

シンポジウム②:

CGM (FreeStyle[®]リブレプロ) でHbA1cの壁を破る!

DKD患者の夜間の無自覚遷延性低血糖をCGM
で回避し認知症予防

今日お話しすること

腎保護治療の最新動向

腎保護治療に伴う**リスク**とは？

腎保護治療と**フレイル・サルコペニア**

腎保護治療と**夜間無自覚遷延性低血糖**

JMAP方式による慢性疾患の重症化予防

対象疾患	糖尿病性 腎臓病	フレイル サルコペニア	無症候性 冠動脈疾患	脳動脈 硬化症
阻止する病態	透析導入	転倒骨折	急性冠症候群	脳梗塞
トリアージ ツール	eGFR低下率	開眼片足立ち 時間	冠動脈プラーク CT値	開発中
治療障害 要因	塩分過剰 脱水	タンパク摂取 不足	ISTの不徹底	開発中
重症化予防 治療手段	GLP-1受容体 作動薬 SGLT2阻害剤	転倒予防運動 プログラム	抗PCSK9抗体 製剤	開発中
地域実践	アウトカムの 出た事例が 多数稼働中	地域実験中	地域実験中	

腎保護治療の最新情報

糖尿病性腎症の病態とは？

腎保護トリプルセラピーとは？

糖尿病性腎症の病態生理

**糸球体高血圧が
全ての始まり**

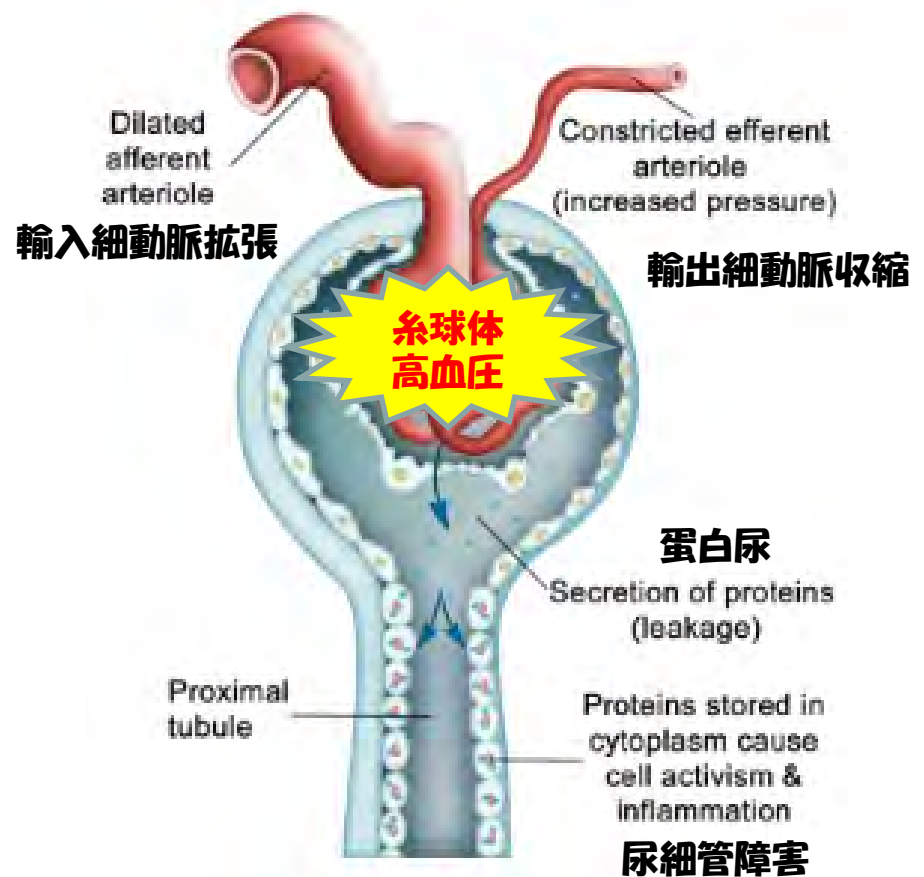


糖尿病性腎症と糸球体高血圧

健常者



糖尿病患者



腎保護トリプルセラピーを構成する





3つの腎保護作用薬剤

ARB (A II 受容体拮抗薬)

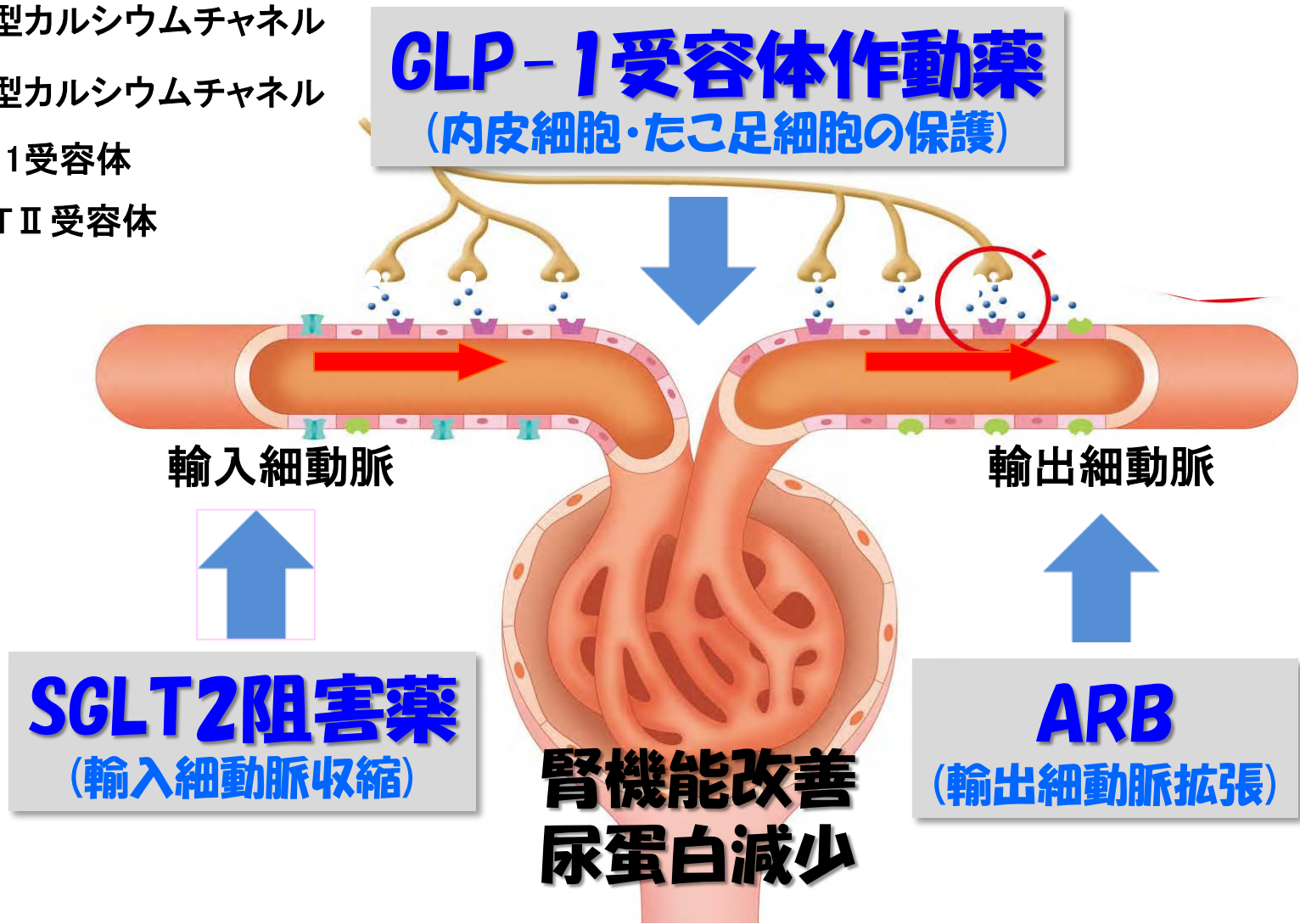
GLP-1 受容体作動薬

SGLT2 阻害薬

ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬による腎保護の機序

-  N型カルシウムチャネル
-  L型カルシウムチャネル
-  $\alpha 1$ 受容体
-  AT II 受容体

GLP-1受容体作動薬
(内皮細胞・たこ足細胞の保護)



SGLT2阻害薬

(輸入細動脈収縮)

腎機能改善
尿蛋白減少

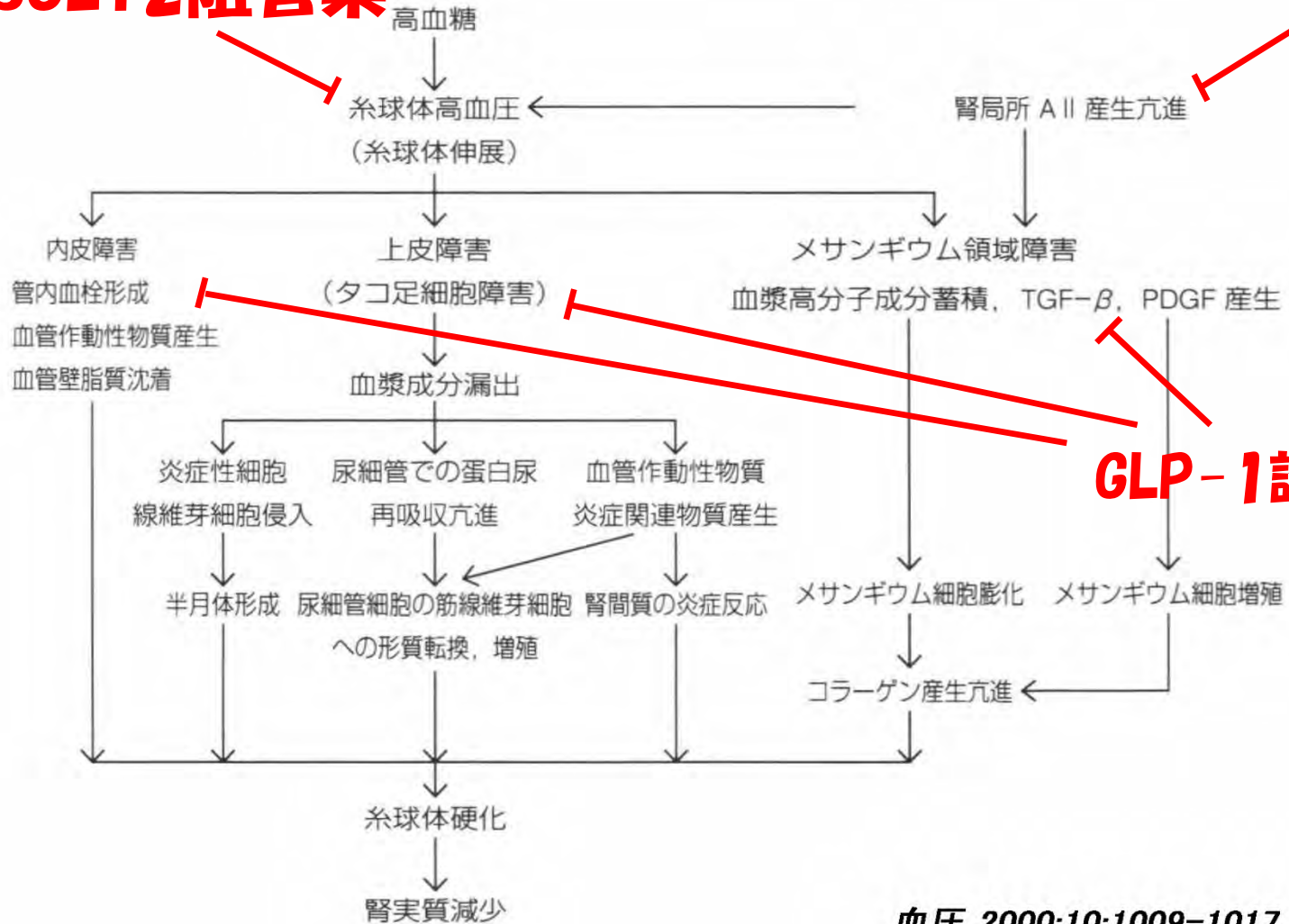
ARB

(輸出細動脈拡張)

ARB、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬による腎保護の機序

SGLT2阻害薬

ARB

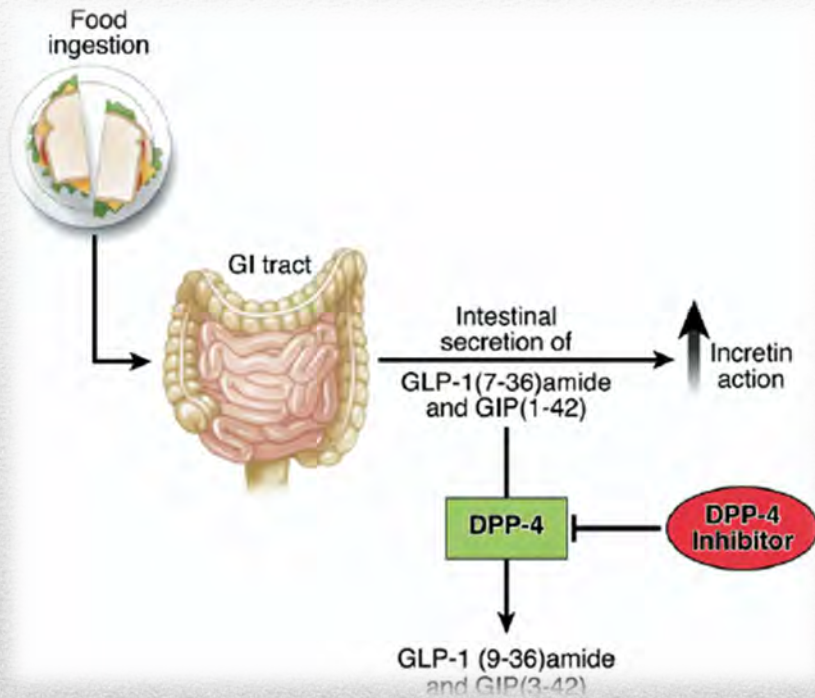


GLP-1誘導体

腎保護トリプルセラピーの核となる

GLP-1受容体作動薬

GLP-1の多面的作用




GLP-1 : 胰外作用

lar

Microvascular

Co-morbidities

Intrapancreatic actions

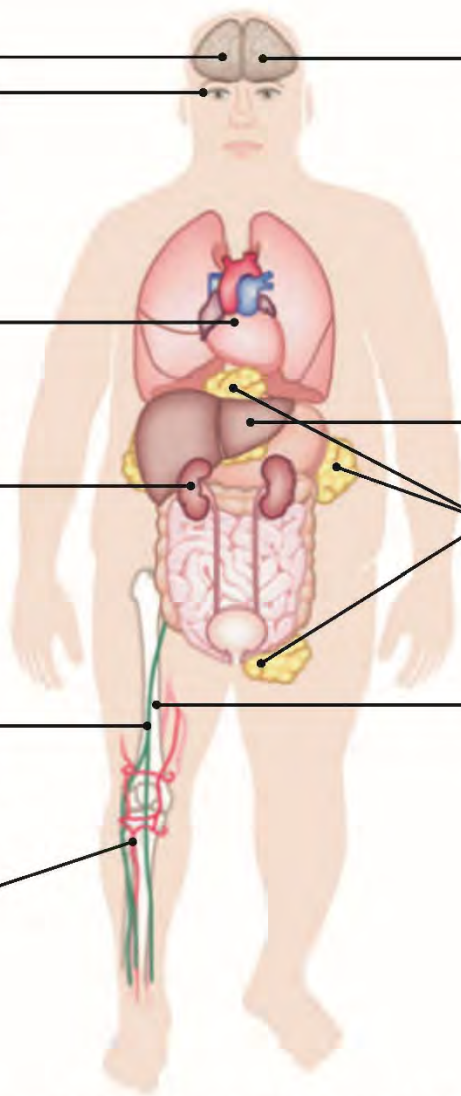


- Insulin secretion**
GIP: Stimulate
GLP-1 : Stimulate
- β cell mass**
GIP: Increase
GLP-1 : Increase
- Glucagon secretion**
GIP: Stimulate
GLP-1 : Suppress

- Cerebrovascular disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Cardiovascular disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Hypertension**
GIP: Unknown
GLP-1: Improve
- Dyslipidemia**
GIP: Unknown
GLP-1: Improve
- Inflammation**
GIP: Prevent
GLP-1 : Prevent
- Peripheral artery disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent

- Retinopathy**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Nephropathy**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Neuropathy**
GIP: Prevent
GLP-1 : Prevent

- Dementia**
GIP: Improve
GLP-1 : Improve
- Fatty liver**
GIP: Exacerbate
GLP-1 : Improve
- Obesity**
GIP: Exacerbate
GLP-1 : Improve
- Bone fracture**
GIP: Improve
GLP-1 : Improve

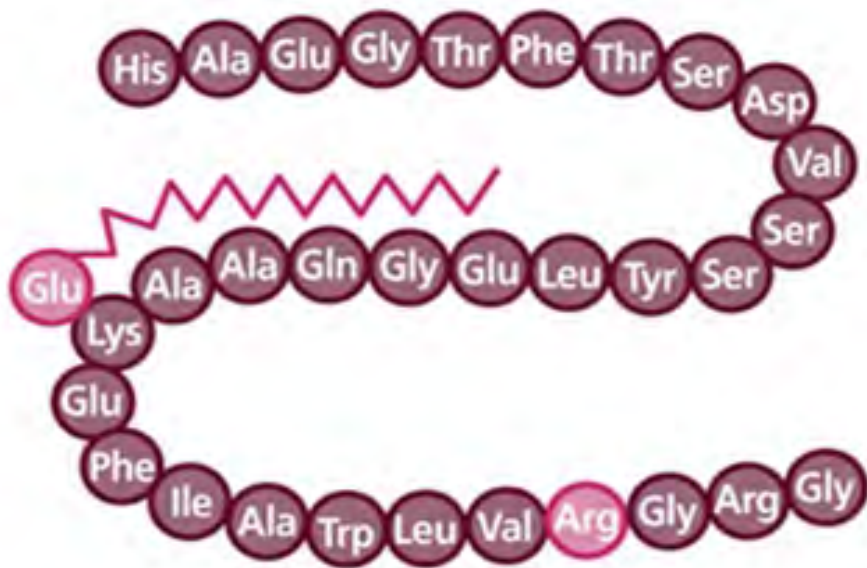


Effects of GIP and GLP-1 expected from animals and/or cultured cells

Current Opinion in Pharmacology

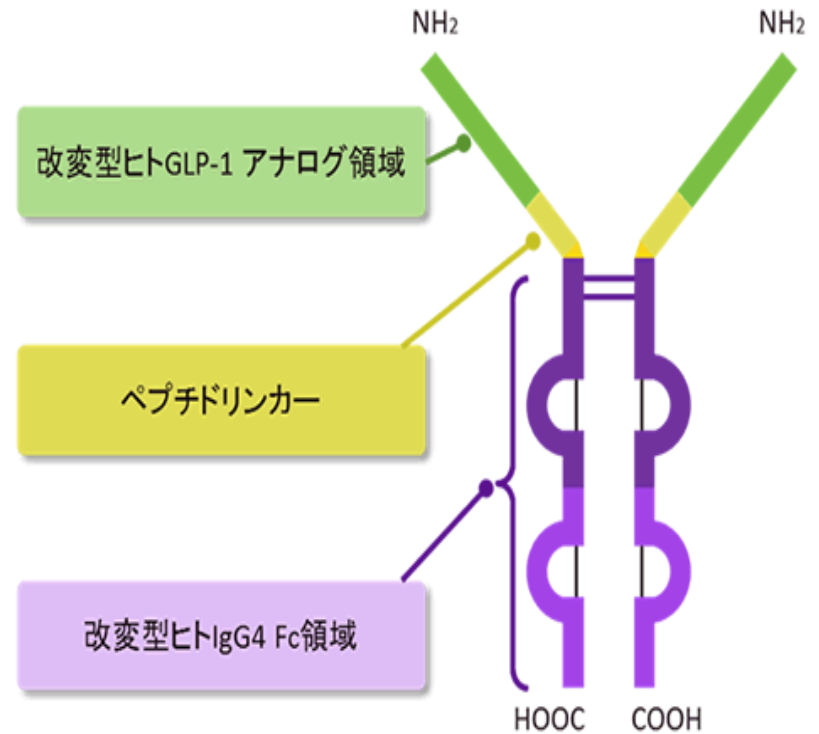
Yabe D, Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. Curr Opin Pharmacol. 2013

リラグルチドの構造



一日一回投与

デュラグルチドの構造



週一回投与

リラグルチドの腎保護作用に関する 最初の臨床研究論文(2013年)

Tohoku J. Exp. Med., 2013, 231, 57-61

The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Liraglutide, Attenuates the Progression of Overt Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients

Shigeki Imamura,¹ Keiji Hirai¹ and Aizan Hirai¹

¹Department of Internal Medicine, Chiba Prefectural Togane Hospital, Togane, Chiba, Japan

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of the incretins, gut hormones released from the intestine in response to food intake. GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists have been used to treat type 2 diabetes. Here, we studied the effect of the administration of a GLP-1R agonist, liraglutide, on proteinuria and the progression of overt DN in type 2 diabetic patients. Twenty-three type 2 diabetic patients with overt DN, who had already been treated with blockade of renin-angiotensin system under dietary sodium restriction, were given liraglutide for a period of 12 months. Treatment with liraglutide caused a significant decrease in HbA1c from $7.4 \pm 0.2\%$ to $6.9 \pm 0.3\%$ ($p = 0.04$), and in body mass index (BMI) from $27.6 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ to $26.5 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ after 12 months ($p < 0.001$), while systolic blood pressure did not change. The progression of DN was determined as the rate of decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). The 12-month administration of liraglutide caused a significant decrease in proteinuria from $2.53 \pm 0.48 \text{ g/g creatinine}$ to $1.47 \pm 0.28 \text{ g/g creatinine}$ ($p = 0.002$). The administration of liraglutide also substantially diminished the rate of decline in eGFR from $6.6 \pm 1.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ to $0.3 \pm 1.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ ($p = 0.003$). Liraglutide can be used not only for reducing HbA1c and BMI, but also for attenuating the progression of nephropathy in type 2 diabetic patients.

Keywords: diabetic nephropathy; extra-pancreatic actions; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; liraglutide; overt proteinuria

Tohoku J. Exp. Med., 2013 September, 231 (1), 57-61. © 2013 Tohoku University Medical Press



第76回米国糖尿病学会 (ADA)での発表

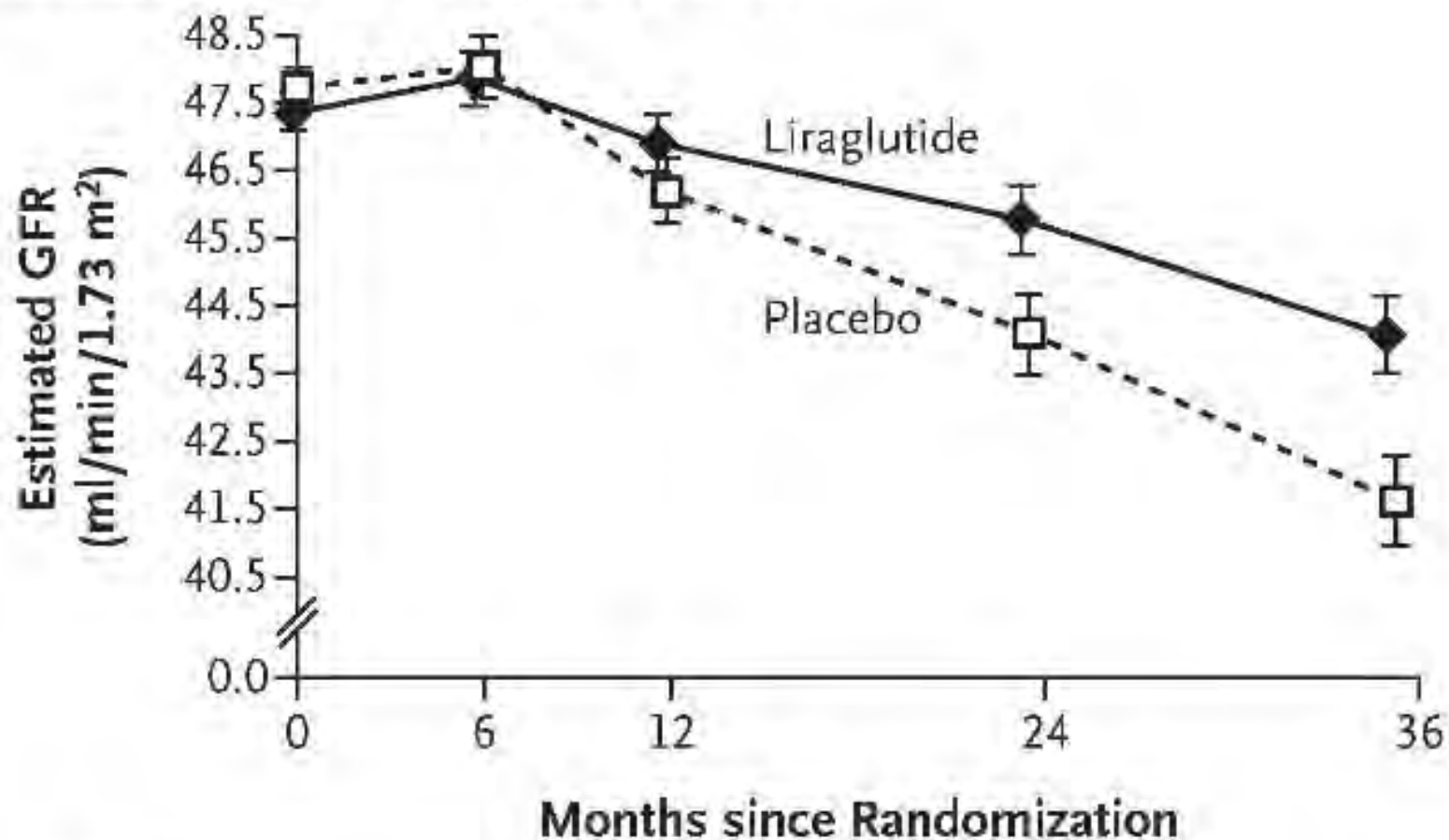
LEADER®

Liraglutide Effect and Action in Diabetes
Evaluation of cardiovascular outcome Results

リラグルチドの心臓血管系等に対する影響に関する
プラセボとの二重盲検・長期投与国際共同試験

* 本試験は、日本で承認されている用法・用量外の試験である。

C Estimated GFR 30–59 ml/min/1.73 m²



No. at Risk

Placebo	919	865	821	725	663
Liraglutide	986	912	896	826	754

*** 本試験は、日本で承認されている用法・用量外の試験である。**

デュラグルチドはアルブミン尿を減らし 腎機能低下を抑制する

■ Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:605-617 AWARD-7

RASIを内服中のCKD stage3-4のⅡ型糖尿病患者577名

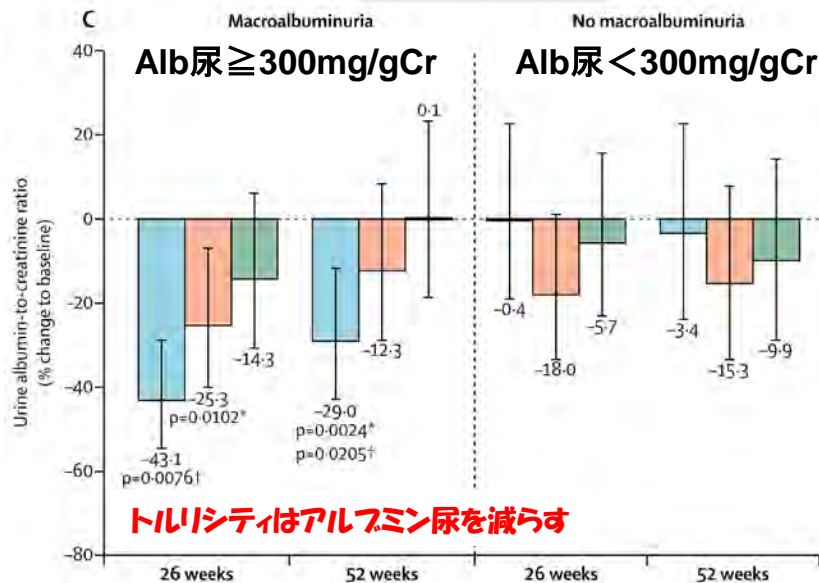
Open label RCT 1年間

トルリシティ1.5mg vs トルリシティ0.75mg vs ランタス

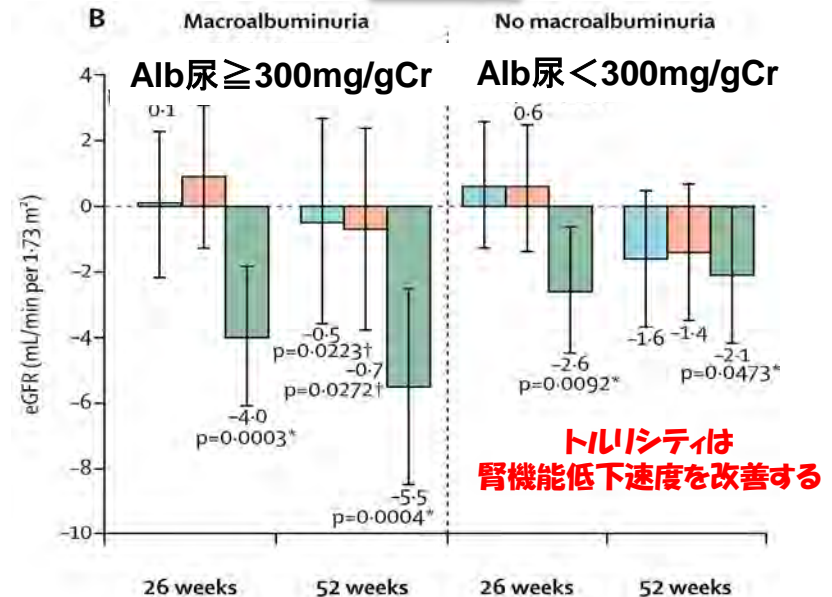
Primary endpointはHbA1c

- トルリシティ1.5mg
- トルリシティ0.75mg
- ランタス

アルブミン尿

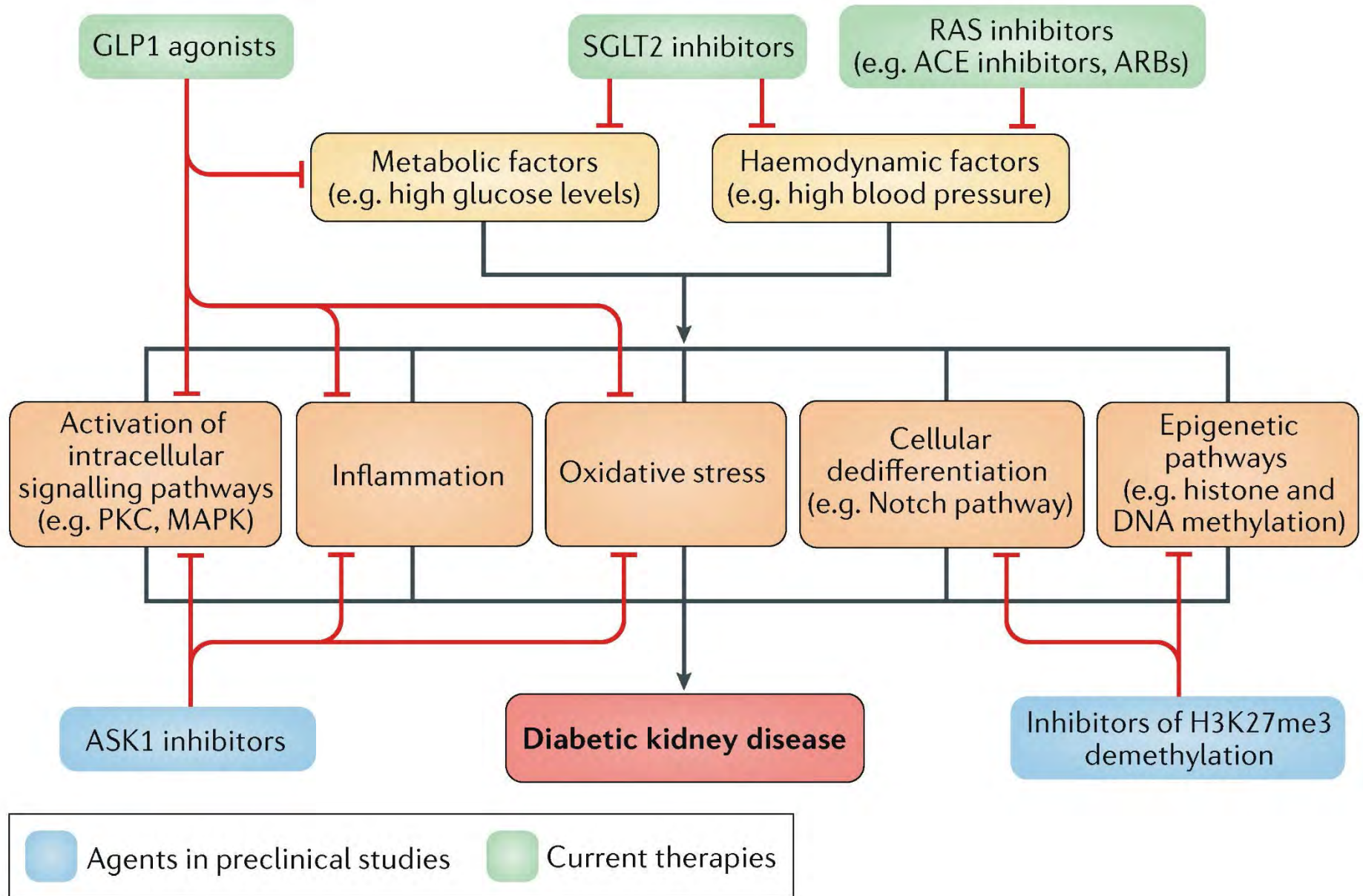


腎機能



* 本試験は、日本で承認されている用法・用量外の試験である。

Diabetic kidney disease in 2018: current therapies and novel targets.



終わりは始まりに過ぎない！

透析予防のための腎保護治療中に
サルコペニアになった一例

腎症進展阻止療法のアウトカム

介入前後の急速進行性糖尿病腎症患者の $\Delta eGFR$ の変化

介入前

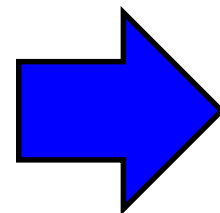
介入後

平成28年6月からGLP-1受容体作動薬を
daily製剤からweekly製剤に切り替えて
経過を追うこととなった



$\Delta eGFR: -28.6 / \text{年}$

導入時のeGFR: 35
eGFRが6になる時:
1年4ヶ月後
(平成27年1月)



$\Delta eGFR: -1.8 / \text{年}$

導入時のeGFR: 35
eGFRが6になる時:
試算不可
(透析を回避)

腎保護治療と減塩で透析導入を回避したが
体重減少した糖尿病腎症患者の動的

握力の低下があり、
開眼片足立ち時間が**短縮**し、
転倒ハイリスク群と判明
腎保護治療に伴い
サルコペニアになった！

5秒

10秒

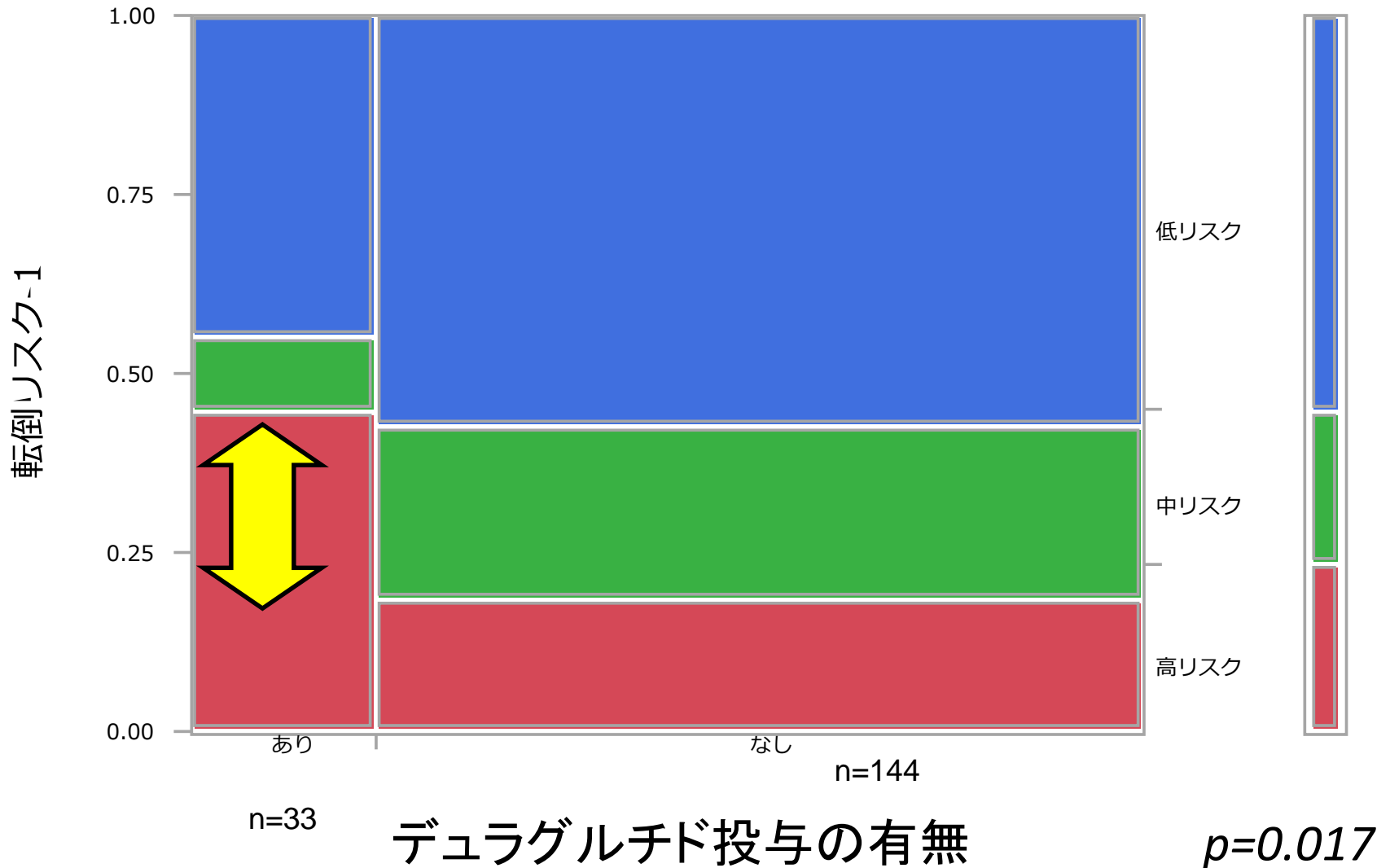
開眼片足立ち

ち
秒 ↓
秒 ↓

GLP-1受容体作動薬による薬剤性サルコペニア



通院糖尿病患者の転倒リスク3段階 ーデュラグルチド投与の関係ー

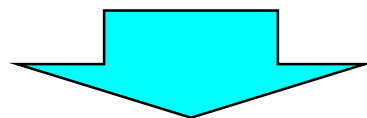


片足立ち時間 低リスク: ≥ 20 秒 中リスク: 20秒未満で > 5 秒 高リスク: ≤ 5 秒

高度腎機能障害患者では
フレイル・サルコペニアのリスクが高い

腎保護治療薬（GLP-1受容体作動薬等）による
薬剤性サルコペニアのリスク

減塩実践指導などによる
蛋白質摂取量減少のリスク



高度腎機能障害患者指導加算（100点）
における運動指導・適正な蛋白摂取の重要性


GLP-1 : 胰外作用

lar

Microvascular

Co-morbidities

Intrapancreatic actions

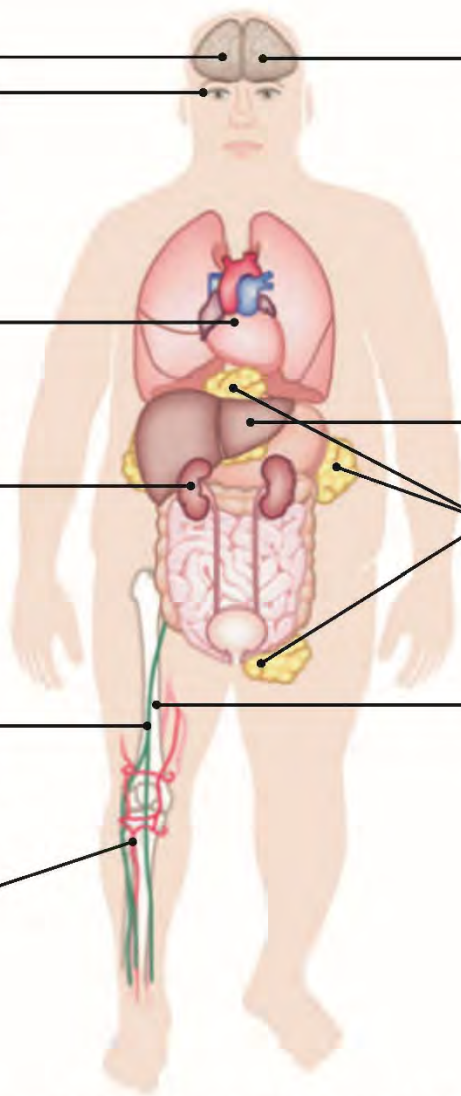


- Insulin secretion
GIP: Stimulate
GLP-1 : Stimulate
- β cell mass
GIP: Increase
GLP-1 : Increase
- Glucagon secretion**
GIP: Stimulate
GLP-1 : Suppress

- Cerebrovascular disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Cardiovascular disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Hypertension**
GIP: Unknown
GLP-1: Improve
- Dyslipidemia**
GIP: Unknown
GLP-1: Improve
- Inflammation**
GIP: Prevent
GLP-1 : Prevent
- Peripheral artery disease**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent

- Retinopathy**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Nephropathy**
GIP: Unknown
GLP-1 : Prevent
- Neuropathy**
GIP: Prevent
GLP-1 : Prevent

- Dementia**
GIP: Improve
GLP-1 : Improve
- Fatty liver**
GIP: Exacerbate
GLP-1 : Improve
- Obesity**
GIP: Exacerbate
GLP-1 : Improve
- Bone fracture**
GIP: Improve
GLP-1 : Improve

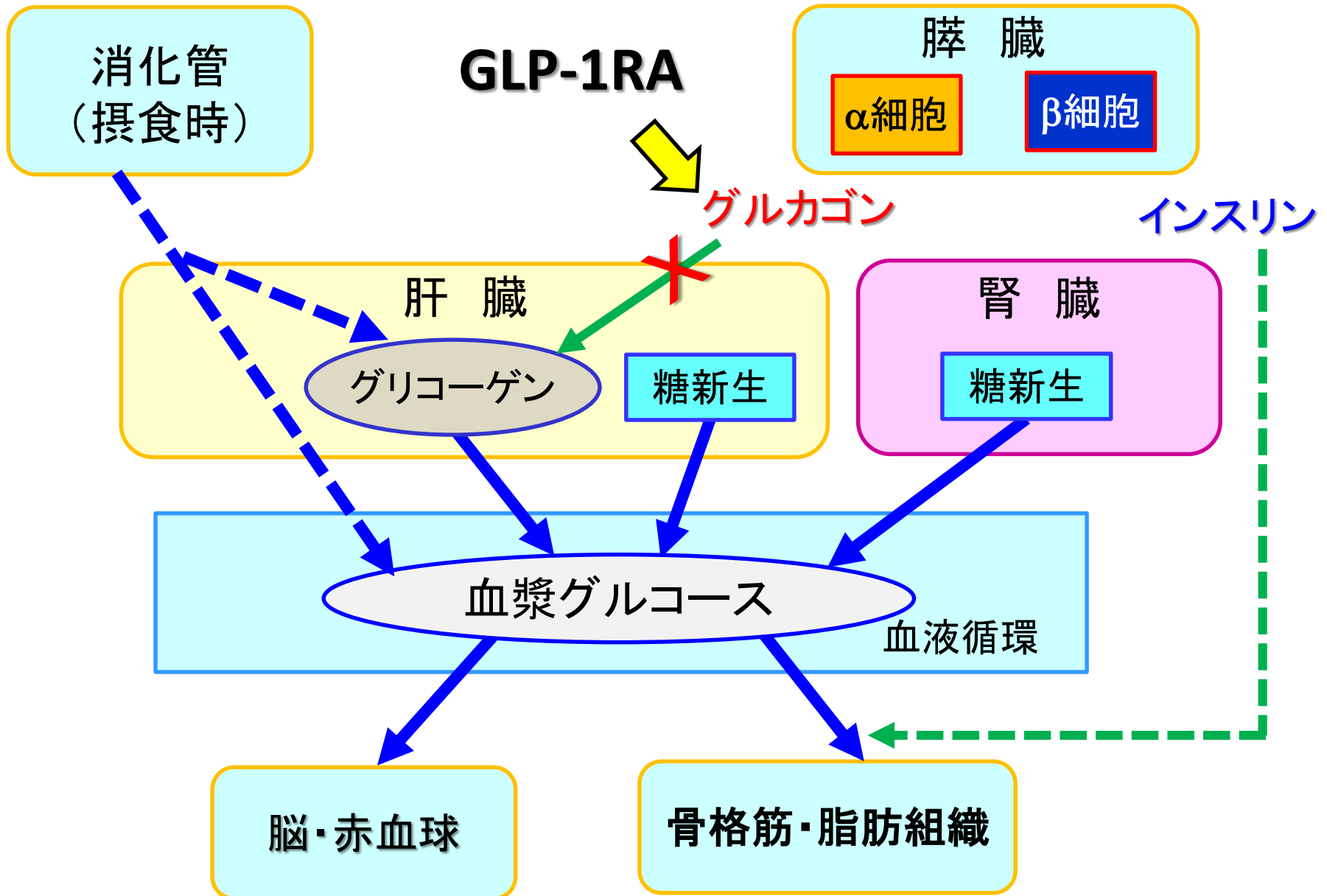


Effects of GIP and GLP-1 expected from animals and/or cultured cells

Current Opinion in Pharmacology

Yabe D, Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. Curr Opin Pharmacol. 2013

夜間就眠中の糖代謝とGLP-1受容体作動薬



夜間無自覚遷延性低血糖による不整脈と心停止

