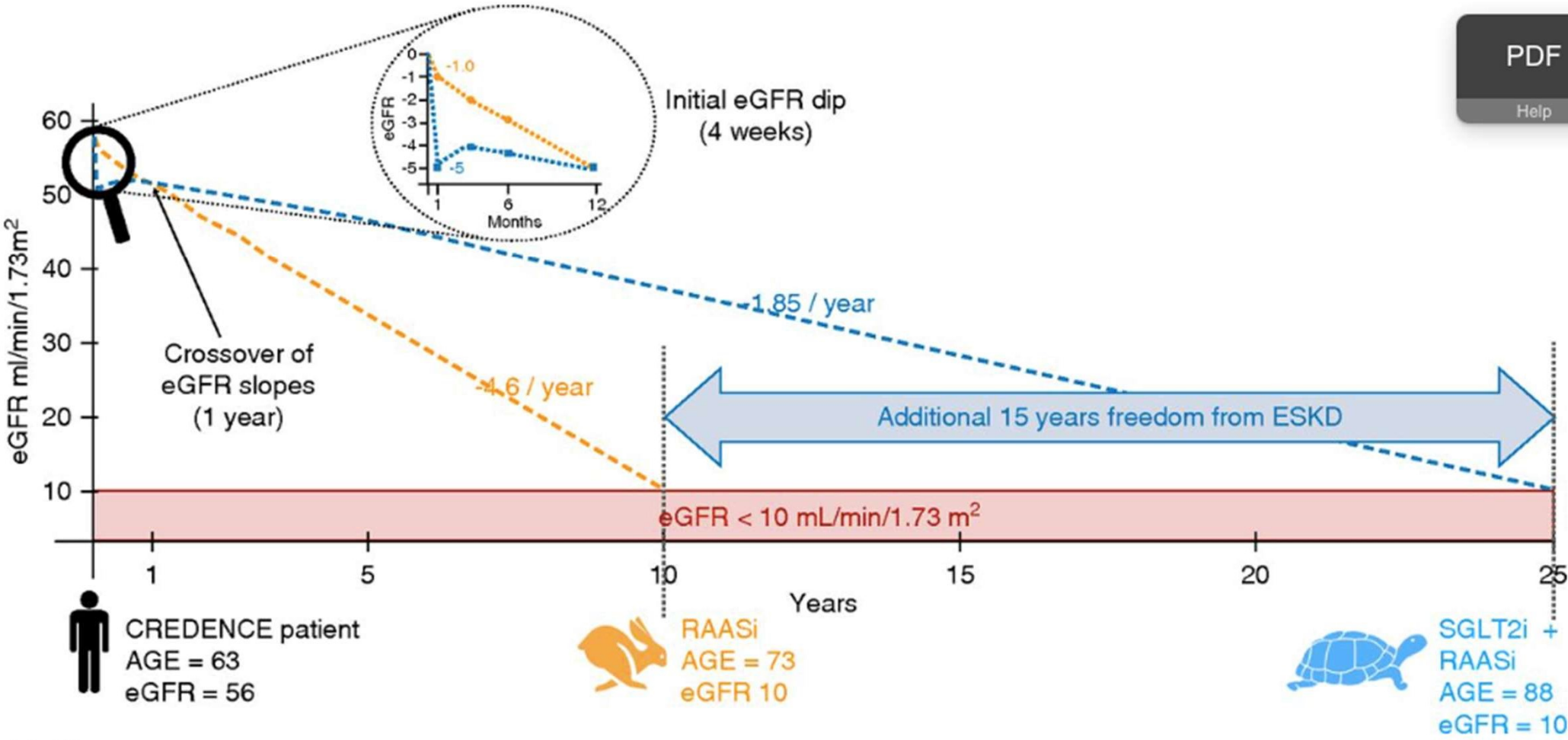
97% პაციენტების ღებულობდა ACEi/ARB-ს მაქსიმალური თერაპიული დოზებით^{2,c}

^aPrimary composite endpoint of >50% sustained decline in eGFR, reaching ESKD, and renal or CV death. ESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days, and renal transplantation or sustained eGFR <15 mL/min/1.73 m² for at least 28 days; ^beGFR inclusion criteria: UACR at screening; ^cInclusion criteria were a stable and maximum-tolerated labelled dose of an ACEi or ARB for at least 4 weeks before screening, if not medically contraindicated. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; T2D, Type 2 diabetes; UACR, urine albumin:creatinine ratio. 1. Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446; 2. Wheeler DC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700-1711

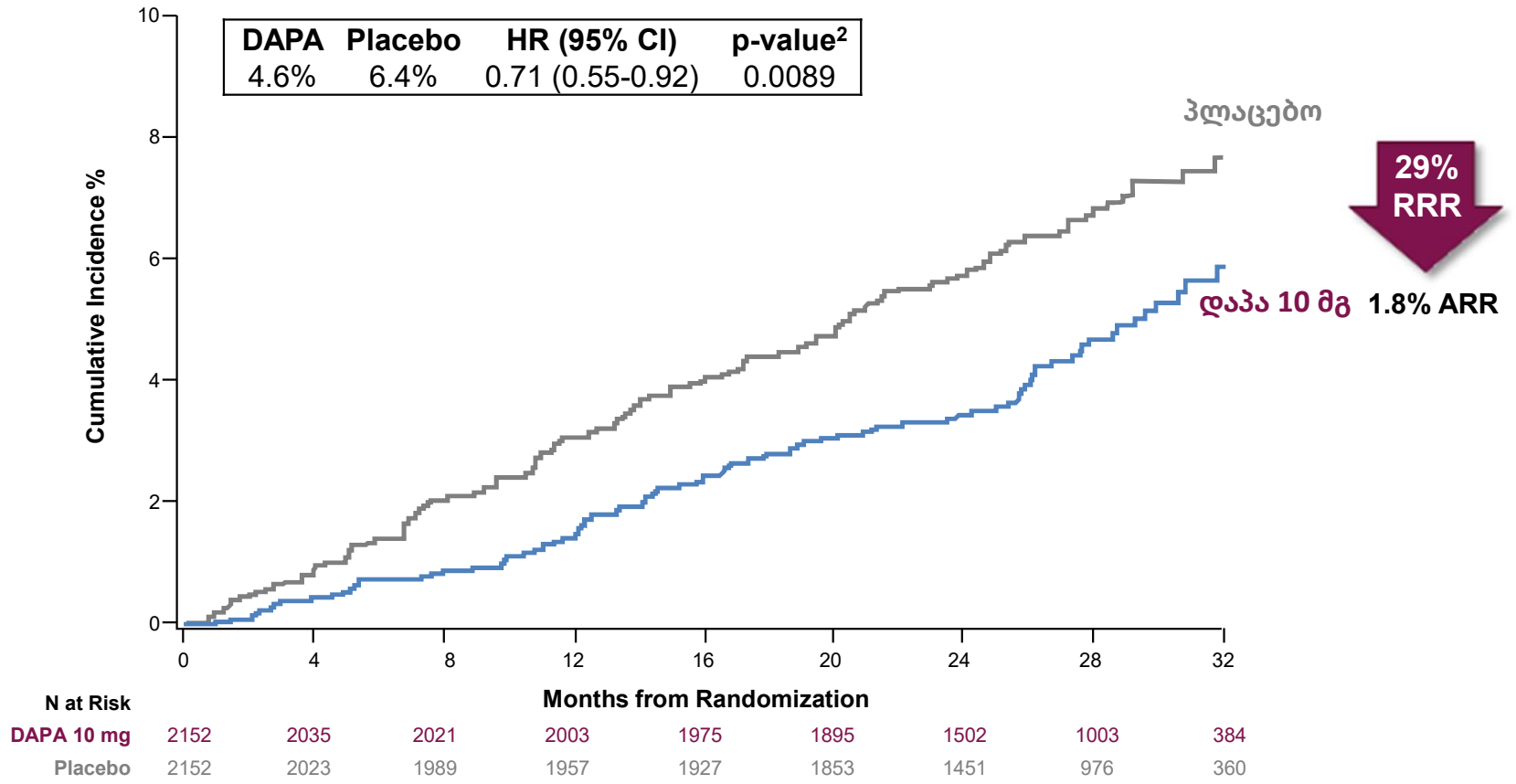
დაპაგლიფლოზინმა სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა თირკმლის დაავადების პროგრესირება და გამოსავალი - eGFR დაქვეითება $\geq 50\%$, ESKD, თირკმლისმიერი და CV სიკვდილობა



^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m² for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.³; ^b95% CI, 15 to 27.
 ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.
 1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020; 3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.



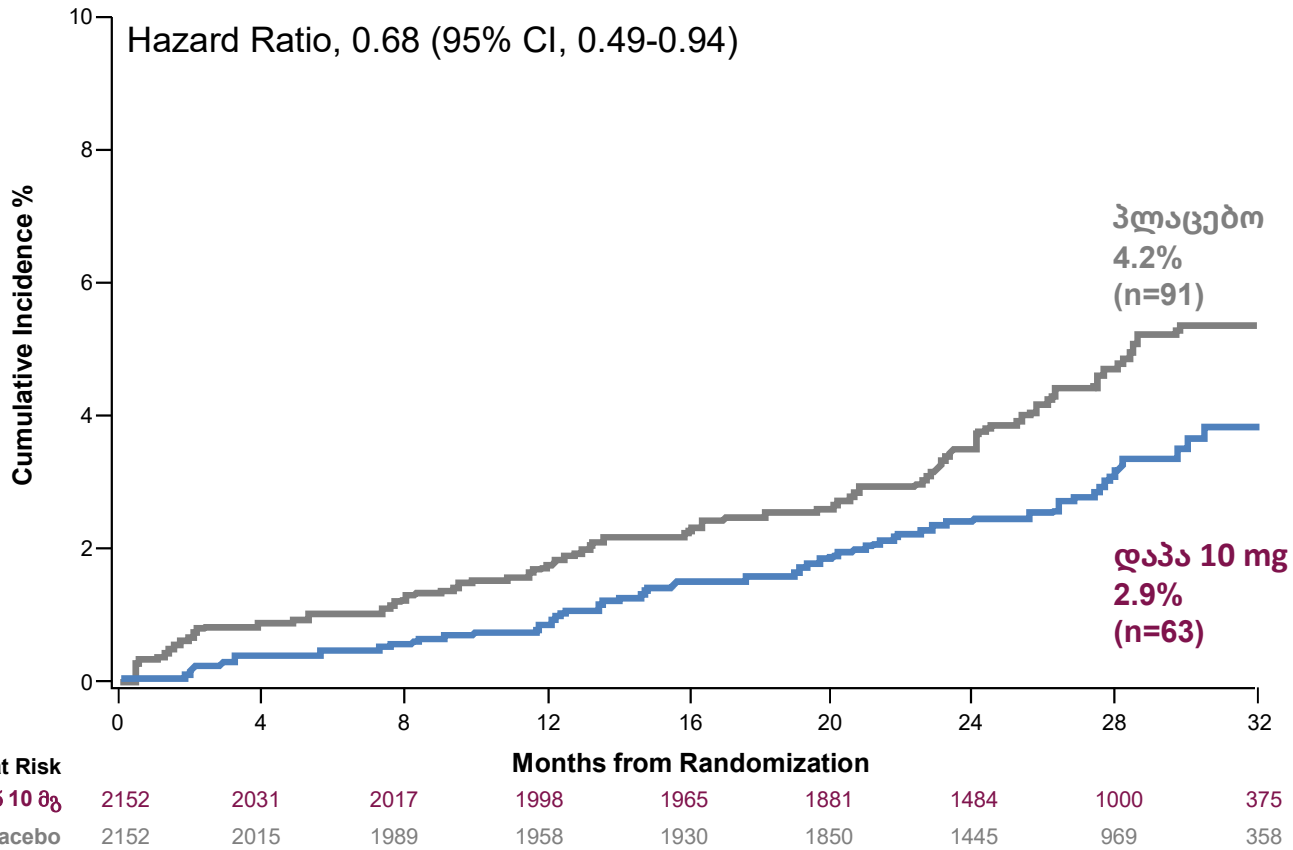
შეამცირა გულის უკმარისობით გამოწვეული კვ სიკვდილობა და ჰოსპიტალიზაცია



ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.
 1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.

DAPA-CKD

დაპაგლიფლოზინმა შეამცირა თმდ (თირკმლის მწვავე დაზიანება) რისკი პლაცებოსთან შედარებით



^aPre-specified exploratory endpoint. Defined as doubling of serum creatinine since last central laboratory result.

AKI = acute kidney injury; CI = confidence interval

Heerspink HJL et al. Presented at: ERA-EDTA Congress; June 5-8, 2021; Virtual.

თირკმლის მწვავე უკმარისობის რისკი

Comparison of the effects of three novel classes of glucose-lowering drugs on AKI risk in patients with or without type 2 diabetes



Electronic databases

Pubmed
Embase
Cochrane CENTRAL



Up to September 2020



2 independent reviewers

Event-driven CV or kidney outcome trials

n = 18 trials
(Patients with Type 2 diabetes only)

n = 2 trials
(Patients with or without Type 2 diabetes)



18 trials



156,690

Patients with Type 2 diabetes only



2051
AKI events

Risk of AKI (vs placebo)



SGLT2 inhibitors

OR 0.76
(95% CI 0.66-0.88)



DPP-4 inhibitors

OR 1.12
(95% CI 0.93-1.35)



GLP-1R agonists

OR 0.96
(95% CI 0.83-1.11)



Risk of AKI (Comparisons between drugs)

SGLT2 inhibitors vs DPP-4 inhibitors
OR 0.68
(95% CI 0.54-0.86)

SGLT2 inhibitors vs GLP-1R agonists
OR 0.79
(95% CI 0.65-0.97)

Conclusion Current evidence indicates that SGLT2 inhibitors have a lower risk of AKI than both DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs.

Min Zhao, Shusen Sun, Zhenguang Huang, et al. *Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury*. CJASN doi: 10.2215/CJN.11220720. Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FASN

დაპაგლიფლოზინი გამოირჩეოდა კარგი უსაფრთხოების პროფილით, >26,000 პაციენტზე ჩატარებული კვლევების თანახმად, **DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, და DAPA-CKD**

გვერდითი მოვლენები	DECLARE-TIMI 58 (CVOT in T2D) ¹		DAPA-HF (HFREF) ²		DAPA-CKD ³	
	FORXIGA 10 mg (n=8574)	Placebo (n=8569)	FORXIGA 10 mg (n=2368)	Placebo (n=2368)	FORXIGA 10 mg (n=2149)	Placebo (n=2149)
დიაბეტური კეტოაციდოზი	0.3%	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	<0.1%
მწვავე ჰიპოგლიკემია	0.7%	1.0%	0.2%	0.2%	0.7%	1.3%
ჰიპოვოლემია	2.5%	2.4%	7.5%	6.8%	5.9%	4.2%
ამპუტაცია	1.4%	1.3%	0.5%	0.5%	1.6%	1.8%
მოტეხილობები	5.3%	5.1%	2.1%	2.1%	4%	3.2%
ჰიპერკალიემია	No hyperkalemia (not listed in Summary of Product Characteristics ⁴)					
თირკმლისმიერი გვ. მოვლენა	1.5% ^b	2.0% ^b	6.5%	7.2%	7.2%	8.7%
შარდგამომყოფი გზების ინფექცია	1.5%	1.6%	0.5%	0.7%	0.9%	0.7%

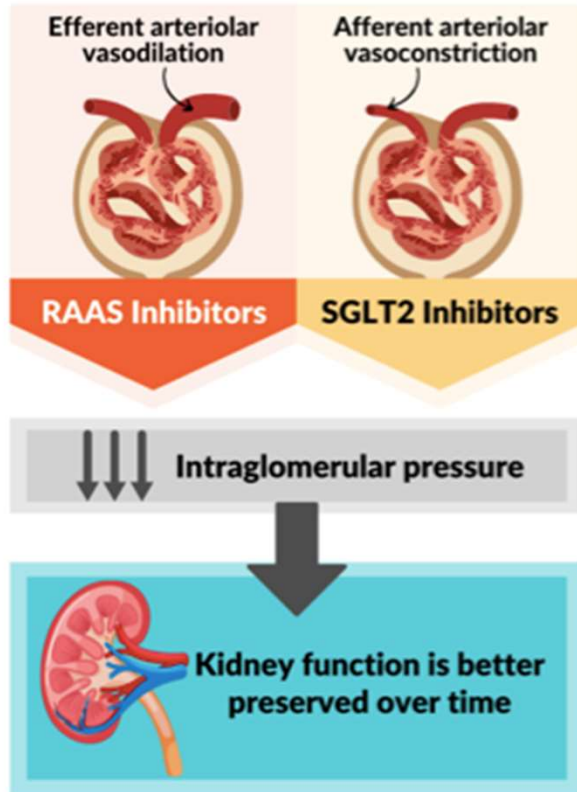
^aSevere hypoglycemia was defined in DECLARE and DAPA-HF as: hypoglycemia requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates or glucagon, or to take other corrective action. All cases occurred in patients with diabetes at baseline;^{1,2} and in DAPA-CKD as: hypoglycemia with the following criteria, confirmed by the investigator: symptoms of severe impairment in consciousness or behavior, need for external assistance, use of an intervention to treat hypoglycemia, and prompt recovery from acute symptoms following the intervention;³ ^bAcute kidney injury¹
See slide notes for abbreviations and references

დაპაგლიფლოზინი წარმოადგენს თქვდ-ს მართვის ინოვაციას დიაბეტიან და არადიაბეტიან პაციენტებში,¹⁻³

☑ ხელს უწყობს დაავადების პროგრესის შეჩერებას ¹⁻³

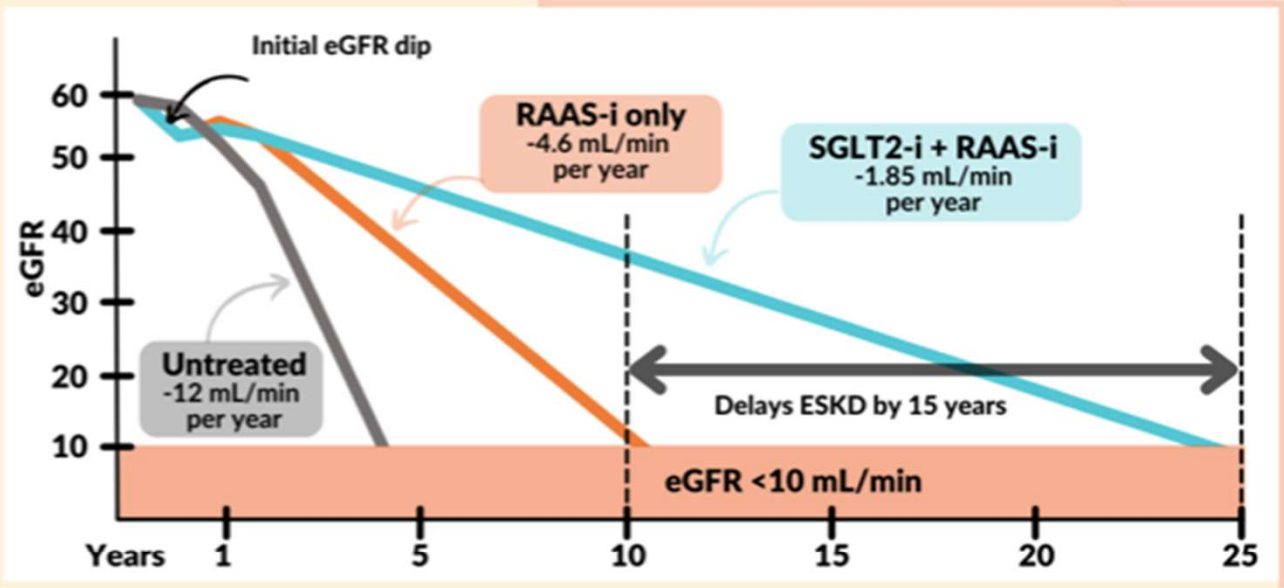
- **39% RRR (ARR 5.3%)** დაპაგლიფლოზინმა სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა თირკმლის დაავადების პროგრესირება და გამოსავალი - eGFR დაქვეითება $\geq 50\%$, ESKD, თირკმლისმიერი და CV სიკვდილობა
- **31% RRR (ARR 2.1%)** ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობა
- **29% RRR (ARR 1.8%)** კვ სიკვდილობა და გულის უკმარისობით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაცია პლაცებოსთან შედარებით

One Small Dip in eGFR, One Big Leap for Kidney Protection



↑ **Creatinine and cystatin-C commonly rise during initiation of RAAS inhibitors or SGLT2 inhibitors**

RAAS-i only	SGLT-i + RAAS-i
Faster eGFR decline	Slower GFR decline
ESKD in 10 years	ESKD in 25 years



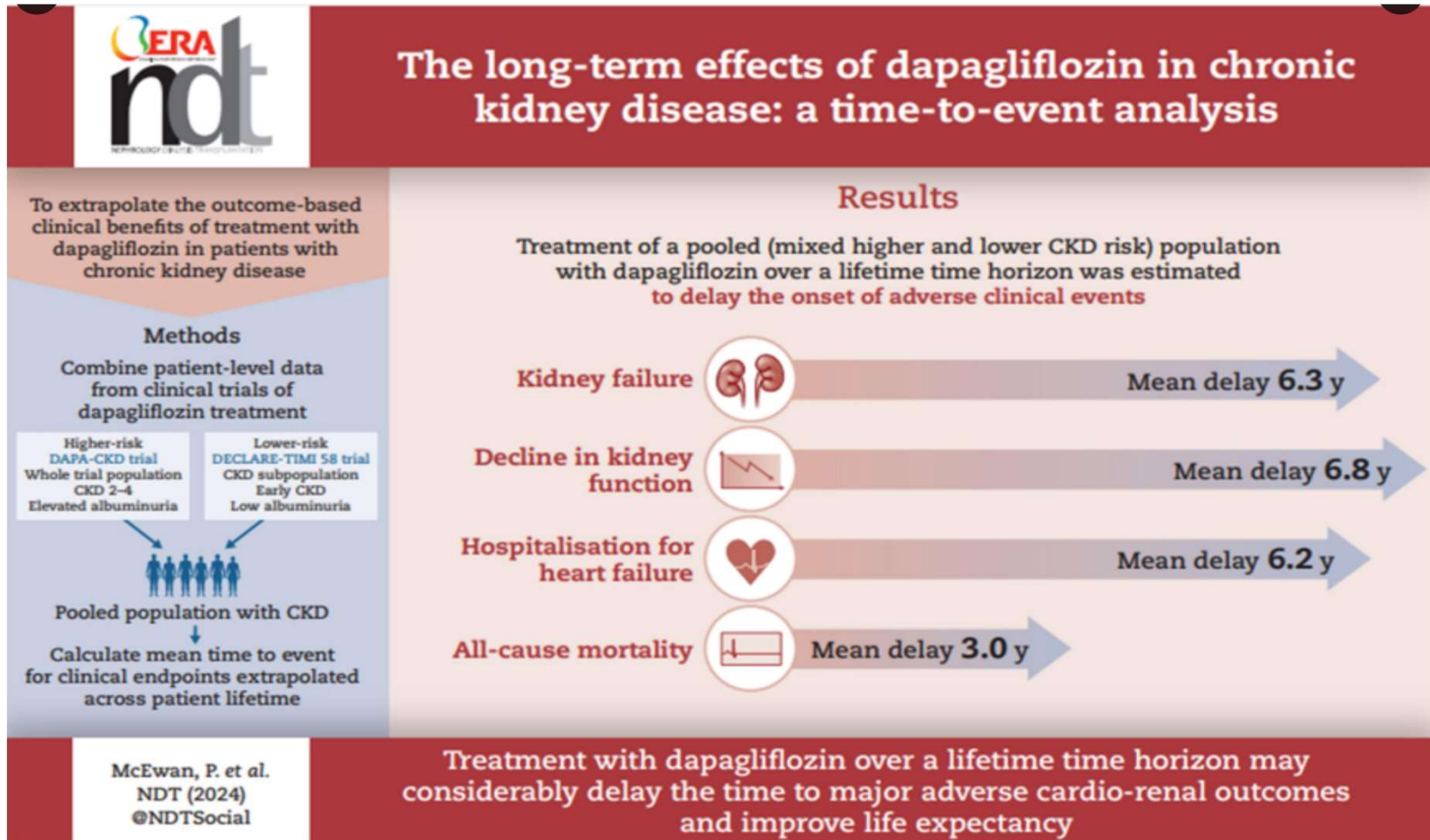
Conclusion: Both RAAS inhibitors & SGLT2 inhibitors reduce intraglomerular pressure. This reduces pressure within the glomerulus and kidney function is better preserved over time, as shown in numerous trials. Indices of glomerular filtration rise when initiating these drugs. It is important to be aware that these drugs are expected to reduce glomerular filtration rate (GFR): it is a sign that they are protecting the kidney.

Reference: Meraz-Munoz et al. *eGFR decline after SGLT2 inhibitor initiation: the tortoise and the hare reimaged*. 2021. 10.34067/KID.0001172021

Visual Abstract by Carlo Trinidad, MD

@hellokidneyMD

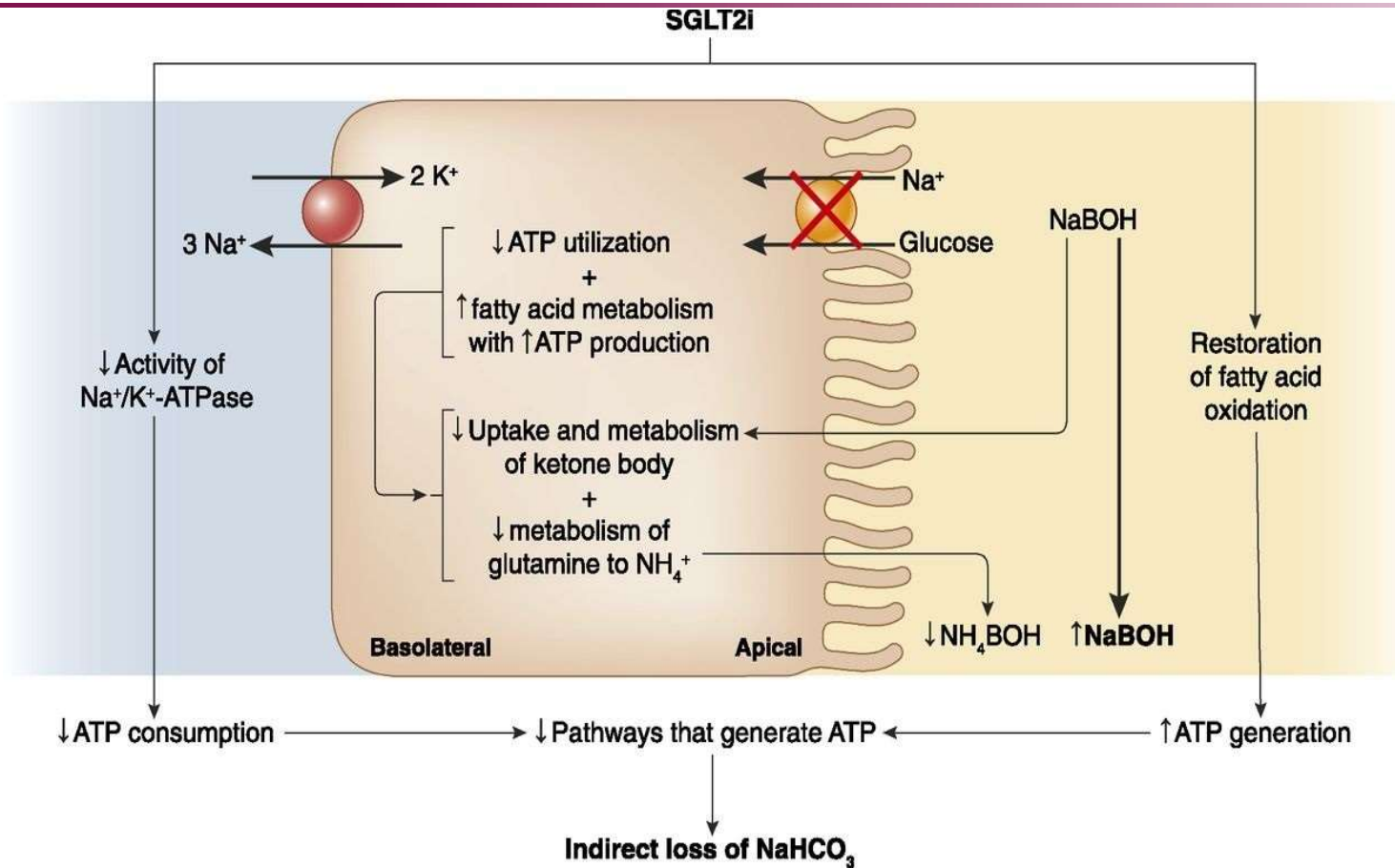
SGLT-2i -ით გამოწვეული გრძელვადიანი გამოსავალი თ.ქ.დ-ს დროს .



SGLT2i -ით თერაპიის ჩვენება

T2D ,CKD-eGFR>20 მლ/წთ 1.73მ ² (1A)	CKD-eGFR>20მლ/წთ 1.73მ ² ACR-ით>200მგ/გ >20მგ/მმოლ/ (1A)	eGFR 20 -45 მლ/წთ 1.73მ ² ACR-ით< 200მგ/გ <20მგ/მმოლ/ (2B)
<p>↓ ჰიპერურიკემია ↓ არტერიული ჰიპერტენზია ↓ ჰიპერვოლემია ↓ ჰიპერკალემია</p>		
<p>საწყისი გფს-ის ↓ არ ცვლის შრატის კრეატინინის, ელექტროლიტების კონტროლის დროს</p>		
<p>გრძელდება ჩანაცვლებითი თერაპიის დაწყებამდე ☞ გახანგრძლივებული შიმშილი, ქირურგიული ჩარევა , კრიტიკული მდგომარეობა</p>		

ეუგლიკემიური კეტოაციდოზი

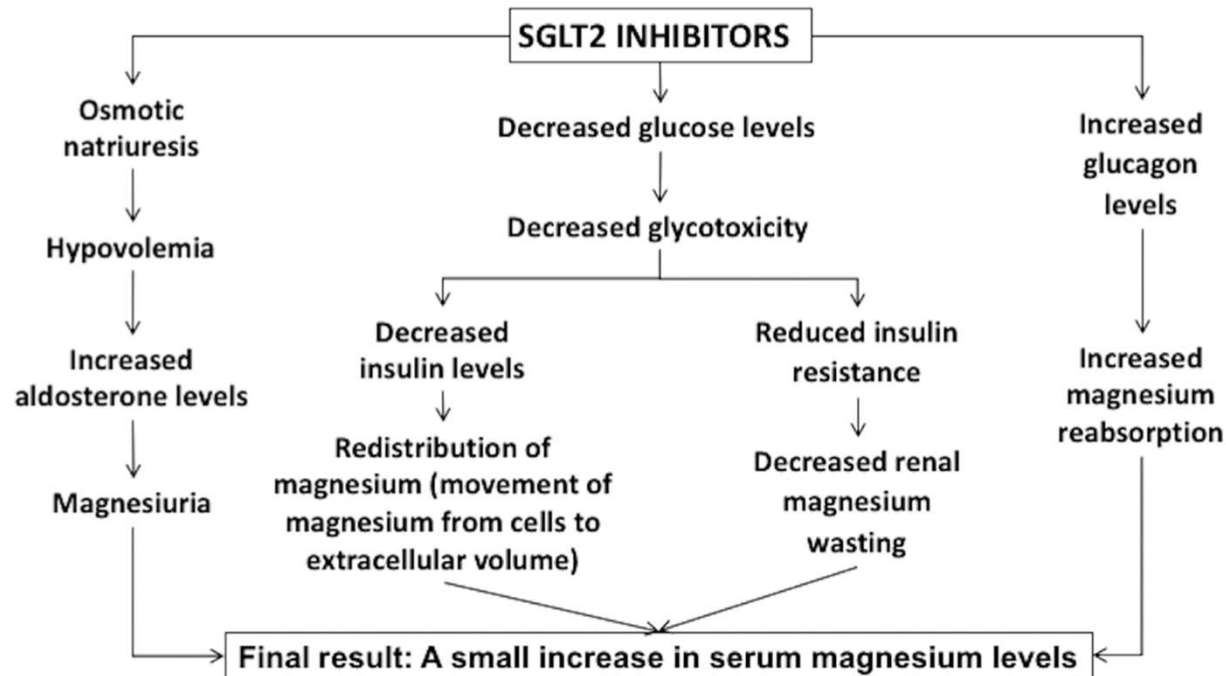


შარდგამომყოფი გზების ინფექცია

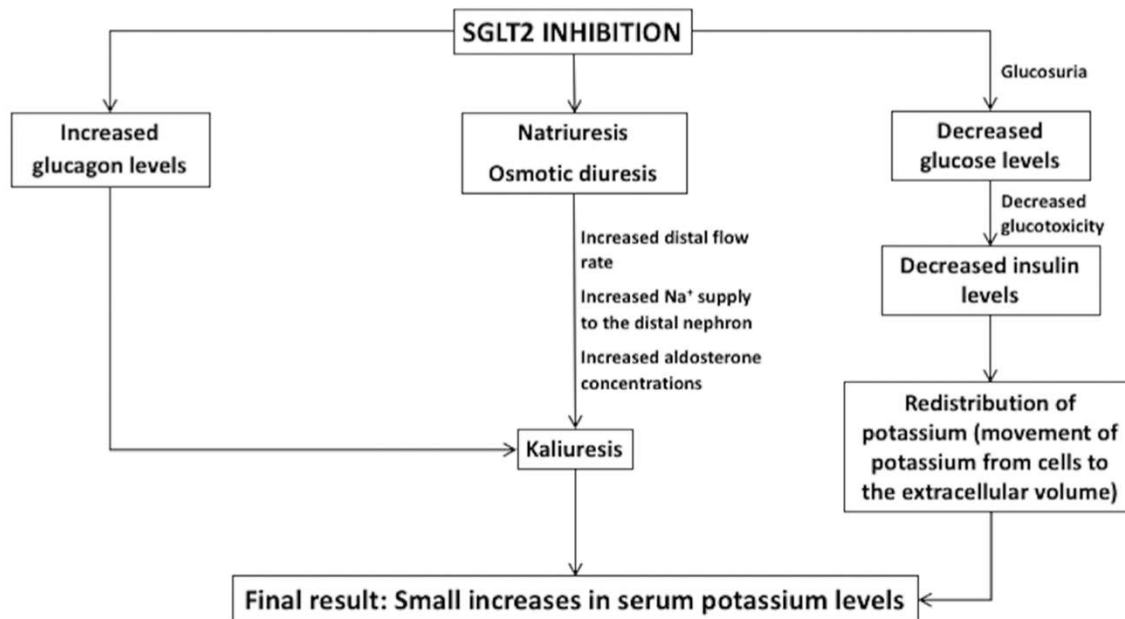
Table 2. - Studies comparing UTI risk between SGLT2i and active comparators

Comparison	Study (Publication Yr)	Patients (n)	Outcome
Meta-analysis			
SGLT2i versus active comparator	Puckrin <i>et al.</i> (2018) (10)	22 trials: 15,966	Random-effects model risk ratio: 1.08; 95% CI, 0.93 to 1.25 I^2 22; 95% CI, 0 to 54
Retrospective cohort			
SGLT2i versus GLP1-RA	Varshney <i>et al.</i> (2021) (12)	474	Composite genitourinary infection (HR=0.78; 95% CI, 0.26 to 2.37)
SGLT2i versus DPP4i	Fisher <i>et al.</i> (2020) (13)	416,488	Urosepsis (HR=0.58; 95% CI, 0.42 to 0.8)
SGLT2i versus DPP4i or GLP1-RA	Dave <i>et al.</i> (2019) (11)	SGLT2i versus DPP4i: 123,752; SGLT2i versus GLP1-RA: 111,978	Severe UTI: <ul style="list-style-type: none"> SGLT2i versus DPP4i: HR=0.98; 95% CI, 0.68 to 1.41 SGLT2i versus GLP1-RA: HR=0.72; 95% CI, 0.53 to 0.99 Treated outpatient UTI: <ul style="list-style-type: none"> SGLT2i versus DPP4i: HR=0.96; 95% CI, 0.89 to 1.04 SGLT2i versus GLP1-RA: HR=0.91; 95% CI, 0.84 to 0.99
95% CI, 95% confidence interval; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP1-RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; HR, hazard ratio; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; UTI, urinary tract infection.			

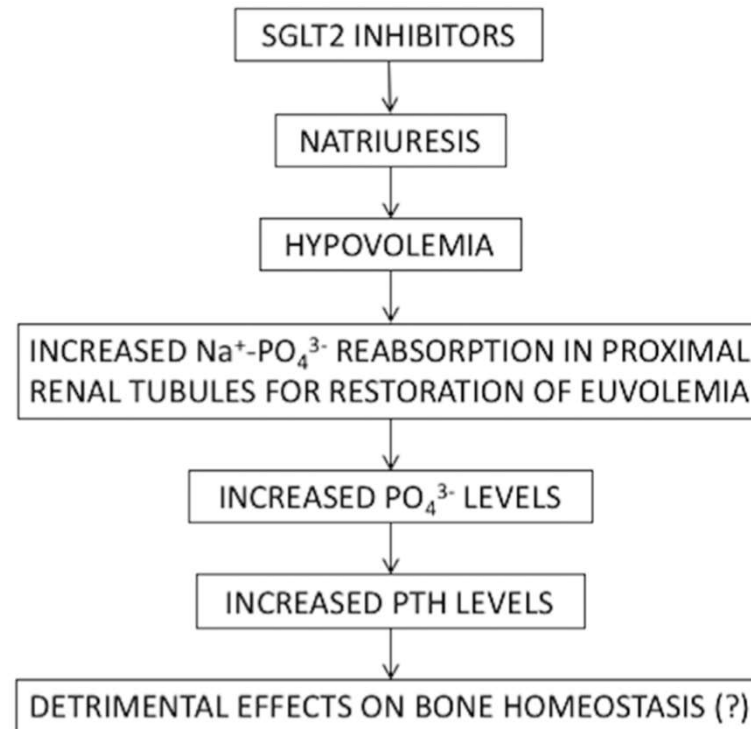
ელექტროლიტებზე გავლენა



ელექტროლიტებზე გავლენა



ძვლის ცვლაზე შესაძლო გავლენა



მოტეხილობის რისკი

Table 4. - Fractures at 180 and 365 days assessed by eGFR group

eGFR Group, ml/min per 1.73 m ² and Medication	Fracture at 180 d, N (%)	Weighted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value for Subgroup Interaction	Fracture at 365 d, N (%)	Weighted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value for Subgroup Interaction
All						
DPP-4i, n =37,449	172 (0.46)	0.95 (0.79 to 1.13)	N/A	360 (0.96)	0.88 (0.77 to 1.00)	N/A
SGLT2i, n =38,994	170 (0.44)			329 (0.84)		
eGFR ≥90						
DPP-4i, n =6330	28 (0.45)	0.79 (0.46 to 1.38)	0.37	61 (0.96)	0.90 (0.63 to 1.28)	0.53
SGLT2i, n =6485	23 (0.35)			56 (0.86)		
eGFR 60 to <90						
DPP-4i, n =22,625	95 (0.42)	1.10 (0.81 to 1.36)		194 (0.86)	0.94 (0.78 to 1.13)	
SGLT2i, n =23,520	104 (0.44)			189 (0.80)		
eGFR 45 to <60						
DPP-4i, n =6198	28 (0.46)	1.00 (0.70 to 1.50)		68 (1.10)	0.82 (0.61 to 1.10)	
SGLT2i, n =6577	31 (0.47)			59 (0.90)		
eGFR 30 to <45						
DPP-4i, n =2206	19 (0.88)	0.56 (0.30 to 1.06)		36 (1.64)	0.64 (0.43 to 0.95)	
SGLT2i, n =2412	12 (0.50)			25 (1.04)		

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, eGFR, estimated glomerular filtration rate.

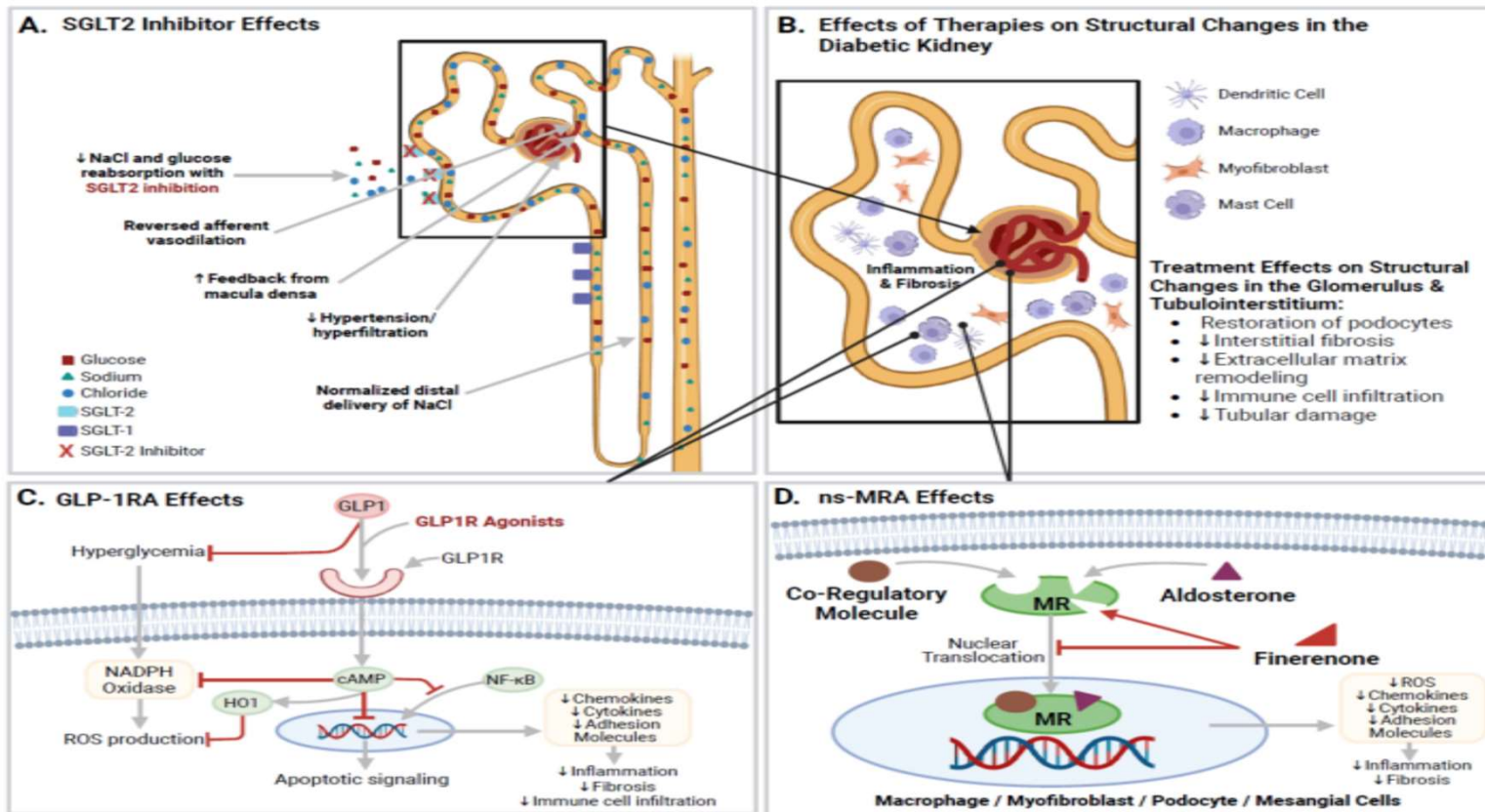
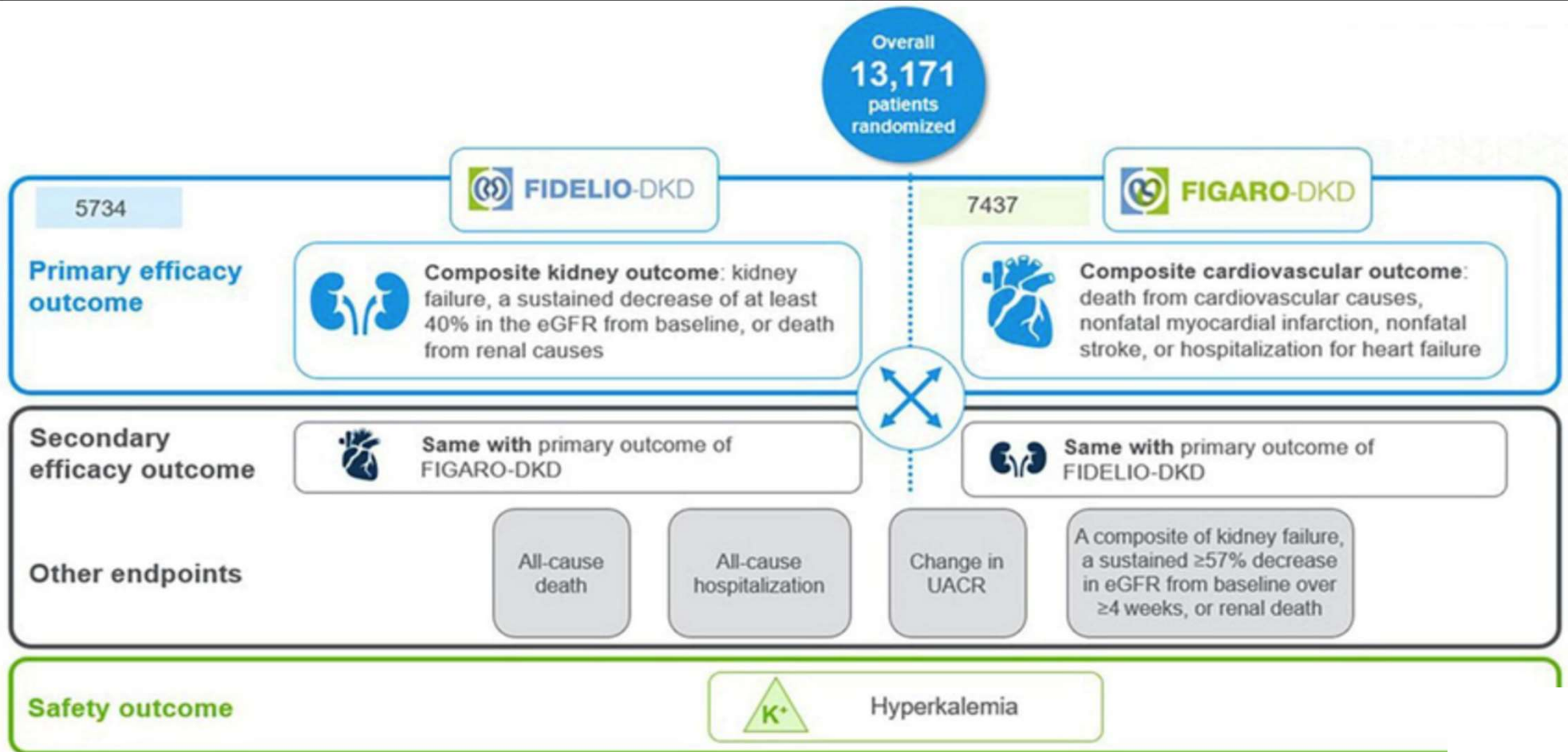


Figure 2. Mechanisms of kidney protection with SGLT2 inhibitors, GLP-1RAs, and a nonsteroidal MRA.

არასტეროიდული MRA -ით (ფინერენონი) თერაპიის გავლენა თ.დ.-ს გამოსავალზე



არასტეროიდული MRA -ით (ფინერენონი) თერაპიის დაწყებისას K⁺-ის მონიტორინგი

K⁺ ≤4.8 mmol/l

- Initiate finerenone
 - 10 mg daily if eGFR 25–59 ml/min/1.73 m²
 - 20 mg daily if eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²
- Monitor K⁺ at 1 month after initiation and then every 4 months
- Increase dose to 20 mg daily, if on 10 mg daily
- Restart 10 mg daily if previously held for hyperkalemia and K⁺ now ≤5.0 mmol/l

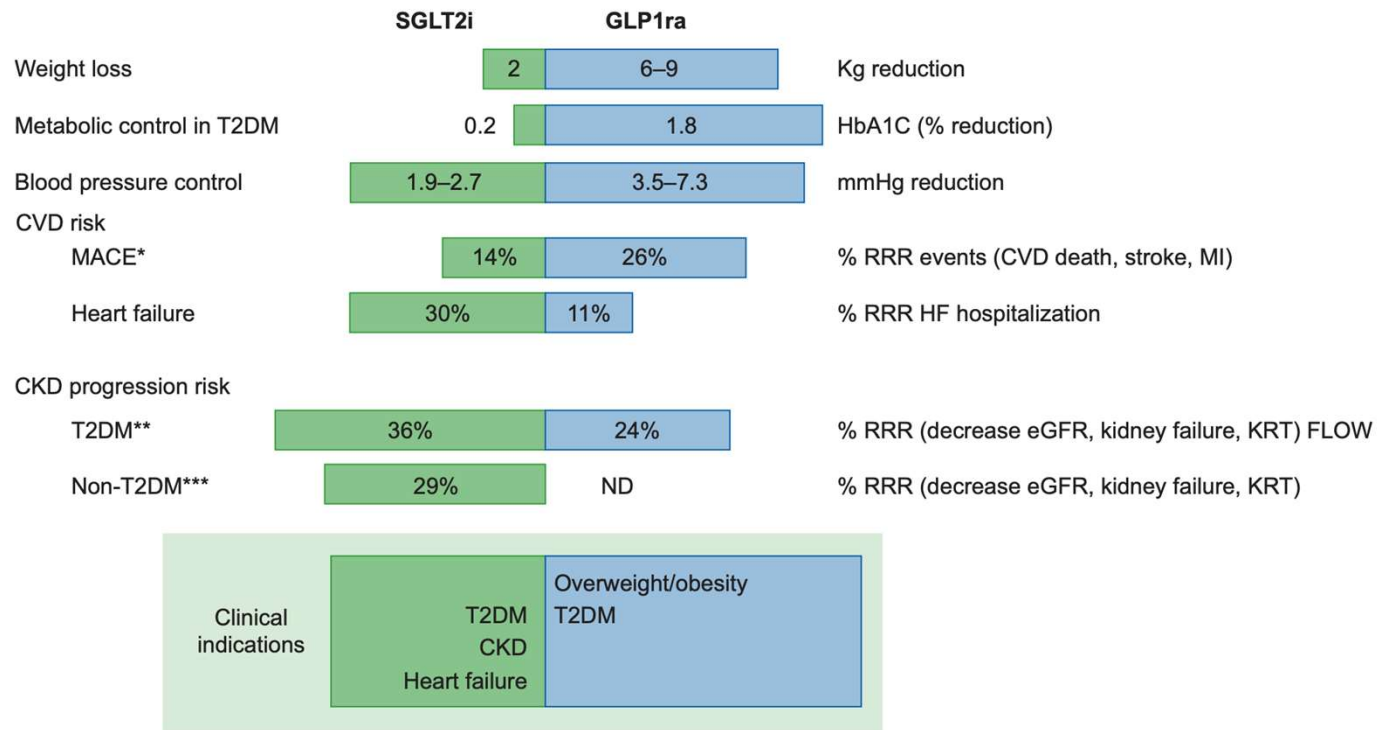
K⁺ 4.9–5.5 mmol/l

- Continue finerenone 10 mg or 20 mg
- Monitor K⁺ every 4 months

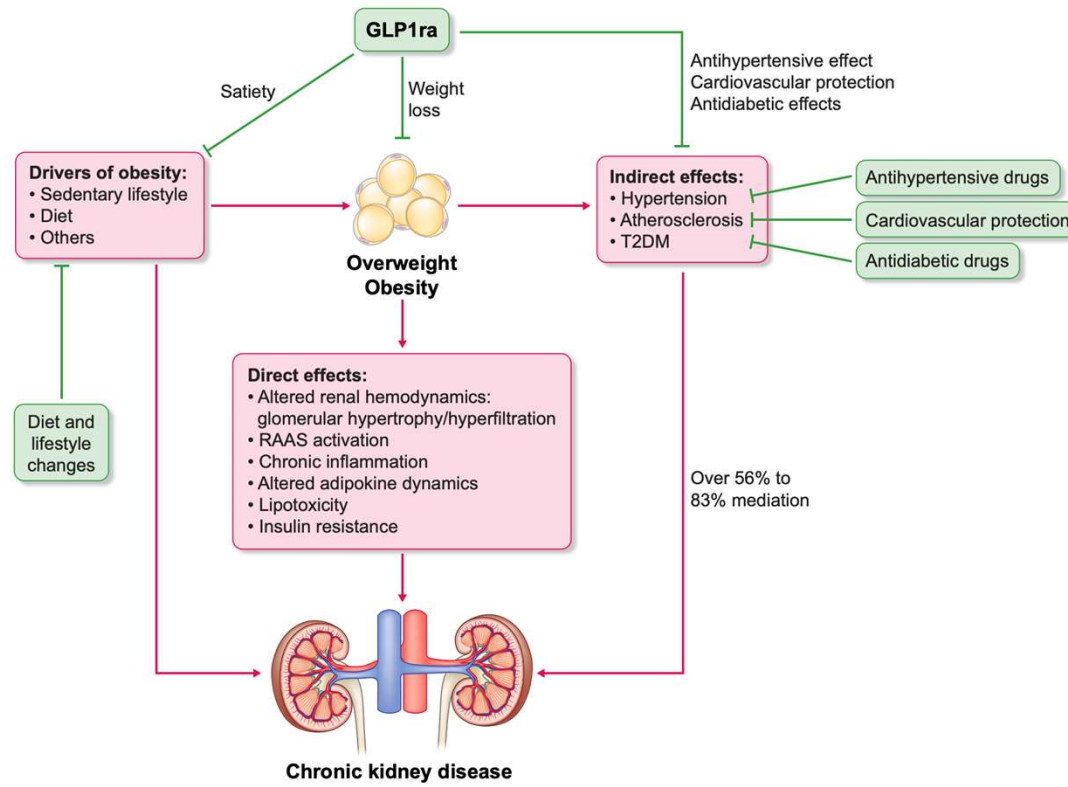
K⁺ >5.5 mmol/l

- Hold finerenone
- Consider adjustments to diet or concomitant medications to mitigate hyperkalemia
- Recheck K⁺
- Consider reinitiation if/when K⁺ ≤5.0 mmol/l

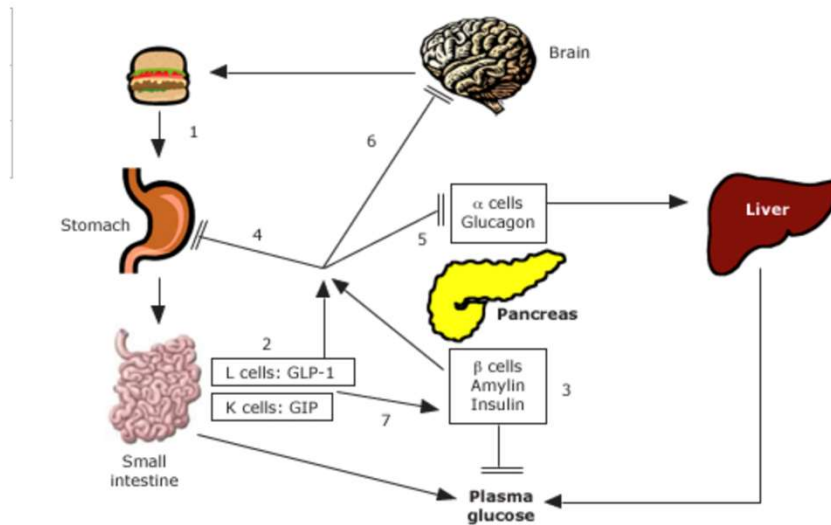
SGLT2i და GLP1ra -ით გამოწვეული შედეგები



GLP-1RA -ით გამოწვეული ცვლილებები



GLP-1 -ის წარმოქმნის გზა და მექანიზმები



In healthy individuals, (1) ingestion of food results in (2) release of gastrointestinal peptides (GLP-1 and GIP) as well as (3) pancreatic beta cell hormones (insulin and amylin). GLP-1 and amylin, in particular, have inhibitory effects on (4) gastric emptying, (5) glucagon release, and (6) appetite. (7) Following the absorption of food, GLP-1 and GIP promote insulin secretion, otherwise known as the incretin effect. In diabetes, these steps are disrupted.

GLP-1: glucagon-like peptide 1; GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide, gastric inhibitory peptide.

GLP-1 and GIP -ის როლი გლუკოზის მეტაბოლიზმში

	GLP-1	GIP
Site of synthesis	Small intestinal L cells	Small intestinal K cells
Glucose-dependent stimulation of insulin secretion	Yes	Yes
Reduction of gastric emptying	Yes	No effect
Reduction of inappropriate glucagon secretion	During euglycemia or hypoglycemia: No effect During hyperglycemia: Suppresses glucagon	During euglycemia or hypoglycemia: Stimulates glucagon During hyperglycemia: No effect
Weight loss	Yes	Yes

GLP-1: glucagon-like peptide 1; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

SGLT2i და GLP1ra -ით გამოწვეული გფს-ის ცვლილება

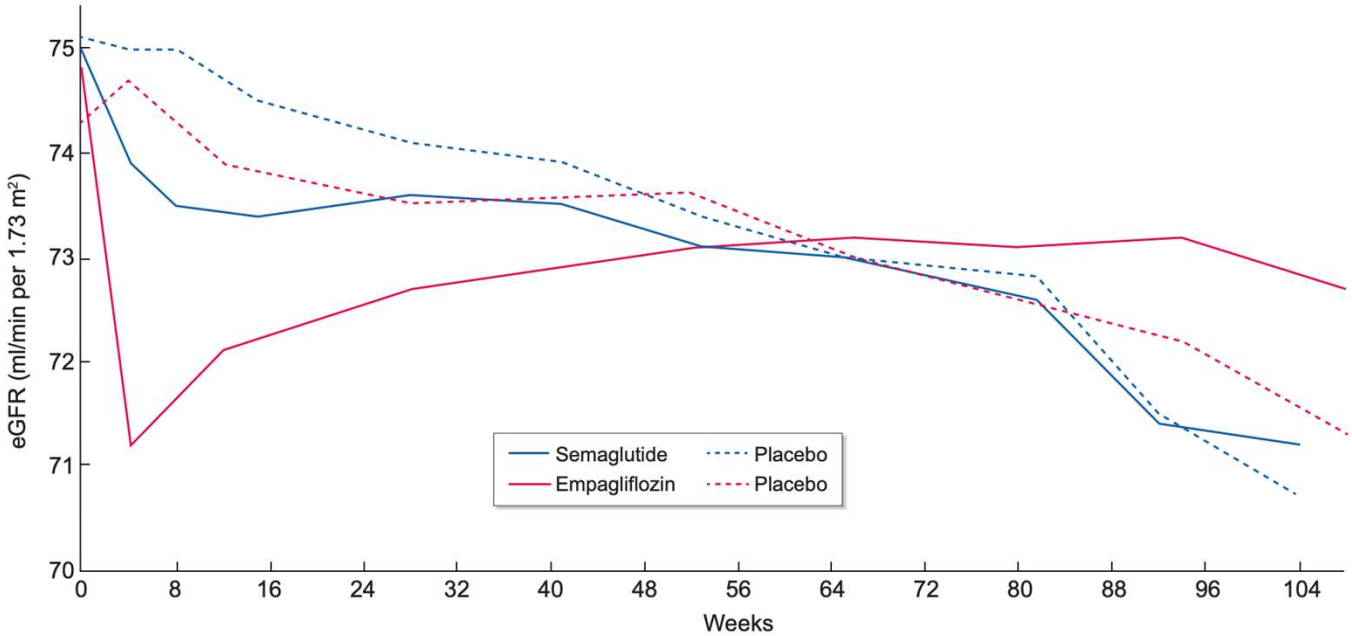


Figure 8: The early decrease in eGFR induced by SGLT2is and GLP-1 RAs appears to differ in magnitude. Results are presented for the EMPA-REG OUTCOME trial (NCT01131676) and SUSTAIN-6 trials performed in people with T2DM who had similar baseline eGFR values [55, 81].

GLP-1RA დოზირება გფს-ის მიხედვით

მედიკამენტი	დოზა	
ლირაგლუტიდი	1.2-1.8მგ 1-ჯერ დღეში	არ საჭიროებს დოზირების ცვლილებას
სემაგლუტიდი(საინექციო)	0.5-1.0 მგ 1-ჯერ კვირაში	არ საჭიროებს დოზირების ცვლილებას
სემაგლუტიდი(ორალური მიღების)	3მგ,7მგ,14 მგ 1-ჯერ დღეში	არ საჭიროებს დოზირების ცვლილებას
დულაგლუტიდი	0.75 და 1.5 მგ 1-ჯერ კვირაში	არ საჭიროებს დოზირების ცვლილებას, მიღება შესაძლებელია თუ გფს>15 მლ/წთ 1.73მ ²

სემაგლუტიდი , თ.ქ.დ და შ.დ. გ.2

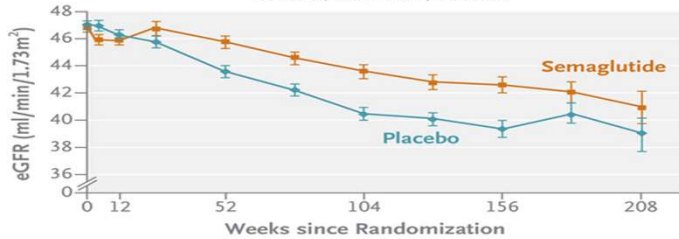
Major Kidney Disease Events

Hazard ratio, 0.76 (95% CI, 0.66–0.88); P=0.0003



Decline in Kidney Function

Difference in mean annual decline, 1.16 ml/min/1.73 m²
95% CI, 0.86–1.47; P<0.001



20 people



Over 3 years

Prevent
1
major kidney
disease event

CONCLUSIONS

In adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease, semaglutide reduced the risk of clinically important kidney outcomes and death from cardiovascular causes.

PARTICIPANTS



WHO 3533 adults

Mean age, 67 years

Men: 70%; Women: 30%

CLINICAL STATUS

High-risk chronic kidney disease

Type 2 diabetes

TRIAL DESIGN

- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- LOCATION: 387 SITES IN 28 COUNTRIES

მადლობა ყურადღებისთვის

