

Diabetik je interní pacient –
zohlednění výběru antidiabetické
léčby podle komorbidit

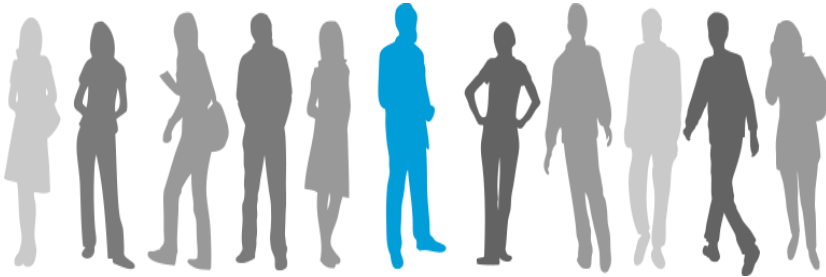
kongres ČKS- Brno 7.5. 2018

J. Olšovský

II. Interní klinika LF MU a FN u sv.
Anny v Brně

Prevalence DM (2015 and 2040)

2015



One in 11 adults had diabetes (415 million)

Number of **men** with diabetes



2015 215.2 million
2040 328.4 million

2040



One in 10 adults will have diabetes (642 million)

Number of **women** with diabetes



2015 199.5 million
2040 313.3 million

Počet úmrtí v souvislosti s DM (2015) Porovnání s HIV/AIDS, TBC a malarií

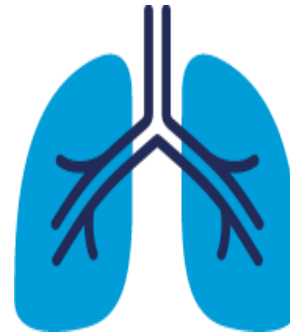
Adults who died from diabetes, HIV/AIDS, tuberculosis and malaria



5.0 million
From diabetes
2015
IDF



1.5 million
From HIV/AIDS
2013
WHO 2013*



1.5 million
From tuberculosis
2013
WHO 2013*



0.6 million
From malaria
2013
WHO 2013*

DM je spojen se závažnými a život ohrožujícími komplikacemi

- Diabetes je progresivní onemocnění, u kterého postupem času často vznikají závažné komplikace
- Komplikace související s diabetem jsou hlavní příčinou snížené kvality života (QoL) a úmrtí u diabetiků
- Diabetes je hlavní příčinou KV onemocnění, slepoty, selhání ledvin a amputací dolních končetin v rozvinutých zemích

Diabetická retinopatie

Hlavní příčina slepoty u dospělých v produktivním věku

Diabetická nefropatie

Hlavní příčina terminálního selhání ledvin

Diabetická neuropatie

Hlavní příčina syndromu diabetické nohy a netraumatické amputace dolních končetin

Cévní mozková příhoda

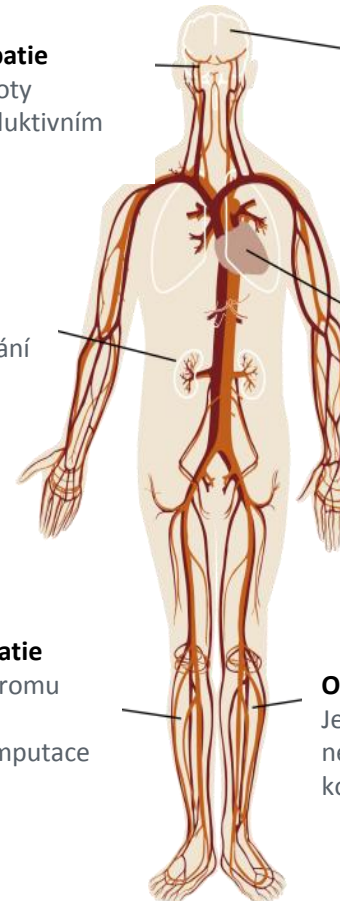
Diabetes zvyšuje riziko o 150 až 400%

Onemocnění srdce

Hlavní příčina mortality u pacientů s DM2T

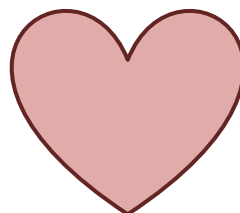
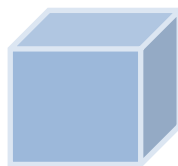
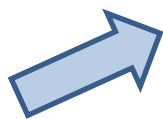
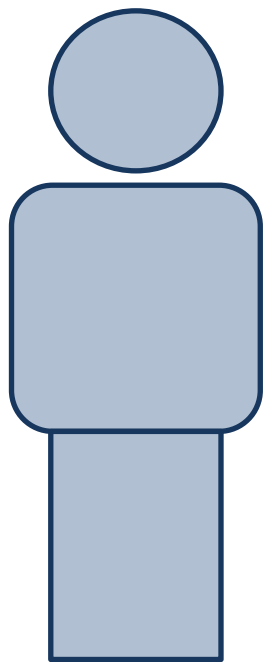
Onemocnění periferních cév

Jedna z hlavních příčin netraumatických amputací dolní končetiny



Klinická praxe

Nelčíme nemoc, ale
léčíme pacienta



Diabetes 2. typu,
hypertenze, dyslipidemie,
obezita, chronické onem. ledvin ..
přibývají s narůstajícím věkem

KV komplikace

ICHS, COM, ICHDKK přibývá s
věkem a přítomností RF

často nositelem řady
komorbidit, které se ovlivňují,
mohou být rizikem pro další,
koincidence některých může
riziko zvyšovat



Následky KV příhod značně
**ovlivňují morbiditu a
mortalitu**

Internista

- Na jedné straně pečuje o **polymorbidní pacienty** staršího a vyššího staršího věku, kde **řeší následky** uvedených skutečností a řadu **komplikací** těchto nemocných
- Na druhé straně vyhledává u **mladších nemocných** rizikové faktory a snaží se je **léčebně ovlivnit**, což je **pro prognózu pacientů zásadní**

V této snaze mu mohou **významně pomoci léky**, které ovlivňují **více faktorů zároveň**

KV onemocnění

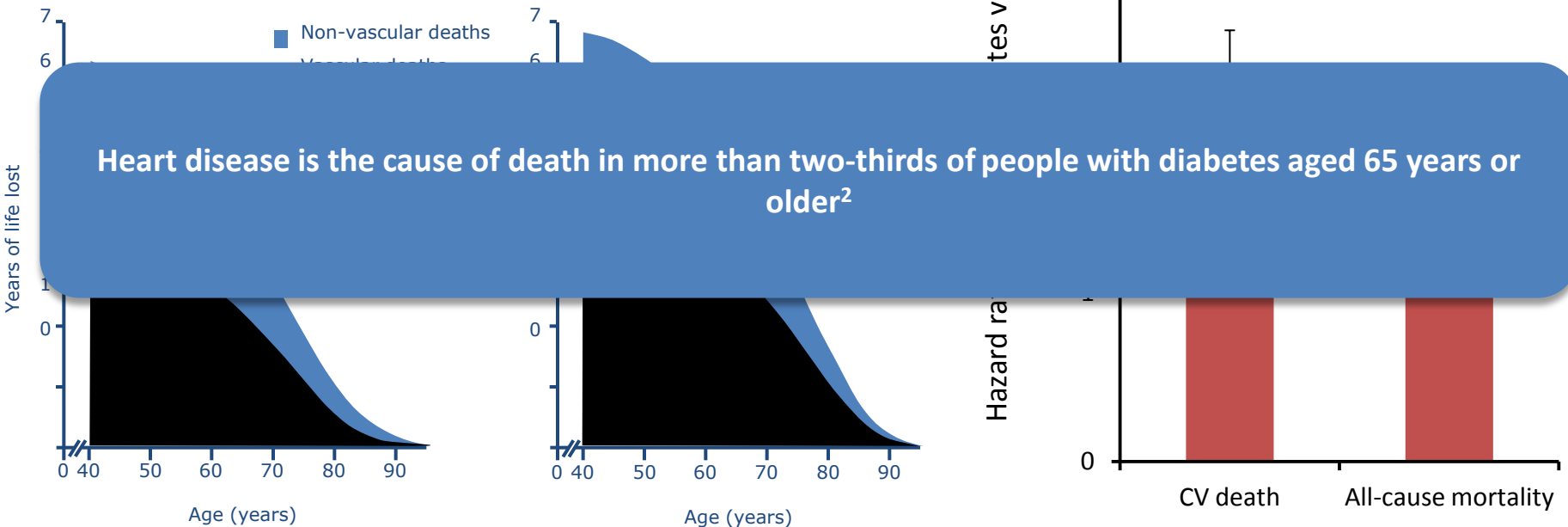
- nejčastější příčina úmrtí pacientů s DM

Years of life lost in people with diabetes* compared with non-diabetes peers¹

Mortality risk associated with diabetes (n=820,900)¹

Men

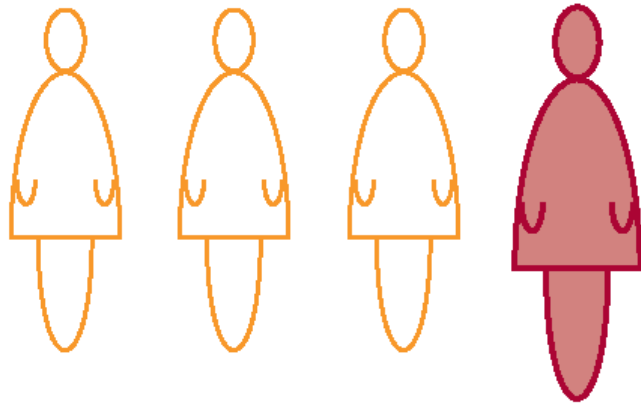
Women



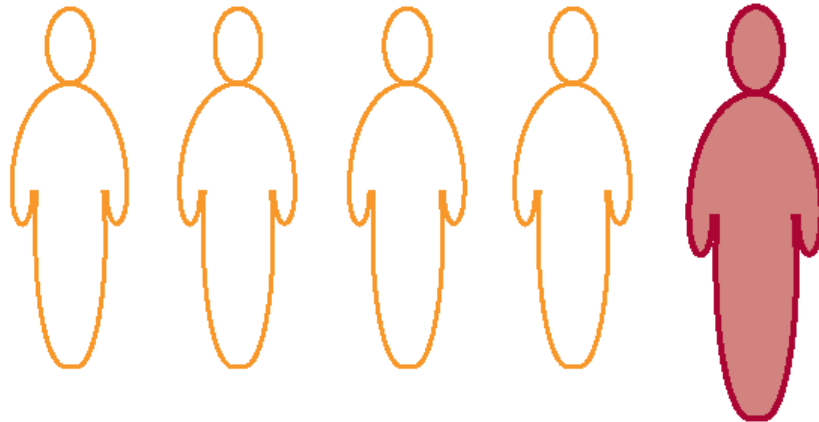
In high-income countries, up to 91% of adults with diabetes have type 2 diabetes³

*Information on diabetes type (i.e., type 1 or 2) was generally not available, although the age of the participants suggests that the large majority with diabetes would have type 2.
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease.
 1. Seshasai SR et al. *N Engl J Med* 2011;364:829-841; 2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet 2011. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf; 3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.

The NEFRON study showed that if every patient with type 2 diabetes you saw today had their serum creatinine measured, an automatic report of an eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ would be returned in:

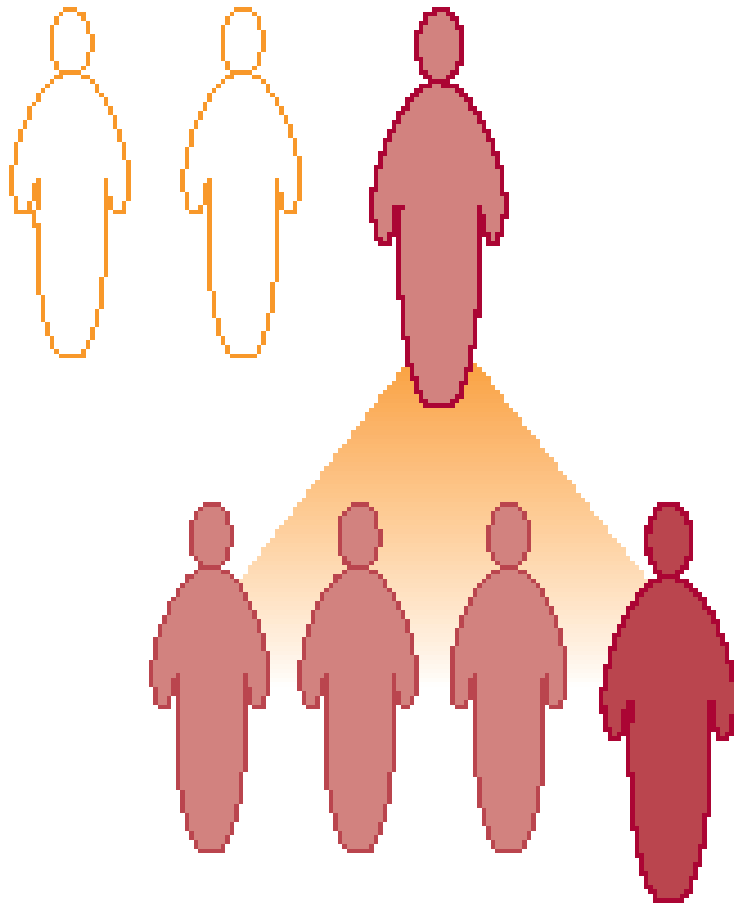


One in every four women you see with type 2 diabetes has an eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (26%)



One in every five men you see with type 2 diabetes has an eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (21%)

CKD is common in patients with type 2 diabetes. The NEFRON study showed that if every patient with type 2 diabetes you saw today had their urine tested:

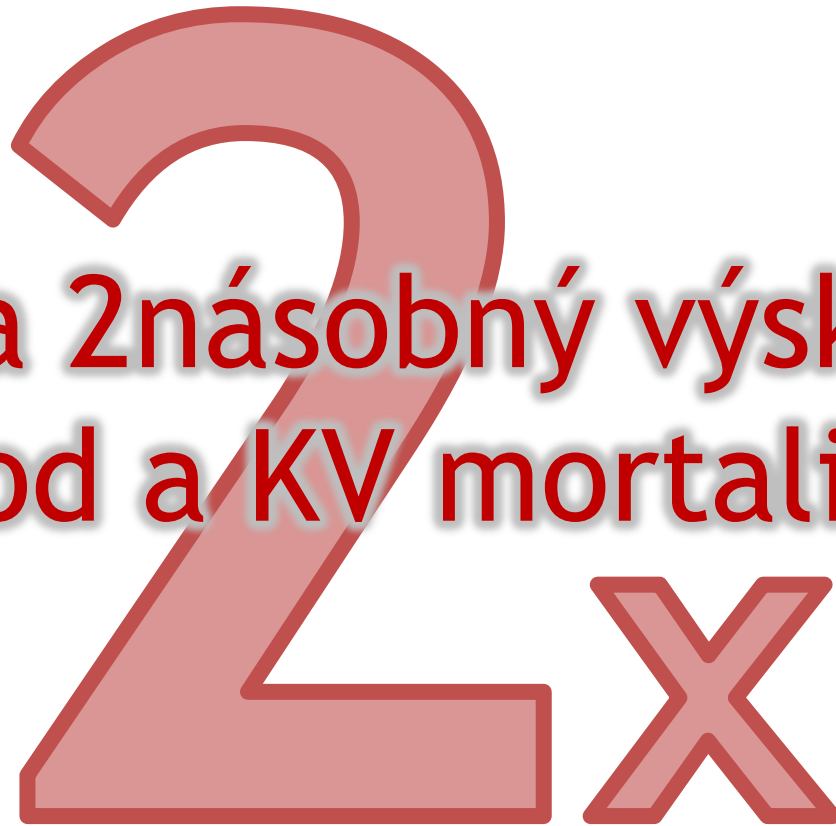


One in every three patients you see with type 2 diabetes has an elevated albumin:creatinine ratio (ACR) (35%)

One in every four patients you see with type 2 diabetes and an increased ACR has macroalbuminuria (25%)

Kombinace DM a onemocnění ledvin

Další cca 2násobný výskyt KV
příhod a KV mortality



Dlouhodobý účinek intenzivní léčby diabetu

■ Initial trial ■ Long-term follow-up

Study	Microvascular		CVD		Mortality	
UKPDS ^{1,2}	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT/EDIC ³⁻⁵	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD ⁶⁻⁸	↓	↓	↔	↔	↑	↔
ADVANCE ⁹	↓		↔		↔	
VADT ^{10,11}	↔		↔	↓	↑	↔

ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation; CVD, cardiovascular disease; DCCT/EDIC, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial

Současná situace

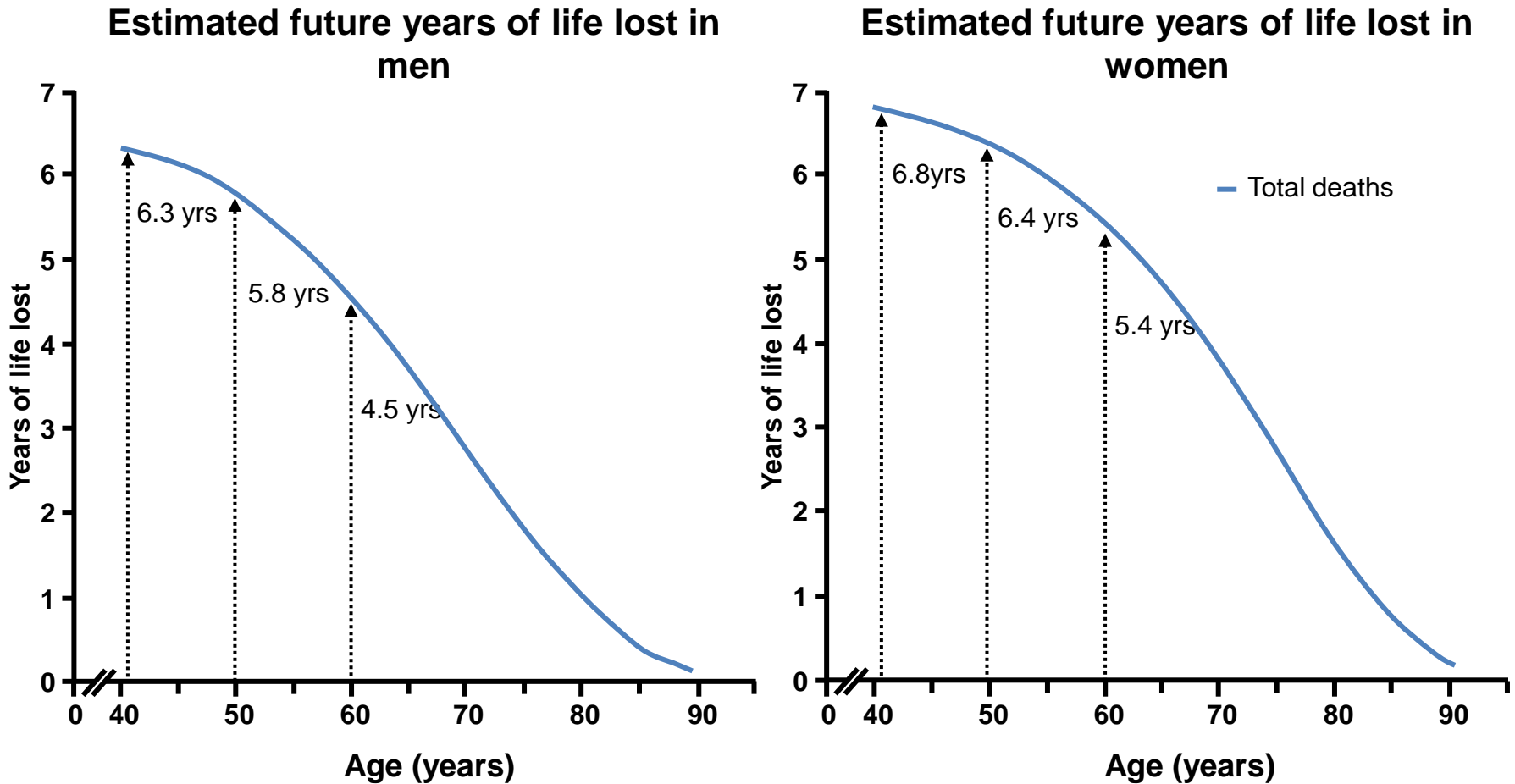
- Za posledních 10 let bylo vyvinuto množství účinných antidiabetik s různým mechanismem účinku
- Ze studií podobný průměrný vliv na snížení HbA1c, větší u inzulinu a GLP-1 RA
- Prostor pro výběr – individualizaci léčby
- Pozornost věnována vedle účinnosti bezpečnosti a dalším benefitům jednotlivých léčebných přístupů
(menší riziko hypoglykemie, redukce hmotností, ovlivnění TK, lipidů, KV rizika, nefroprotektivita...)
- Rozšířilo se spektrum léků, které můžeme využít i u pacientů se závažným onemocněním ledvin nebo závažným postižením jater

Možnosti terapie T2DM - léky druhé volby po selhání léčby metforminem

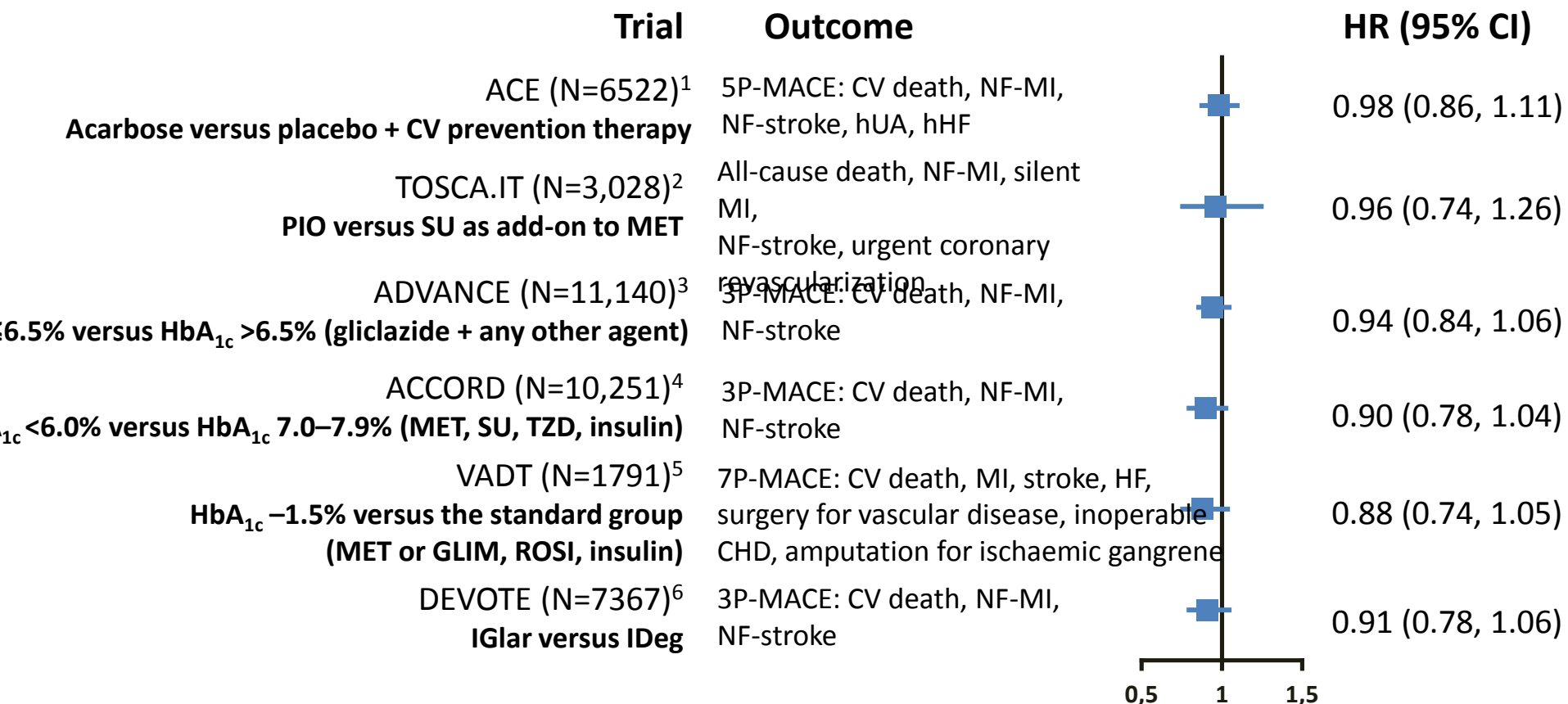
	SU	TZD	DPP-4 Inhibitor	SGLT-2 Inhibitor	GLP-1 RA	Inzulin (bazální)
Účinnost (↓HbA _{1c})	Vysoká	Vysoká	Střední	Střední	Vysoká	Velmi vysoká
Hypoglykémie	Střední riziko	Nízké riziko	Nízké riziko	Nízké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
Hmotnost	Nárůst	Nárůst	Neutrální	Redukce*	Redukce*	Nárůst
Nežádoucí účinky	Hypoglykémie	Edémy, srdeční selhání, zlomeniny	Angioedém, kopřivka, kožní projevy	Urogenitální infekce, dehydratace	Gastro intestinální	Hypoglykémie
Náklady na léčbu	Nízké	Nízké	Vysoké	Vysoké	Vysoké	Variabilní

*GLP-1 RA nejsou indikovány k léčbě obezity, změny hmotnosti jsou sekundárním cílovým ukazatelem v klinickém hodnocení.

DM 2T zkracuje život z KV příčin u obou pohlaví



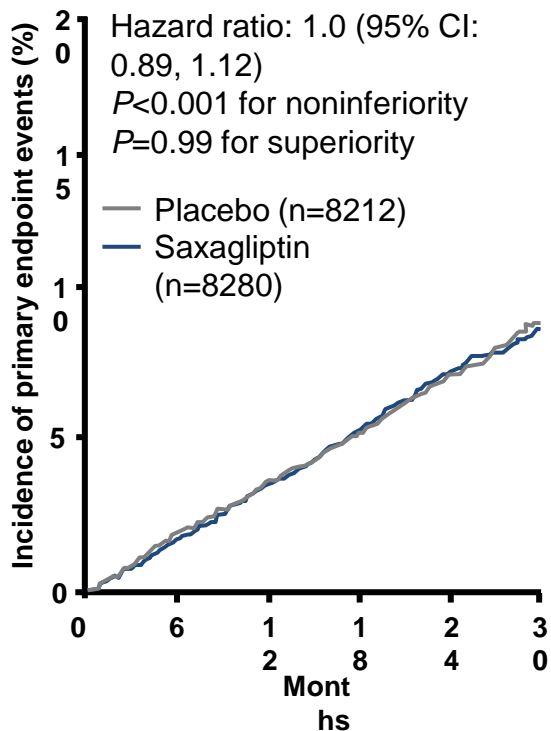
Starší antidiabetika nesnižují závažné KV příhody



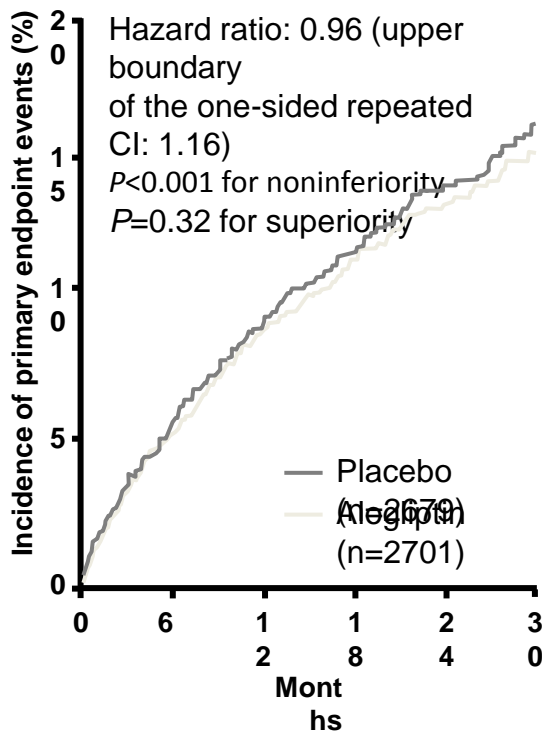
DPP-4 inhibitory jsou dlouhodobě KV neutrální

Saxagliptin (SAVOR trial)¹ Alogliptin (EXAMINE trial)² Sitagliptin (TECOS trial)³

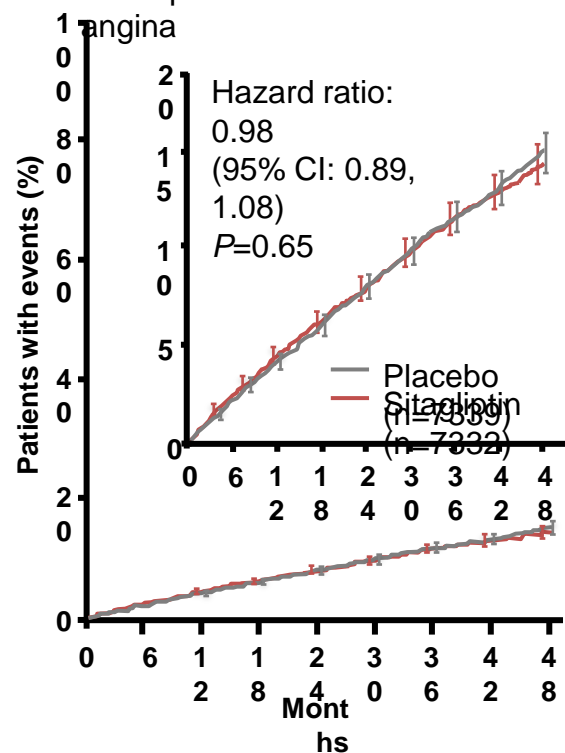
Primary endpoint: Composite of CV death, myocardial infarction or ischaemic stroke



Primary endpoint: Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke



Primary endpoint: Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or hospitalisation for unstable

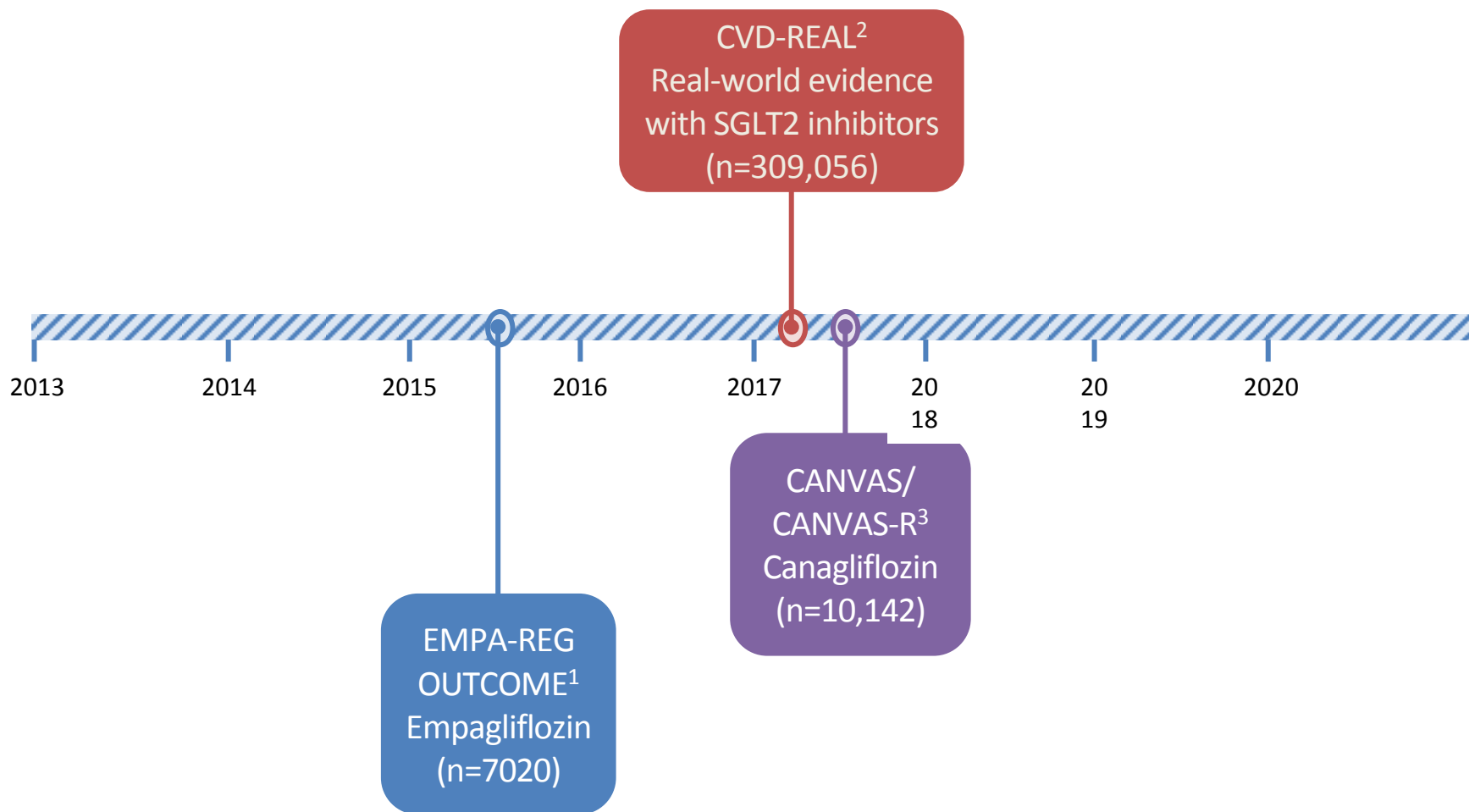


CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Adapted from Scirica B, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326; 2. Adapted from White W, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335;

3. Adapted from Green JB, et al. *N Engl J Med* 2015;373:232–242

KV účinky SGLT2 inhibitorů



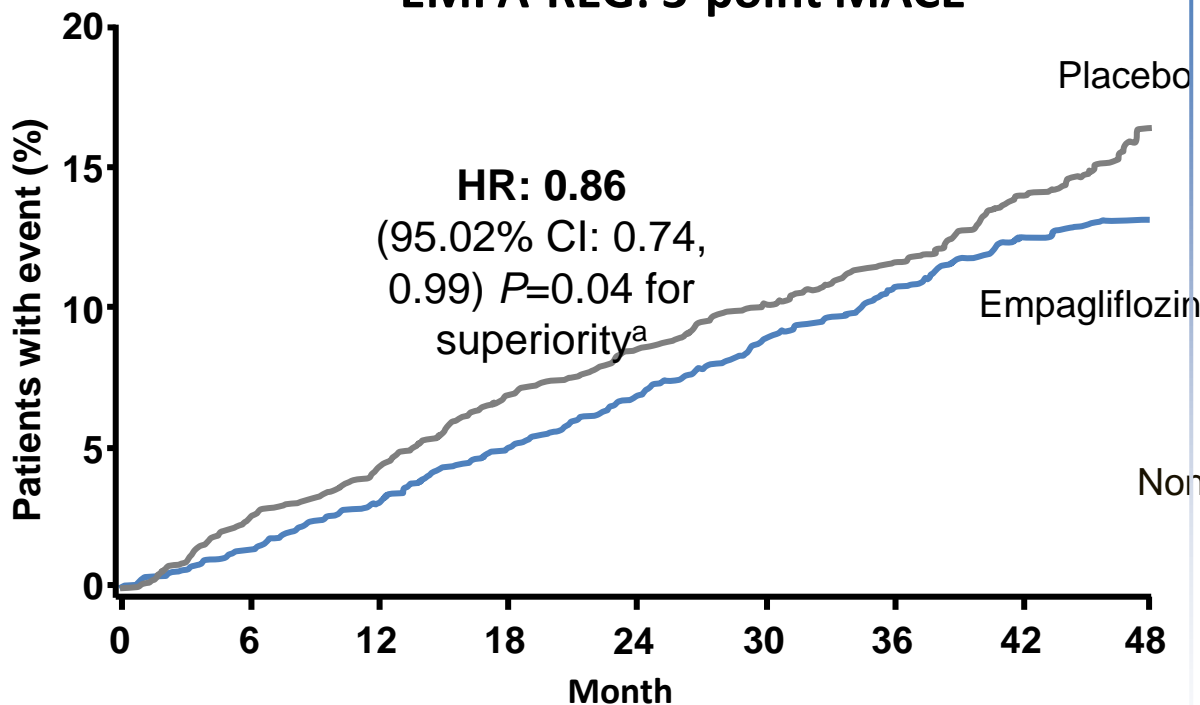
CV, cardiovascular; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 2. Kosiborod M., et al. *Circulation* 2017;136:249–259;

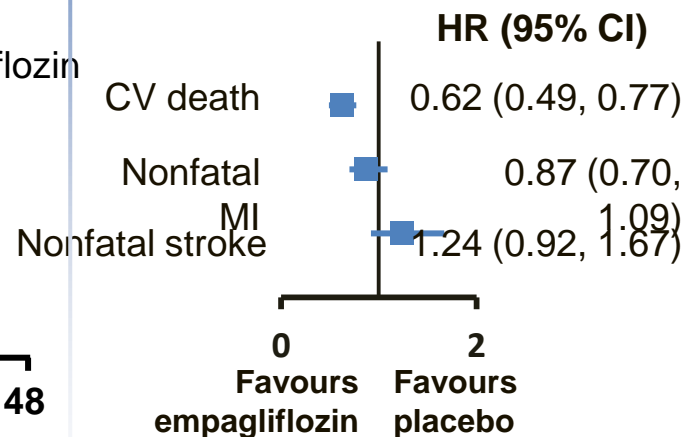
3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG: 3-point MACE



EMPA-REG: Components of 3-point MACE



Established CVD:
~99%

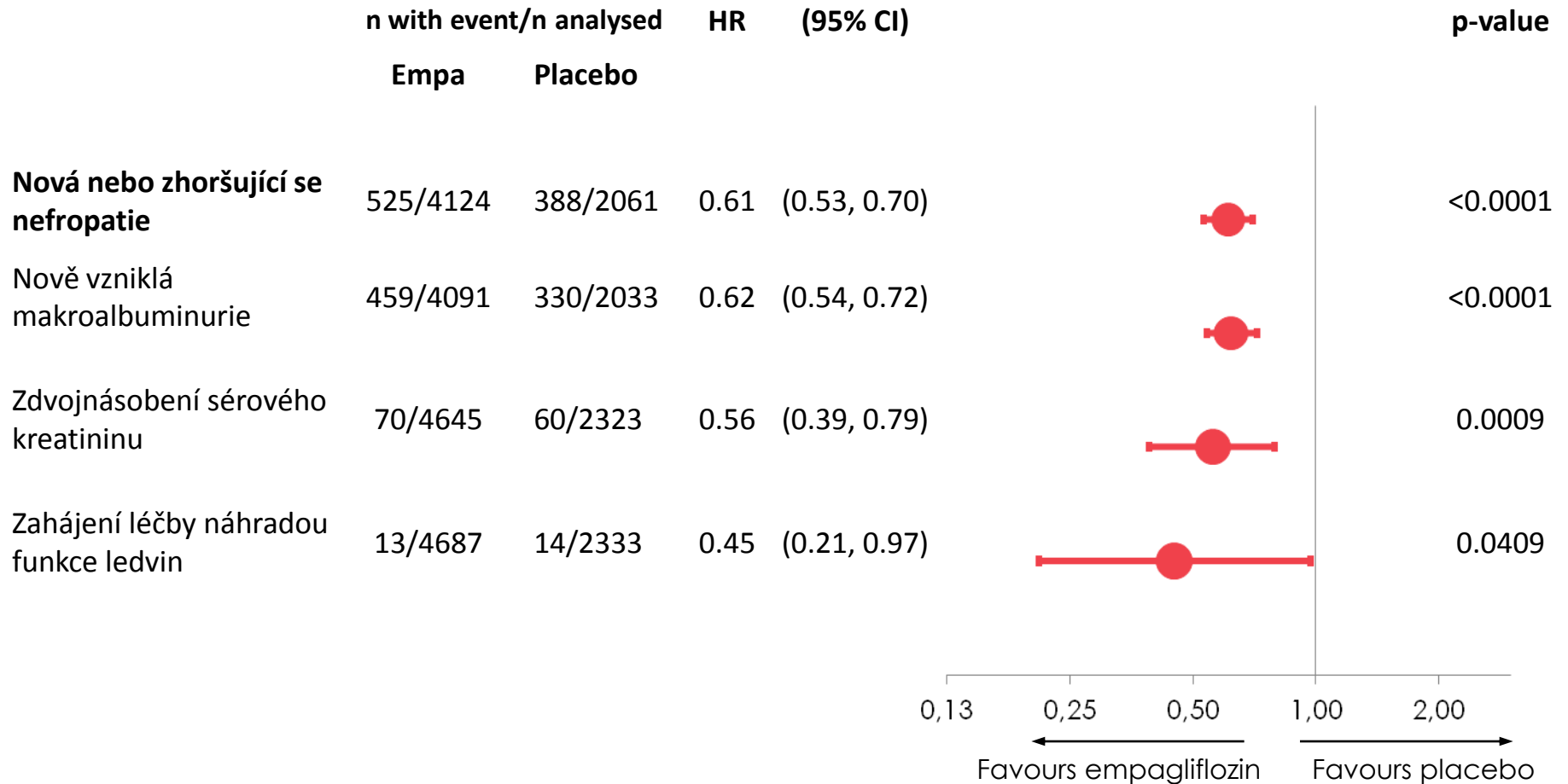
EMPA	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166
No. of patients									

EMPA-REG OUTCOME[®]: Empagliflozin je první antidiabetikum s prokázaným snížením KV rizika

- Empagliflozin snížil hospitalizaci pro srdeční selhání o **35%**
- Empagliflozin snížil smrt z KV příčin o **38%**
- Empagliflozin snížil smrt z jakýchkoliv příčin o **32%**
- Empagliflozin snížil primární cíl (komb. endpoint) o **14%**

KV, kardiovaskulární

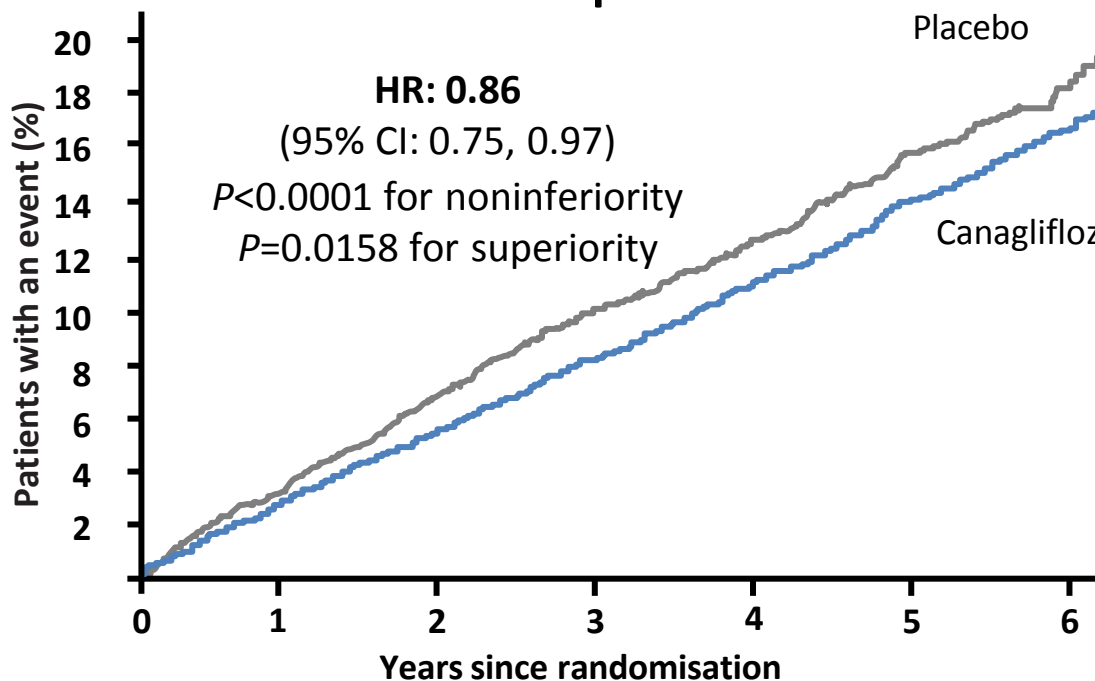
Nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie EMPAREG OUTCOME



*Accompanied by estimated glomerular filtration rate (MDRD) ≤ 45 mL/min/1.73m².

CANVAS ukazuje pro kanagliflozin signifikantní redukci 3 MACE

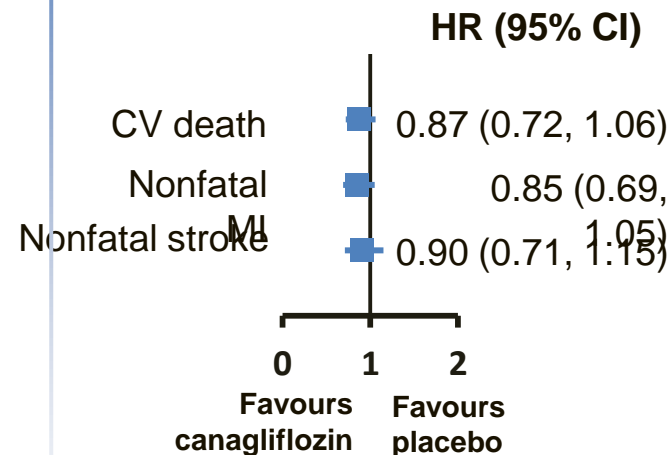
CANVAS: 3-point MACE



Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789
CANA	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661

No. of patients

CANVAS: Components of 3-point MACE



Established CVD:

~66%

Ve studii CANVAS měli 2/3 pac. KV onemocnění

Baseline patient characteristics in CANVAS: Established cardiovascular disease

Characteristic	Placebo (N=4347)	Canagliflozin (N=5795)
Mean age, years	63	63
Female, %	35	37
Mean duration of diabetes, years	14	14
Heart failure (NYHA I–III), %	14	15
Cardiovascular disease, %	65	67

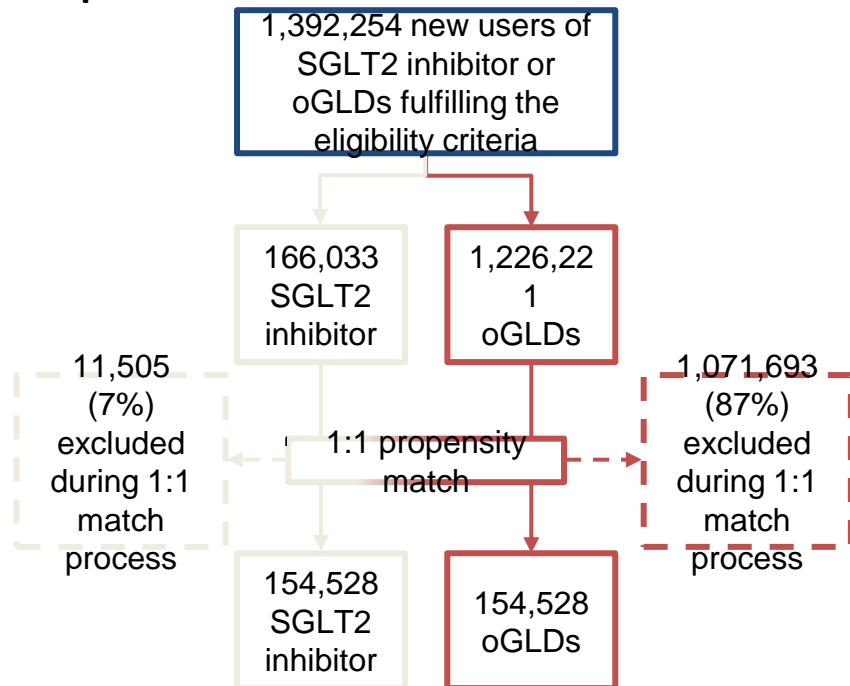
17.9% of patients with type 2 diabetes have established CVD at presentation (N=34,198)²

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease

1. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925; 2. Shah AD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113

CVD-REAL užilo real-world evidence data k porovnání efektu SGLT2-i na KV endpointy

- 1,392,254 new users of SGLT2 inhibitors and oGLDs were identified from six countries^{1,a}
- Propensity matching was used to separate patients into two balanced cohorts¹



- ~13% of patients had established CVD¹
- The prevalence of established CVD in a general population of patients with type 2 diabetes has been shown to reach approximately 17–18%^{2,3}

	SGLT2 inhibitor N=154,523	oGLDs N=154,523
Established CVD ^b , n (%)	20,043 (13.0)	20,302 (13.1)
Acute myocardial infarction, n (%)	3792 (2.5)	3882 (2.5)
Unstable angina, n (%)	2529 (1.6)	2568 (1.7)
Heart failure, n (%)	4714 (3.1)	4759 (3.1)
Atrial fibrillation, n (%)	5632 (3.6)	5698 (3.7)
Stroke, n (%)	6337 (4.1)	6394 (4.1)
Peripheral arterial disease, n (%)	5239 (3.4)	5229 (3.4)

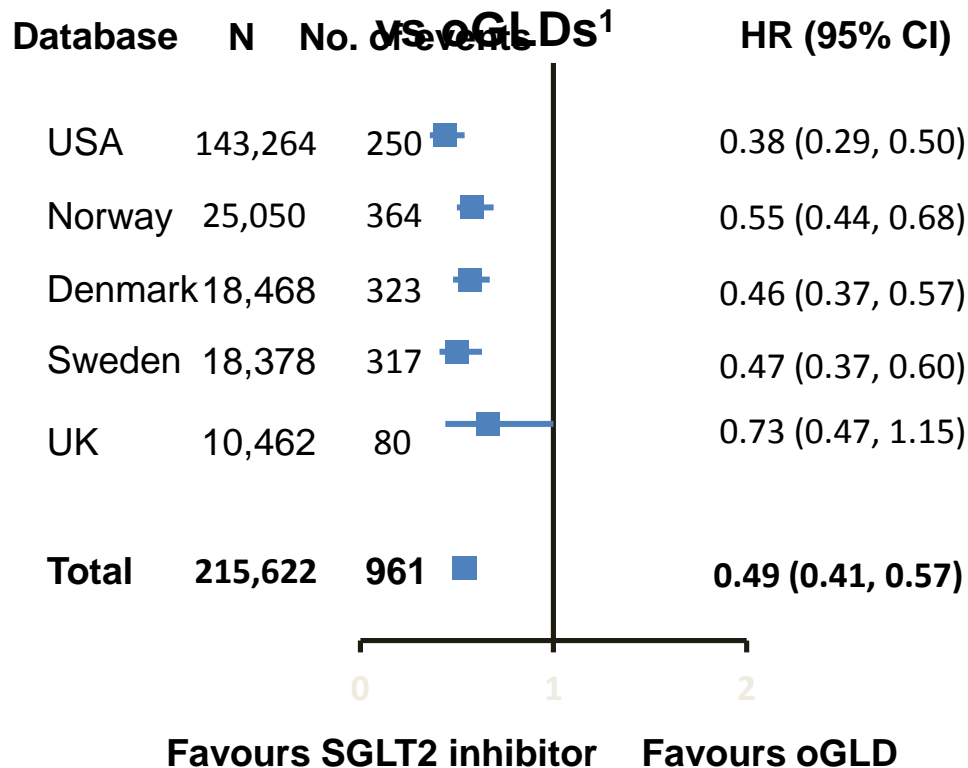
^aGermany (N=25,523), Denmark (N=128,659), Norway (N=111,385), Sweden (N=209,621), UK N=80,992, USA (N=836,074)

^bMyocardial infarction, unstable angina, stroke, heart failure, transient ischaemic attack, coronary revascularization or occlusive peripheral artery disease CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease, oGLD, other glucose-lowering drug; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2

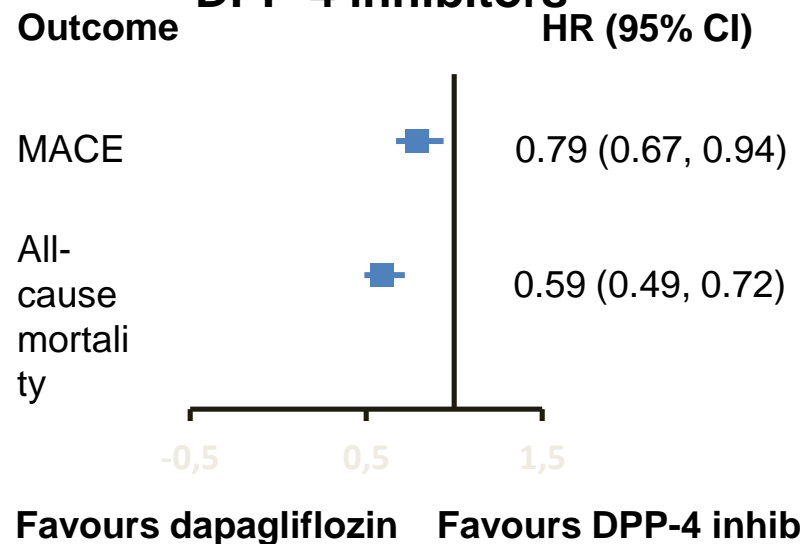
1. Kosiborod M, et al. *Circulation* 2017;136:249–259; 2. Shah AD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113; 3. Rawshani A, et al. *N Engl J Med* 2017;376:1407–1418

V CVD-REAL, SGLT2 inhibitory vedou k redukcí KV endpointů ve srovnání s jinými antidiabetiky i s DPP 4-inhibitory

All-cause death for SGLT2 inhibitors



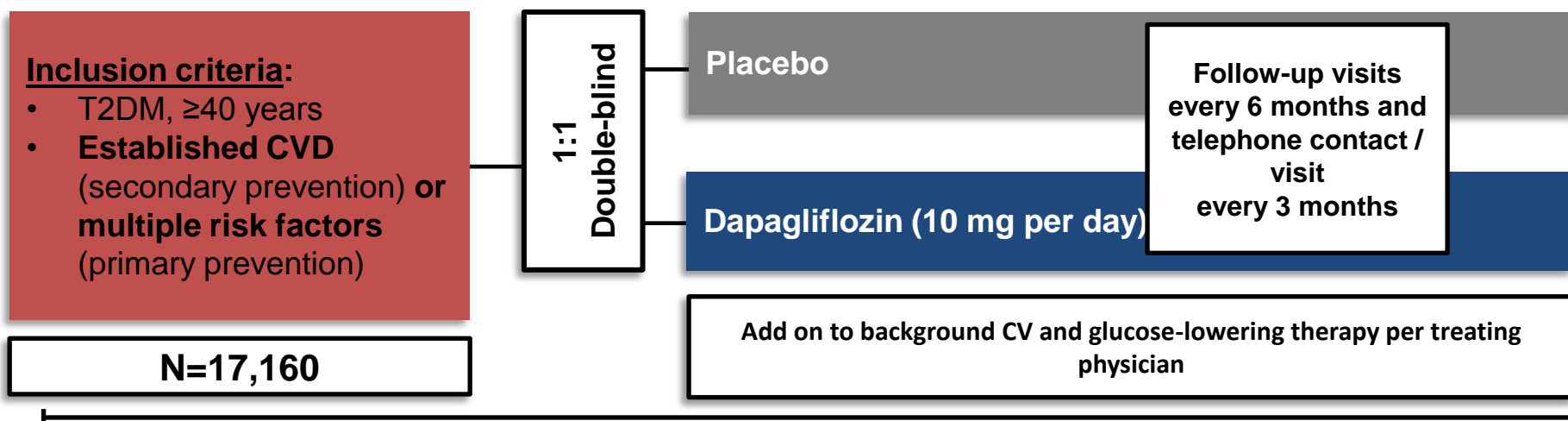
MACE and all-cause mortality for dapagliflozin vs DPP-4 inhibitors²



Established CVD in subanalysis:^b ~23%

^aThe definition of hHF differed in some countries; ^bPrevious event of myocardial infarction, stroke, unstable angina, heart failure or atrial fibrillation
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; hHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiac event; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; oGLD, other glucose-lowering drug
1. Kosiborod M., et al. *Circulation* 2017;136:249–259; 2. Persson F, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017; DOI: 10.1111/dom.13077

DECLARE-TIMI 58 testuje účinek dapagliflozinu na KV riziko u DM 2T



Screening

Duration is event-driven: 1390 events
(planned median duration ~4.5 years [up to 6 years])^{1,2}
Powered for superiority

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2; T2DM, type 2 diabetes mellitus

Raz I, et al. Presented at the 77th Scientific Session of the American Diabetes Association; 9th–13th June 2017; San Diego, CA, USA; 1245–P

DECLARE-TIMI 58 charakteristika zařazené populace DM 2T

Baseline characteristics in DECLARE: CV history

	Total (N=17,160) ^a
Age, years, mean (SD)	63.8 (6.8)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	32.1 (6.0)
HbA _{1c} , %, mean (SD)	8.29 (1.2)
Established CVD, n (%)	6971 (40.6%)
MRFs	10,189 (59.4%)

Baseline CV characteristics in DECLARE in patients with established CVD

	n	% of total (N=17,160)	% of established CVD (N=6971)
Cardiac history, n (%)			
Myocardial infarction	3580	20.9	51.3
PCI	3655	21.3	52.4
CABG	1678	9.8	24.1
Ischaemic stroke	1107	6.5	15.9

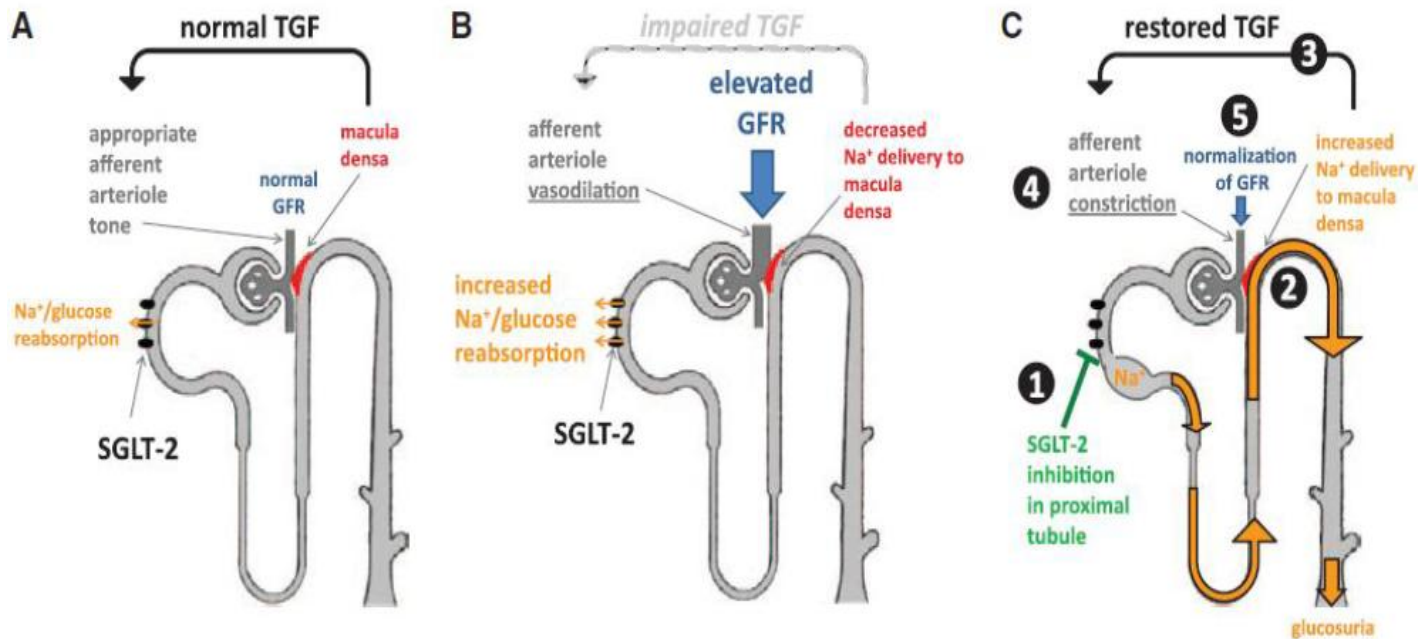
DECLARE will provide results for the **broad population** enrolled
(Note: DECLARE is not powered for the established CVD and MRF subgroups separately)

Renoprotektivní účinky gliflozinů

A: fyziologický stav

B: stav hyperfiltrace v časných fázích diabetické nefropatie a hyperglykémie: zvýšení reabsorbce natria a glukózy v proximálním tubulu → snížení koncentrace natria v macula densa → porušení tubulo-glomerulární zpětné vazby → dilatace aferentní arterioly → navození glomerulární hyperfiltrace

C: efekt SGLT2 inhibice: inhibice SGLT2 v proximálním tubulu → zvýšení koncentrace natria v macula densa → obnovení tubulo-glomerulární zpětné vazby → konstrikce aferentní arterioly → snížení glomerulární hyperfiltrace



Závěr studie LEADER®: liraglutid vs placebo

- Signifikantní snížení rizika **primárního kombinovaného KV cíle o 13 %**
(smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice)
- Signifikantní snížení rizika **úmrť z KV příčin o 22 %**
- Signifikantní snížení rizika **všech příčin úmrť o 15%**
- Signifikantní snížení rizika **mikrovaskulárních komplikací o 16 %**
- **Nebylo ovlivněno srdeční selhání**

Preferovaná léčba u pacientů po prodělané KV příhodě

- Glifloziny
- Liraglutid
- U pacientů se SS : glifloziny
- U pacientů po CMP : pioglitazon (PROACTIVE)

Možná antidiabetická léčba u renálního selhání

- Inzulín
- SU – gliquidon
- NSU – glinidy
- Glitazony – omezení při retenci tekutin
- Gliptiny – linagliptin
- Glifloziny (ale od stadia CKD 3B bez antidiabetického účinku)

Možná antidiabetická léčba u jaterního selhání

- Inzulín
- Gliptiny – linagliptin
- Glifloziny

Závěry

- Diabetik je interní pacient s řadou komorbidit a komplikací
- Vhodným výběrem antidiabetické léčby lze prognózu pacienta zlepšit (kardioprotektivita, renoprotektivita)
- V širokém spektru antidiabetik lze nalézt vhodný lék i u hodně limitovaných pacientů (KI -závažné postižení ledvin, jater)

Děkuji za pozornost