

**Bảo vệ thận cho BN ĐTĐ theo phân tầng nguy cơ của KDIGO:
Khi nào là tối ưu ?**

TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Vân
Khoa Khám Bệnh - Bệnh Viện Bạch Mai

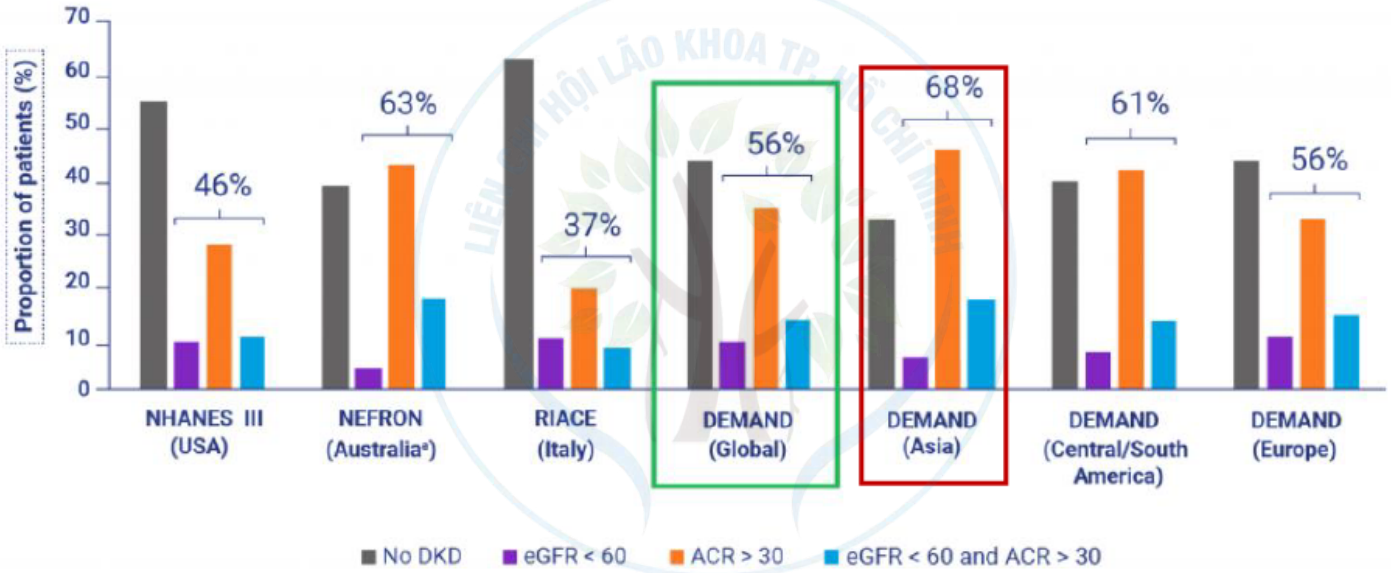
SC-VN-02813

Disclaimer:

- *Information provided in this educational presentation may contain recommendations outside the approved labeling of the drugs under discussion. It is intended to provide healthcare professional audience with pertinent scientific data to form your own conclusions and make your own decisions. This information is not intended to be promoting or recommending any indication, dosage or other claims not covered in the licensed prescribing information.*
- *Please refer to the VN MoH-approved prescribing information for these therapies for a complete list of approved indications and dosing, contraindications and warnings.*
- *This presentation is financially supported by Boehringer Ingelheim.*

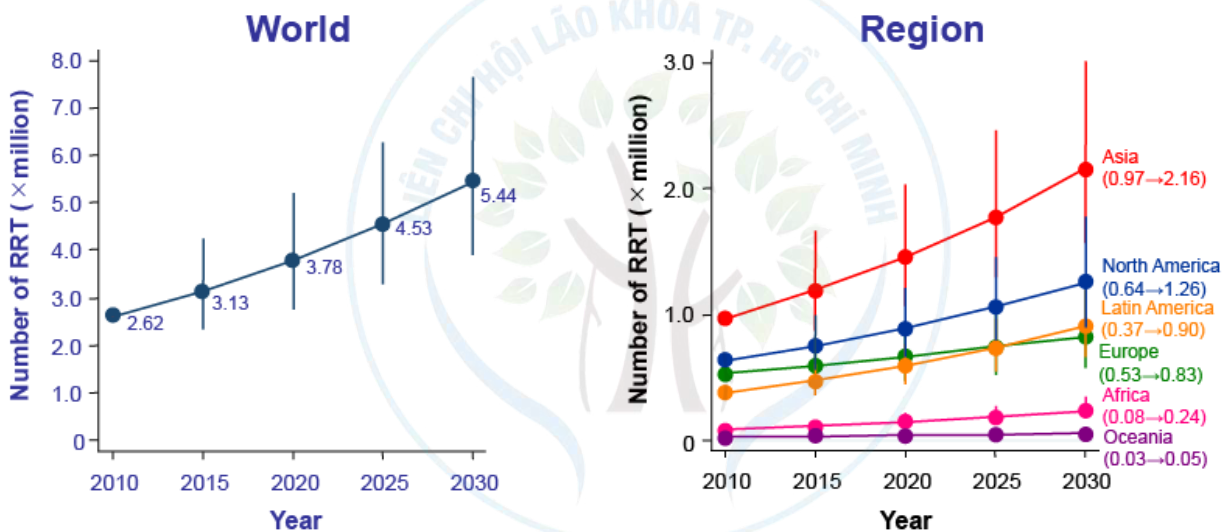
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Biến chứng thận thường gặp ở BN ĐTĐ



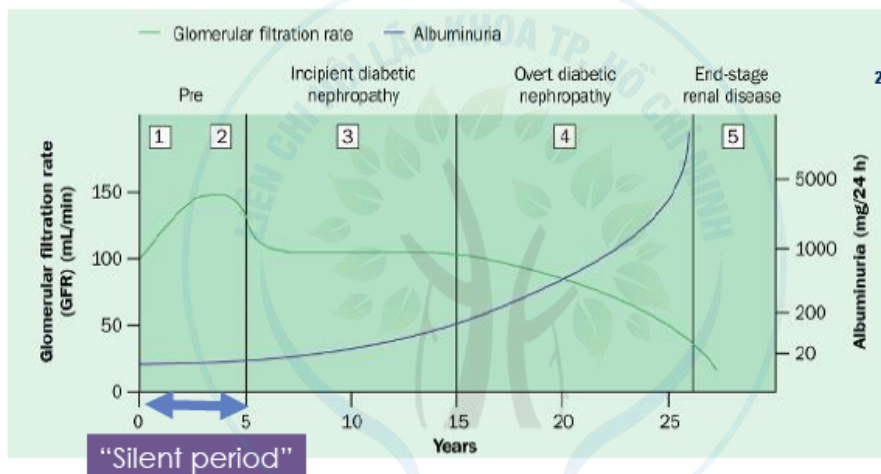
Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med.* 2012 Feb;2(1):1-10
Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust.* 2006 Aug 7;185(3):140-4.

Số BN cần điều trị thay thế thận ngày càng tăng ở châu Á



Liyanage T, et al. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-1982.

Diễn tiến bệnh thận ĐTĐ



Giai đoạn **SỚM** trong diễn tiến tự nhiên của bệnh thận do ĐTĐ, **KHÔNG** có bất thường trên lâm sàng, cận lâm sàng khó có thể xác định BN nào có nguy cơ diễn tiến thành bệnh thận do ĐTĐ

2. Schena, FP and Gesualdo, L. J Am Soc Nephrol (2005) 16:330-33

Phân tầng nguy cơ bệnh thận mạn theo KDIGO Heat Map

		Albuminuria stage, description and range (mg/g)		
		A1	A2	A3
		Normal to mildly increased <30	Moderately increased 30–300	Severely increased >300
eGFR category range (ml/min/1.73 m ²)	G1	≥90 Monitor annually (if CKD)	Monitor annually	Refer* ×2 per year
	G2	60–89 Monitor annually (if CKD)	Monitor annually	Refer* ×2 per year
	G3a	45–59 Monitor annually	Monitor ×2 per year	Refer* ×3 per year
	G3b	30–44 Monitor ×2 per year	Monitor ×3 per year	Refer* ×3 per year
	G4	15–29 Refer* ×3 per year	Refer* ×3 per year	Refer +4 per year
	G5	<15 Refer +4 per year	Refer +4 per year	Refer +4 per year

■ Low risk*
 ■ Moderately increased risk
 ■ High risk
 ■ Very high risk

Clinicians should initiate appropriate management for patients at risk of CKD progression (e.g. blood pressure, diabetes, dyslipidaemia, proteinuria, etc). *Consultation with nephrology service should take place as needed depending on local arrangements regarding frequency of monitoring and timing of referral
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ISN-KDIGO Early CKD Screening, 2022. <https://www.theisn.org/initiatives/ckd-early-screening-intervention/#Quick-Guide-and-Infographics> (accessed May 2022)

Chiến lược giúp ngăn ngừa và làm chậm tiến triển bệnh thận mạn và biến chứng Tim mạch



- Kiểm soát ĐH, HA, lipid máu
- Thay đổi lối sống
 - Bỏ thuốc lá
 - Tăng ăn trái cây, rau củ có thể cải thiện lipid máu, giảm cân và huyết áp
 - eGFR <60 ml/min/1.73 m:
 - Natri ăn vào <2 g/ngày
 - Giảm protein đến mức 0,8g/kg cân nặng khi chưa điều trị lọc máu
- Điều trị bằng thuốc:
 - Lựa chọn thuốc hạ HA
 - Lựa chọn thuốc hạ ĐH
 - Thuốc kháng tiểu cầu, Nonsteroidal MRA

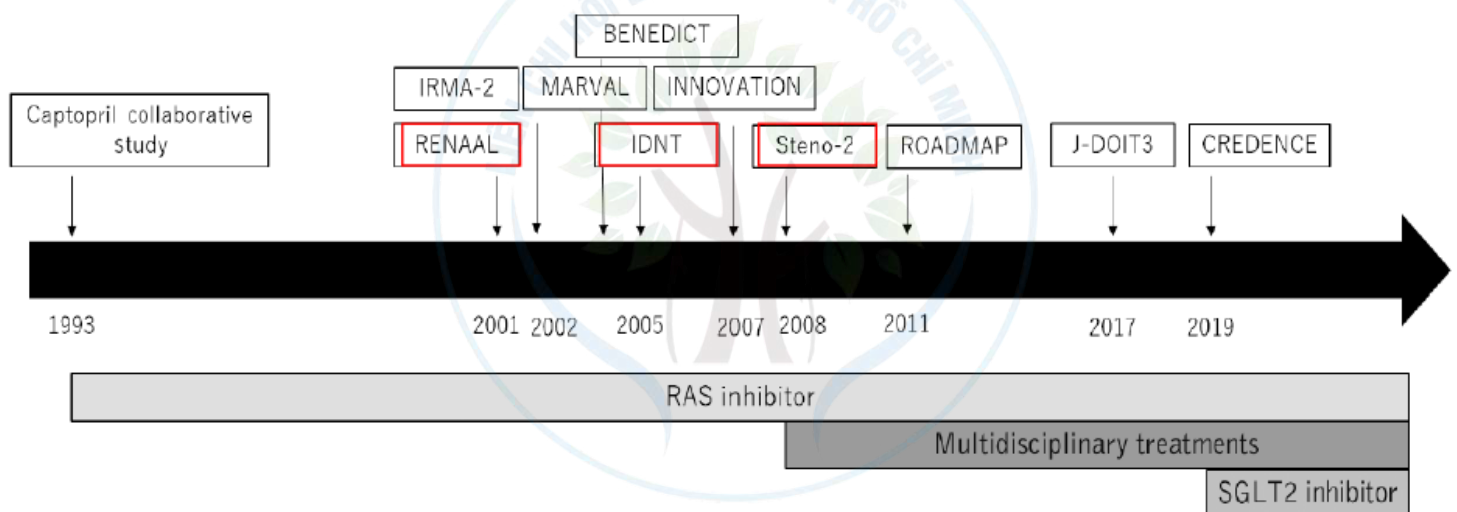
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2013; 2 (5)
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2021; 99 (3)

7

Giấc mơ của bs nội tiết

Ngày càng có nhiều thuốc bảo vệ thận

Current treatment

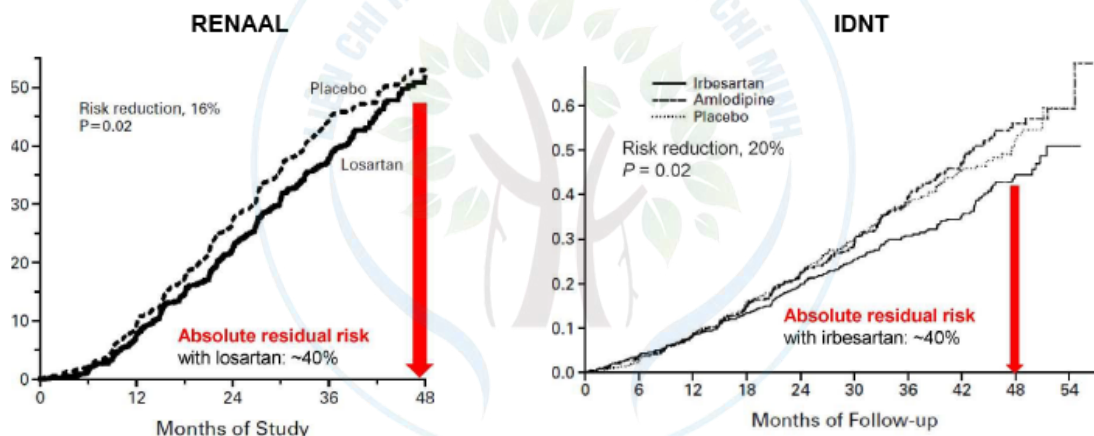


Diabetes Metab J 2021;45:11-26

Chẹn thụ thể Angiotensin trên Bn ĐTĐ típ 2, tăng HA và bệnh thận mạn

Doubling of serum creatinine, ESKD, or death

Lợi ích bảo vệ thận cho bn DKD là khiêm tốn

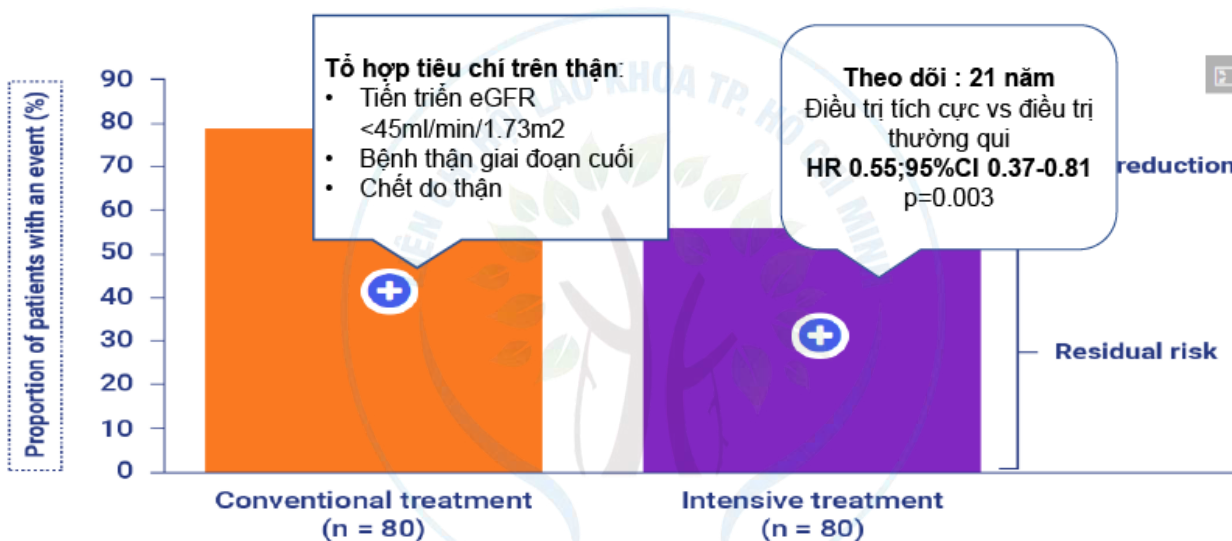


Brenner B, et al. *N Engl J Med* 2001;345:861-869

Lewis EJ, et al. *N Eng J Med*. 2001;345:851-860



NC STENO-2: Kiểm soát tích cực đa yếu tố lên tổ hợp tiêu chí trên thận cần thời gian đủ dài

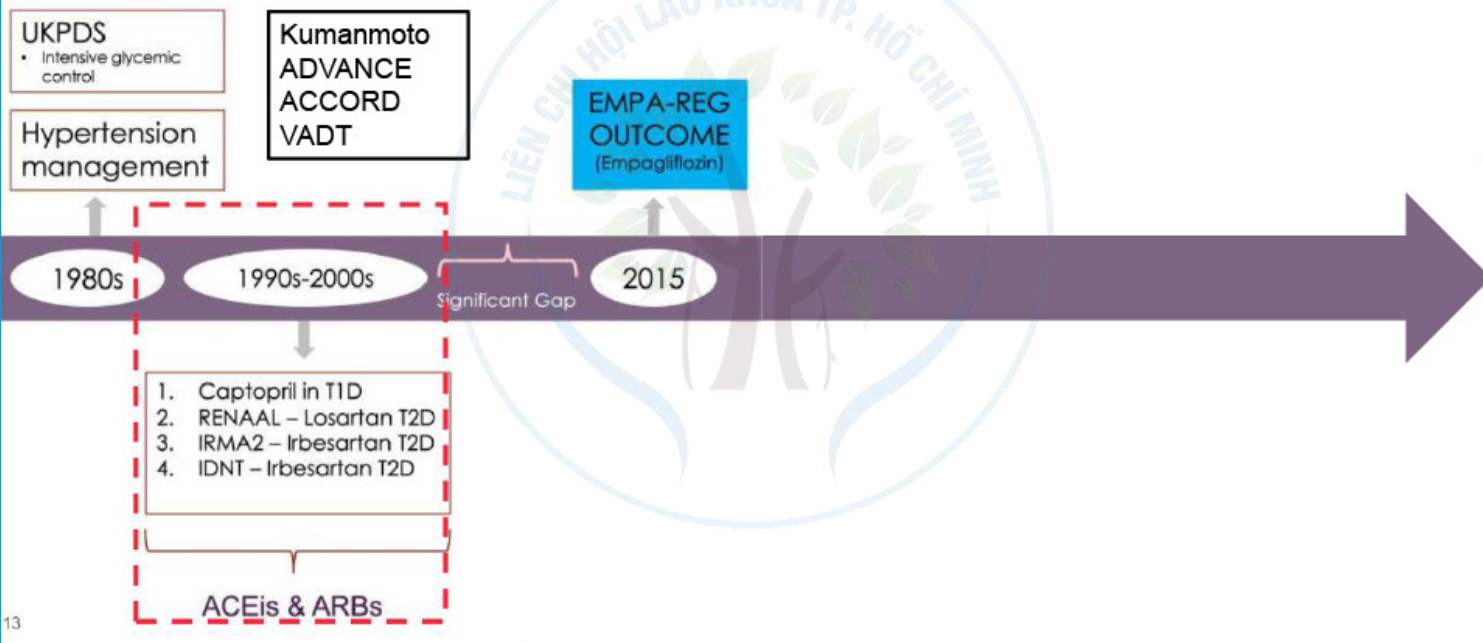


Legend:

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio

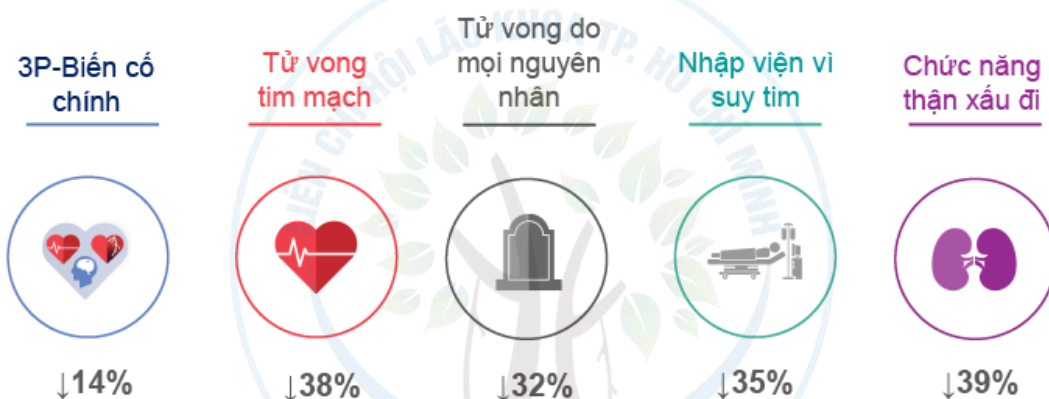
Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits *Kidney Int.* 2017 Apr;91(4):982-988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28187983>

Trong suốt thời gian dài không có liệu pháp mới giúp bảo vệ thận cho



13

Nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME: nghiên cứu đầu tiên cho thấy empagliflozin giúp bảo vệ tim mạch – thận ở BN ĐTĐ

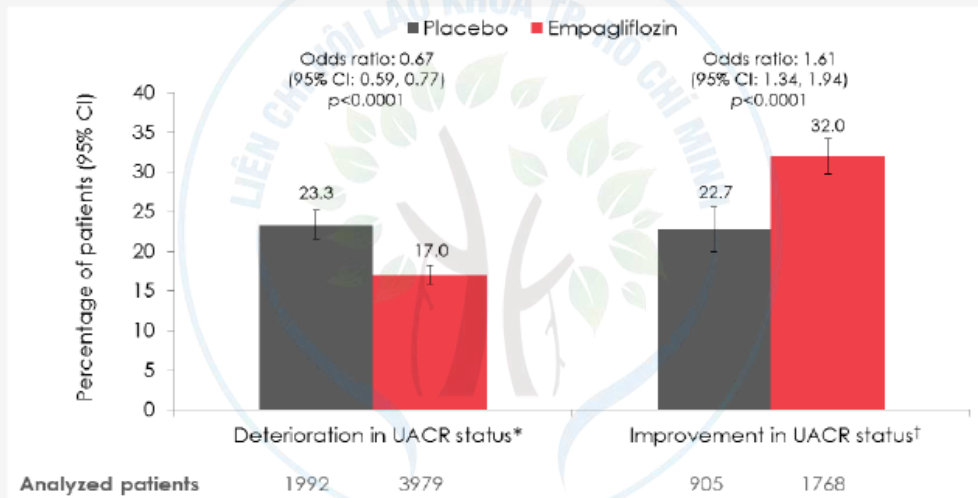


Empagliflozin thêm vào liệu pháp điều trị chuẩn giúp giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị chuẩn nguy cơ tổn thương mạch nhỏ và mạch lớn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh lý tim mạch từ trước

Empagliflozin is not indicated for the treatment of HF or kidney disease.
3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular events; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HHF, hospitalisation for heart failure; T2D, type 2 diabetes
1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-26; 2. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-34



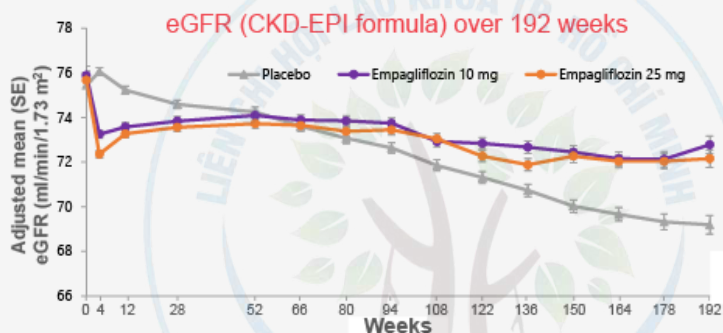
Empagliflozin giúp đảo ngược diễn tiến & thoái triển albumin niệu



*Shift from normo- to micro- or macroalbuminuria or from micro- to macroalbuminuria.
†Shift from micro- to normoalbuminuria or from macro- to micro- or normoalbuminuria.
Normoalbuminuria: UACR <30 mg/g; microalbuminuria: UACR ≥30 to <300 mg/g; macroalbuminuria: UACR >300 mg/g.

Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5: 610–21

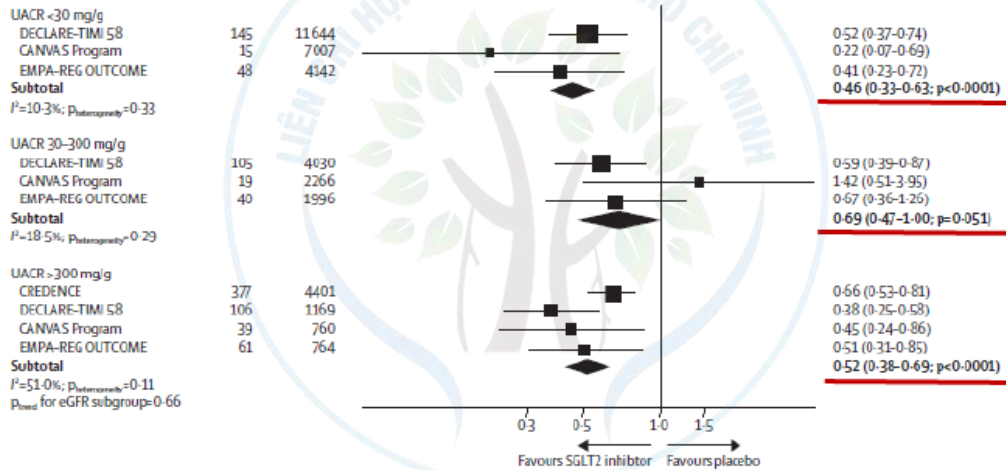
Empagliflozin làm chậm suy giảm chức năng thận (eGFR) sv placebo theo thời gian



No. analysed	0	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524
No. in follow-up for adverse/outcome events															
Total	7020	7020	6996	6931	6884	6765	6696	6651	6088	5114	4443	3961	3488	2707	1703

SGLT2i bảo vệ thận tốt hơn khi albumin niệu thấp

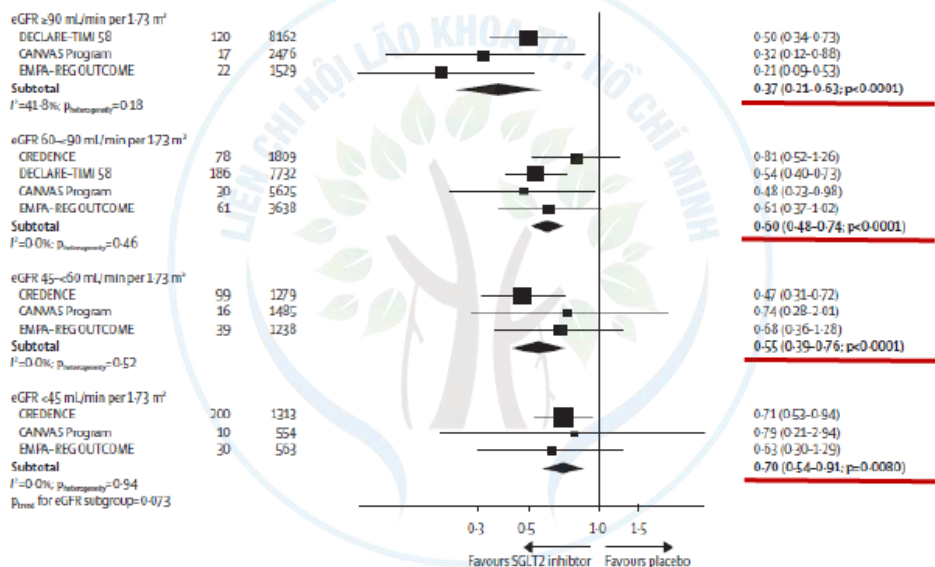
Tiêu chí kết hợp: Giảm chức năng thận, BTM giai đoạn cuối, tử vong do bệnh thận



Neuen et al; Lancet Endocrinology 2019; doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6

SGLT2i bảo vệ thận tốt hơn khi chức năng thận còn tốt

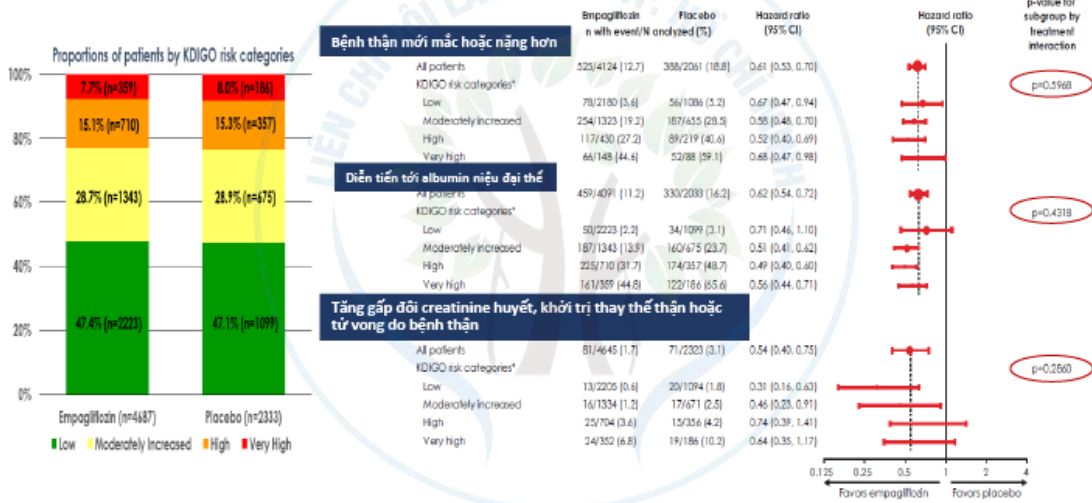
Tiêu chí kết hợp: Giảm chức năng thận, BTM giai đoạn cuối, tử vong do bệnh thận



Neuen et al; Lancet Endocrinology 2019; doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

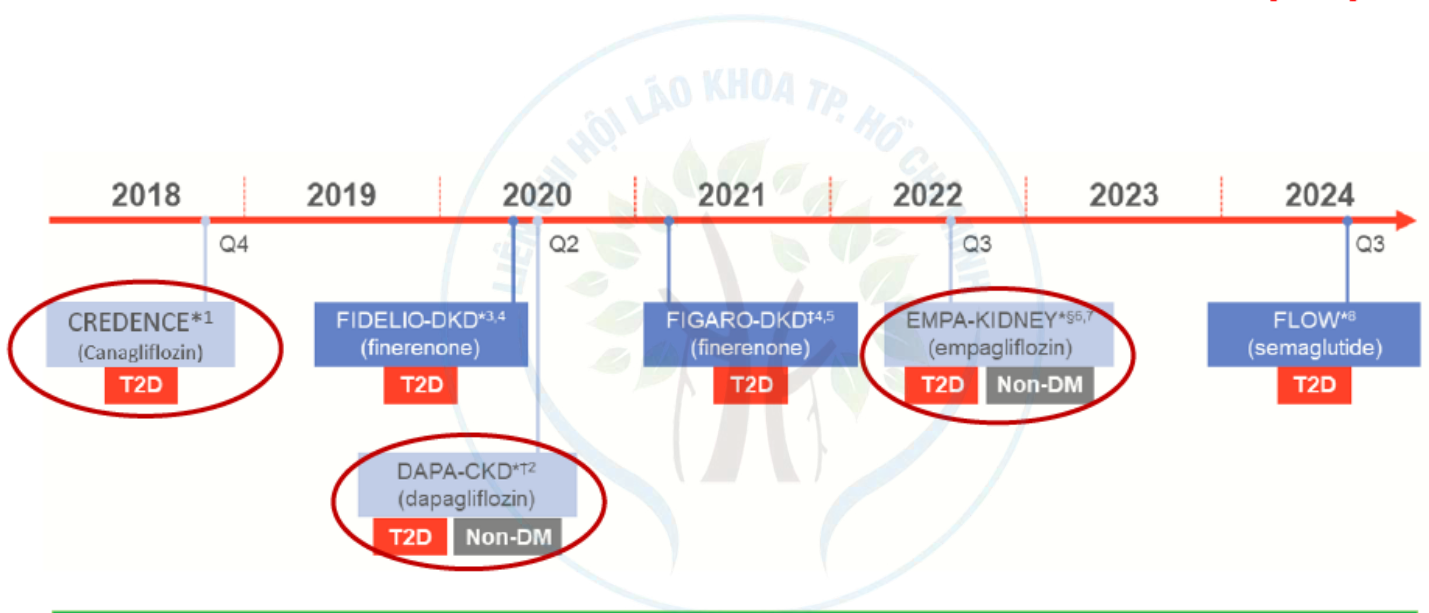
Empagliflozin giảm kết cục thận nhất quán trên các phân tầng nguy cơ bệnh thận (KDIGO)



Cox regression analysis in patients treated with ≥ 1 dose of study drug. *68 patients were excluded as subgroup variable was missing. *Accompanied by eGFR ≤ 45 ml/min/1.73 m². KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Giấc mơ của bs nội tiết

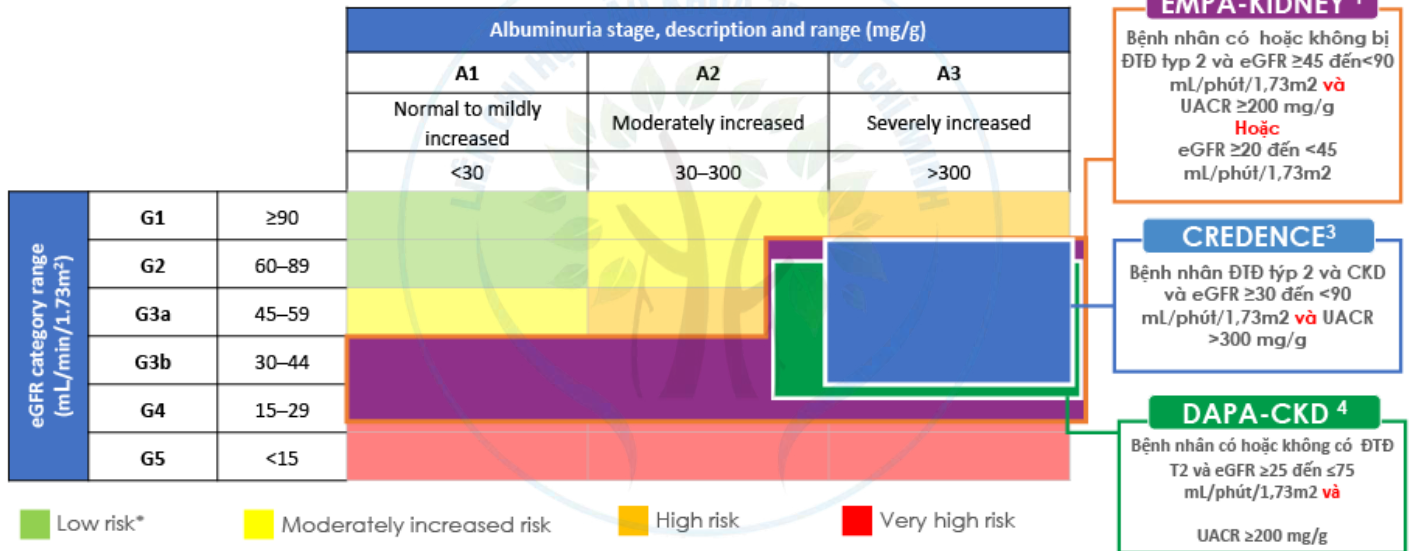
Ngày càng có nhiều thuốc bảo vệ thận



SGLT2i làm thay đổi cục diện và kết cục ở bn DKD

EMPA-KIDNEY tuyển bệnh với dân số bệnh thận mạn phổ rộng

Prognosis of CKD by eGFR and albuminuria categories²



*If no other markers of kidney disease, no CKD.
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; T2D, type 2 diabetes.
1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. [Published online ahead of print March 3 2022]. *Nephrol Dial Transplant*. 2022. DOI:10.1093/ndt/gfac054 2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150. 3. Perkovic V, et al. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295–2306 4. Wheeler DC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700.

Các nghiên cứu chuyên biệt trên BN CKD của SGLT-2i

CRENDENCE (2019) Canagliflozin

ESKD, tăng gấp đôi creatinine huyết thanh, tử vong do nguyên nhân thận hoặc tử vong do bệnh tim mạch



↓ 30% RRR
p<0.0001

Bệnh nhân CKD ± ĐĐT
eGFR ≥30 đến <90 mL/phút/1,73m²
và UACR >300 mg/g

DAPA-CKD (2020) Dapagliflozin

Giảm eGFR ≥50% kéo dài, ESKD hoặc tử vong do thận hoặc bệnh tim mạch



↓ 39% RRR
p<0.001

Bệnh nhân CKD ± ĐĐT
eGFR ≥25 đến ≤75 mL/phút/1,73m²
và UACR ≥200 mg/g

EMPA-KIDNEY (2022) Empagliflozin

Giảm eGFR ≥40% kéo dài, ESKD hoặc tử vong do thận hoặc bệnh tim mạch

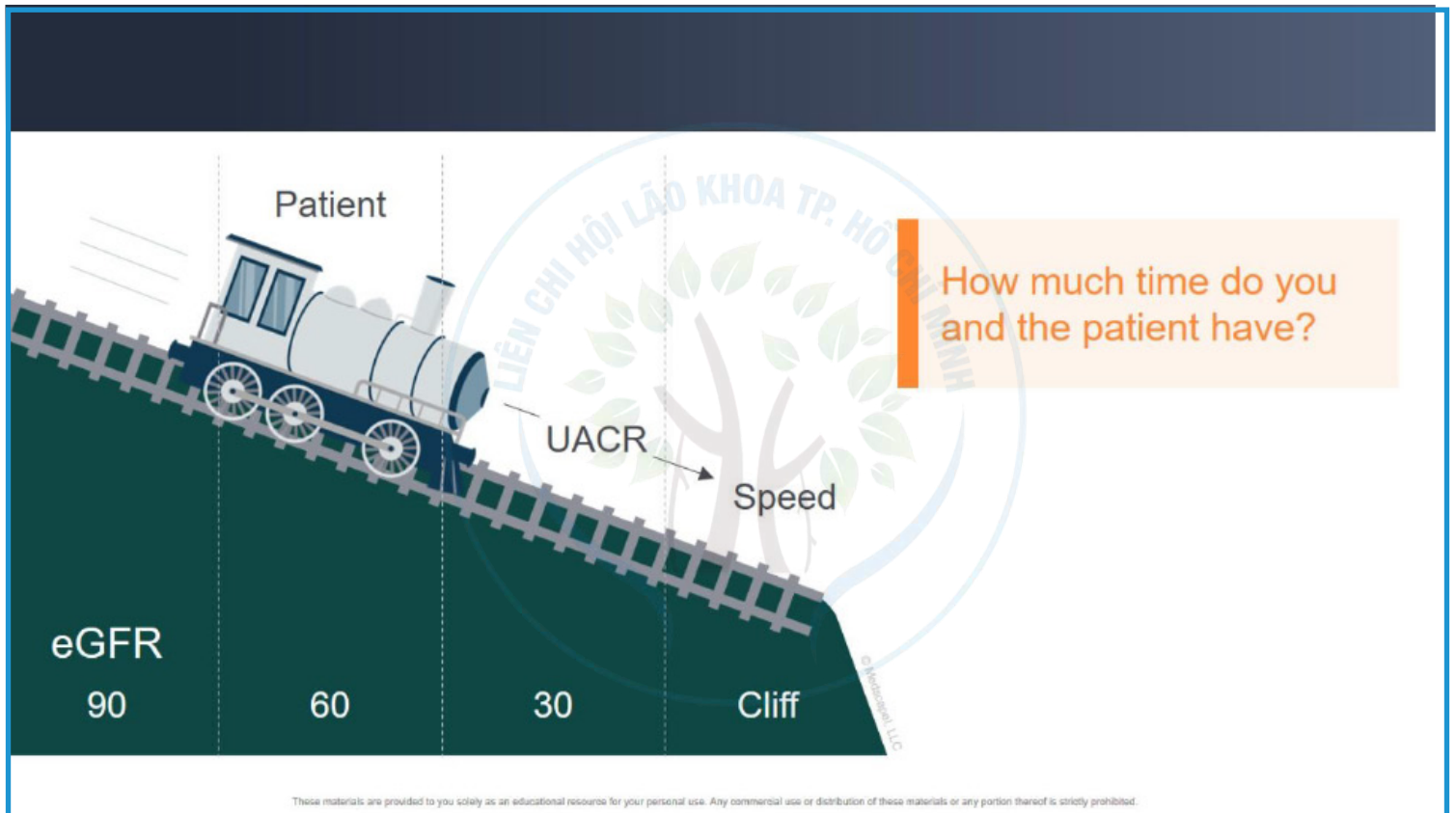


↓ 28% RRR
p<0.001

BN CKD ± ĐĐT
eGFR ≥45 đến <90 mL/phút/1,73m² và UACR ≥200 mg/g
HOẶC
eGFR ≥20 đến <45 mL/phút/1,73m²

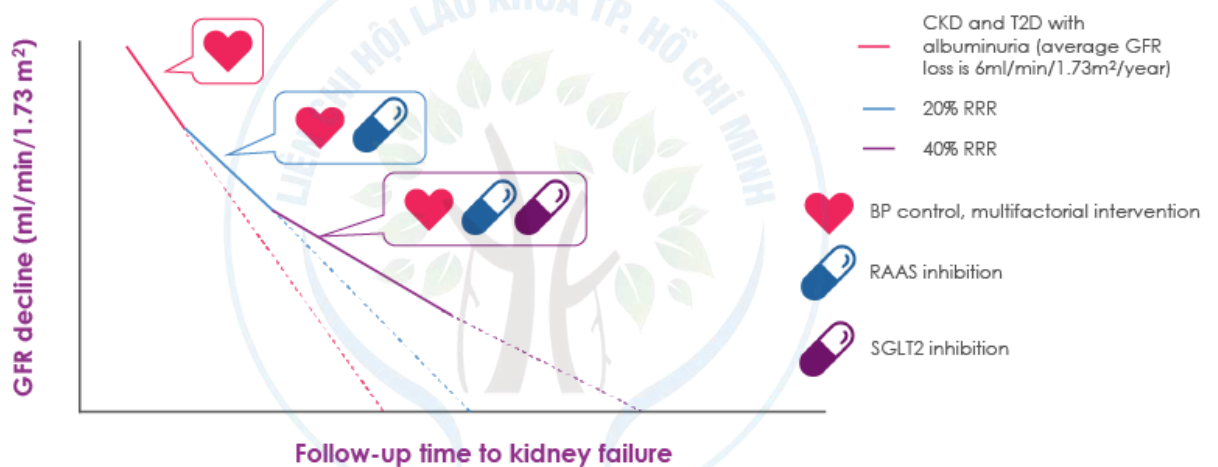
SGLT-2i s are currently not indicated for the treatment of chronic kidney disease. Please refer to the local product information

Heerspink HJL et al. *N Engl J Med* 2020;383:1438; Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2019;380:2995; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

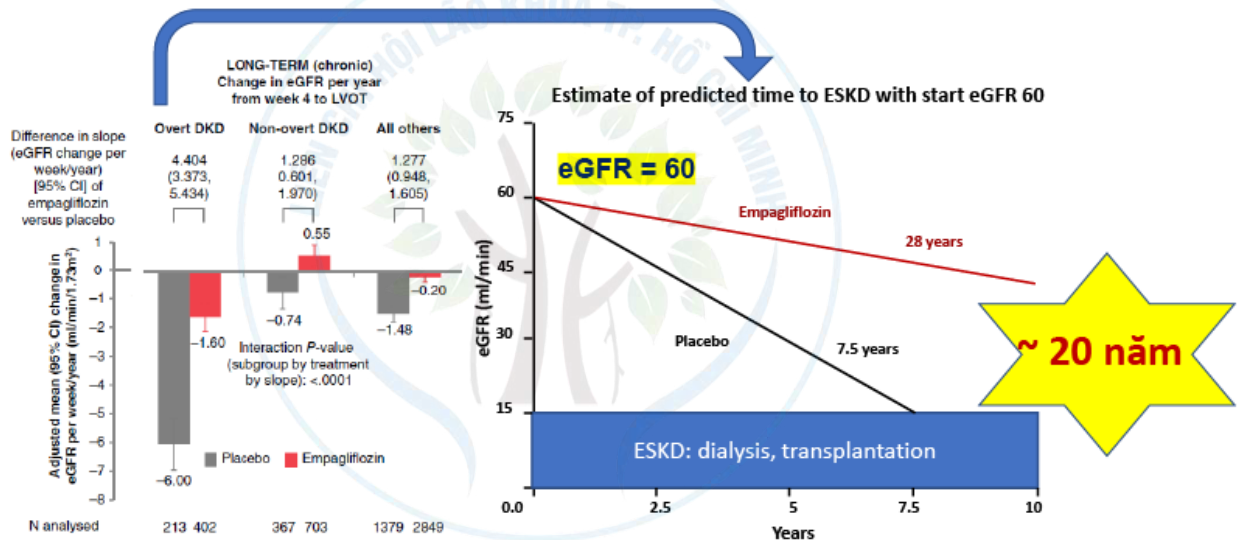


Quản lý đa yếu tố, sử dụng các trụ cột điều trị BN BTM giúp kéo dài thời gian tới bệnh thận giai đoạn cuối

The incremental benefit of multifactorial intervention on GFR decline in patients with CKD and T2D



Phân tích từ NC EMPA-REG OUTCOME® :
Điều trị với empagliflozin giúp kéo dài thời gian tiến triển đến ESKD

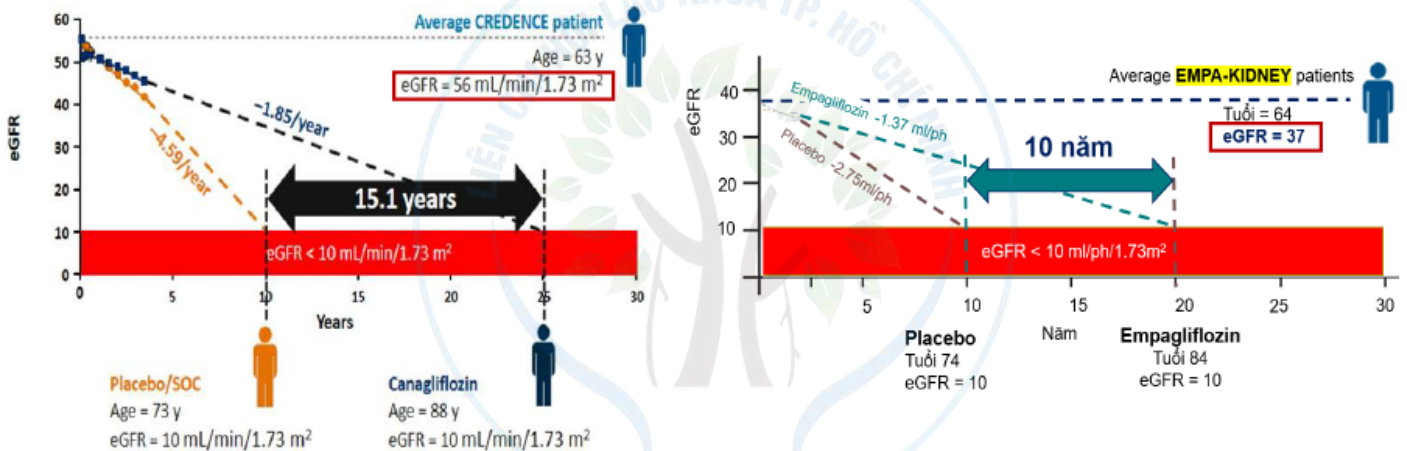


Wanner, C, Inzucchi, SE, Zinman, B, et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial.

Diabetes Obes Metab. 2020; 1– 13

SGLT2i làm chậm diễn tiến tới ESKD ở BN CKD

(phân tích từ các NC trên BN bệnh thận mạn như CRENDENCE & EMPA-KIDNEY)

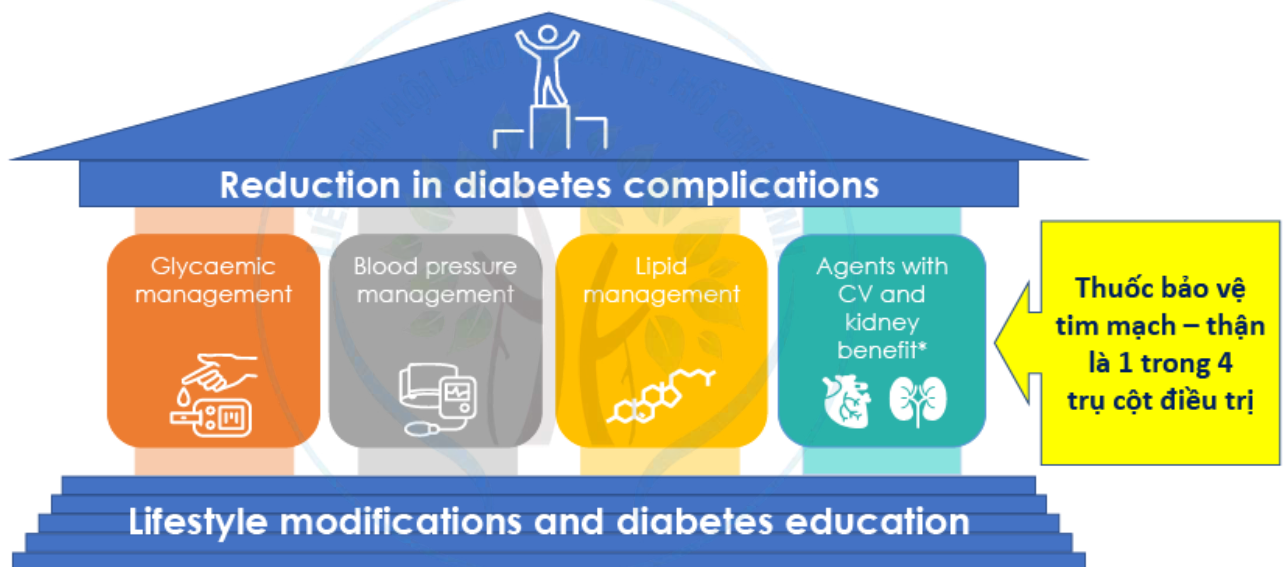


N Engl J Med 2019; 380:2295-2306 DOI: 10.1056/NEJMoa1811744; N Engl J Med 2022 DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

Prevention is more important than Treatment



Khuyến cáo ADA 2022: Tiếp cận đa yếu tố nhằm ngăn ngừa biến chứng ĐTĐ



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

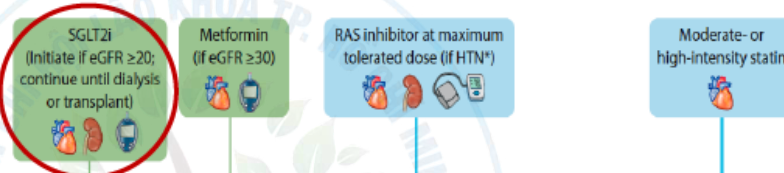
Đồng thuận ADA KDIGO 2022: SGLT-2i là thuốc điều trị đầu tay ở BN ĐTD kèm bệnh thận mạn

Lifestyle



Regular risk factor reassessment (every 3-6 months)

First-line drug therapy



Khuyến cáo điều trị SGLT-2i ở bệnh nhân mắc ĐTD, bệnh thận mạn với eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m² (1A).

- The recommendation for SGLT2i is for kidney and cardiovascular protection and has been shown to have safety and benefit in CKD patients, **even for those without T2D**. Thus, if patients are already being treated with other glucose-lowering agents, an SGLT2i can be added to current treatment regimen
- It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when patients may be at greater risk for ketosis).
- A reversible decrease in the eGFR with commencement of SGLT2i treatment may occur and is generally not an indication to discontinue therapy.
- Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below 20 ml/min per 1.73 m², unless it is not tolerated or kidney replacement therapy is initiated.
- Recommendation to use SGLT2i does not apply to kidney transplant recipients

<https://doi.org/10.2337/dci22-0027>

Hướng dẫn sử dụng OADs theo chức năng thận

	Stage 3b (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²)	Stage 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)
Metformin	Reduce dose to 1000 mg/day	Contraindicated	
Insulin	Initiate and titrate conservatively to avoid hypoglycemia		
SGLT2 inhibitors*			
Canagliflozin	Maximum 100 mg daily	Initiation not recommended; may continue 100 mg daily if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Dapagliflozin	10 mg daily [†]	Initiation not recommended with eGFR <25 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Empagliflozin	10 mg daily [‡]	Initiation not recommended with eGFR <20 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
DPP-4 inhibitors			
Alogliptin	Maximum 12.5 mg daily	Maximum 6.25 mg daily	
Linagliptin	No dose adjustment required		
Saxagliptin	Maximum 2.5 mg daily		
Sitagliptin	Maximum 50 mg daily	Maximum 25 mg once daily	
Sulfonylureas (2nd generation)			
Glimepiride	Initiate conservatively at 1 mg daily and titrate slowly to avoid hypoglycemia		
Glipizide	Initiate conservatively (e.g., 2.5 mg once daily) and titrate slowly to avoid hypoglycemia		
Glyburide	Use not recommended		
Thiazolidinediones			
Pioglitazone	No dose adjustment required		
α-Glucosidase inhibitors			
Acarbose	No dose adjustment required	Use not recommended	
Miglitol	No dose adjustment required	Use not recommended	

**Nhóm SGLT-2i:
Empagliflozin
có thể khởi trị
được từ
eGFR ≥ 20)**

<https://doi.org/10.2337/dci22-0027>

Empagliflozin is not indicated for the treatment of chronic kidney disease currently. Please refer to the VN MoH-approved product prescribing information

KẾT LUẬN

1. Bệnh thận mạn là biến chứng thường gặp ở BN ĐTĐ, làm gia tăng gánh nặng cho hệ thống y tế. Trong suốt thời gian dài, không có các trị liệu giúp cải thiện kết cục thận ở BN ĐTĐ.
2. SGLT-2i là nhóm thuốc có tác dụng bảo vệ thận, ngăn ngừa biến chứng trên phổ rộng nguy cơ bệnh thận mạn theo phân tầng nguy cơ của KDIGO. Thuốc giúp giảm tiên triễn bệnh thận mạn, giảm albumin niệu, thoái triễn quá trình diễn triễn của bệnh.
3. SGLT-2i được khuyến cáo với mức độ bằng chứng cao nhất cho bệnh nhân ĐTĐ có bệnh thận mạn (1A), là liệu pháp điều triễn đầu tay trong các khuyến cáo & đồng thuận ADA KDIGO 2022. Thuốc nên được khởi triễn sớm để bảo vệ cơ quan đích (Tim mạch – thận) ở BN ĐTĐ, đặc biệt ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn

Xin trân trọng cảm ơn!

