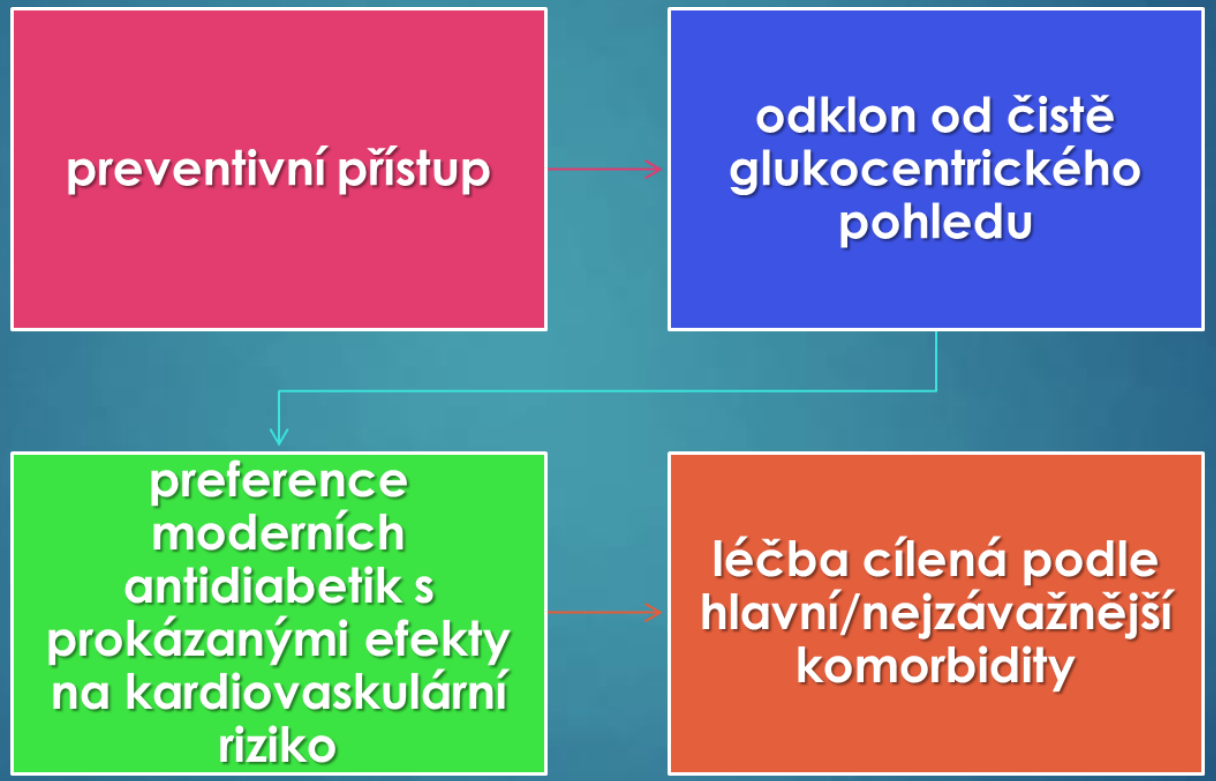
Moderní trendy ve farmakoterapii diabetu: zaměřeno nejen na glykemické cíle



Martin Prázný

Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link?

Markolf Hanefeld,[1,2] Brian M. Frier,[3] and Frank Pistrosch[1,2]

Diabetes Care 2016;39(Suppl. 2):S205–S209 | DOI: 10.2337/dcS15-3014

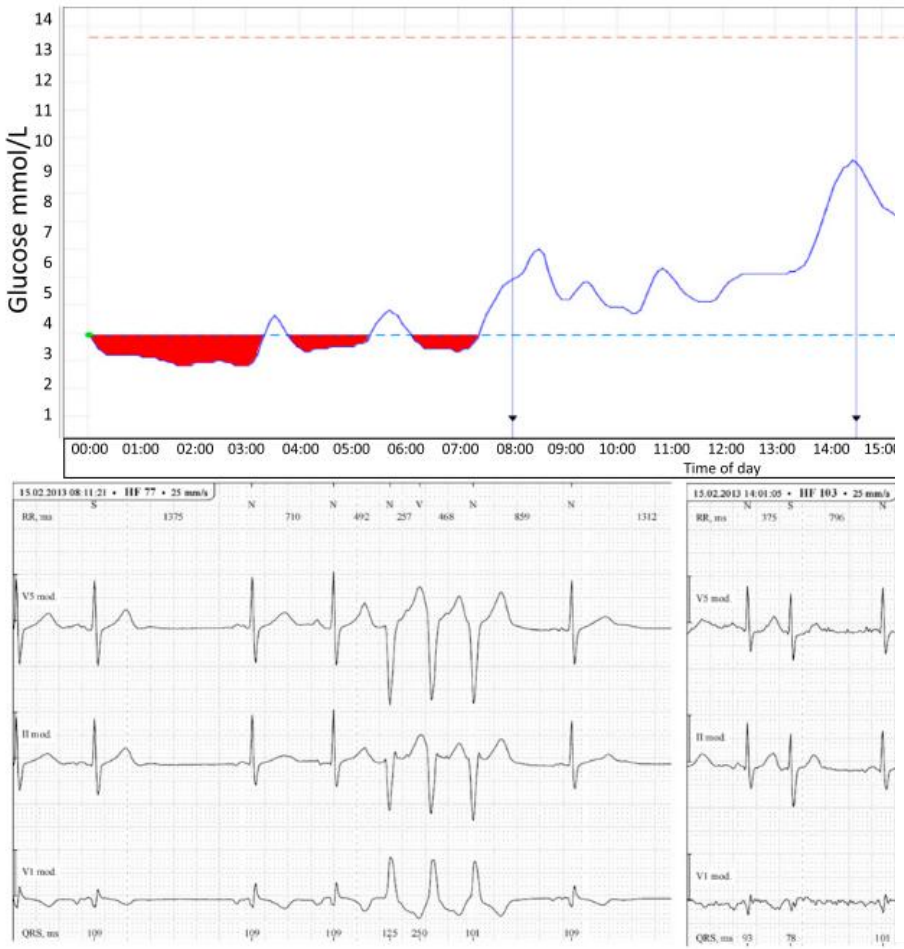


Table 1—Hypoglycemia-mediated effects that may contribute to cardiovascular dysfunction

Risk factor	Hypoglycemia-induced effect contributing to the risk factor
Abnormal cardiac repolarization	QT interval prolongation, increased plasma epinephrine and norepinephrine concentrations, hypokalemia
Reduced myocardial perfusion	Hemodynamic changes with increase to cardiac workload and heart rate, fall in central arterial pressure and large vessel elasticity
Atherosclerosis	Increase of endothelial dysfunction and inflammation
Prothrombotic state	Increased platelet aggregation, increased coagulation

Modified with permission from Hanefeld et al. (20).

Figure 1—Case report: male 63 years old with documented stenosis of the internal cerebral artery, diabetes duration 12 years, and treatment with 22 IU insulin glargine at bedtime: parallel recording of continuous glucose monitoring system and Holter.

Diabetes, Obesity and Metabolism 16: 1165–1173, 2014.

Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non–diabetic controls

C. A. Bannister[1,2], S. E. Holden[1,3], S. Jenkins-Jones[3], C. Ll. Morgan[3], J. P. Halcox[4], G. Schernthaner[5], J. Mukherjee[6] & C. J. Currie[1,3]

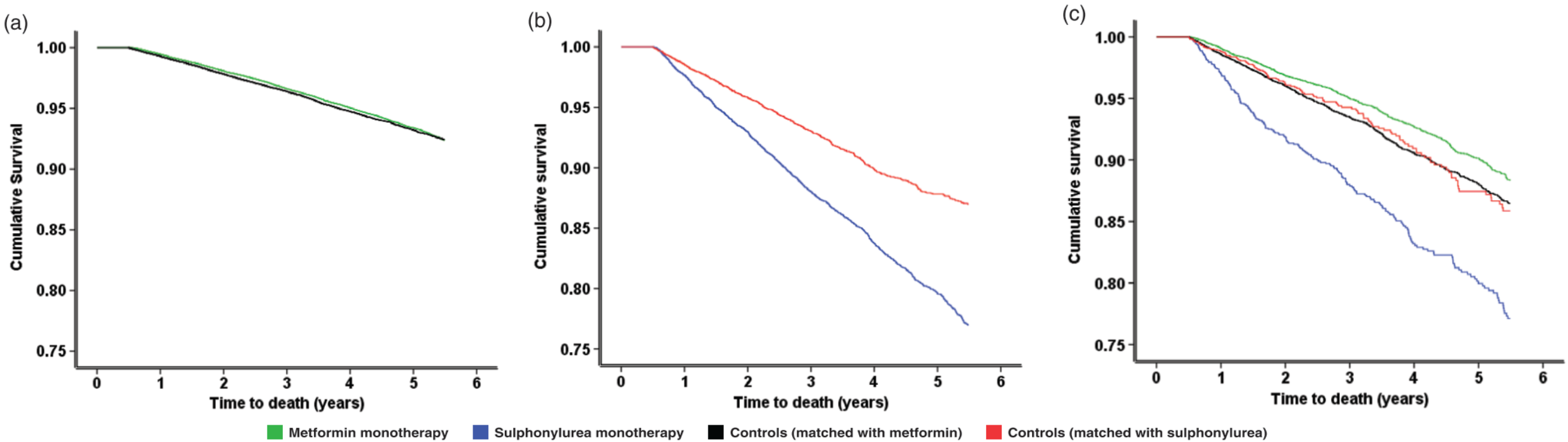


Figure 2. Kaplan–Meier curves comparing (a) metformin monotherapy with their matched control group without diabetes, (b) sulphonylurea monotherapy with their matched control group without diabetes and (c) patients aged 71–75 years at baseline for all four cohorts (reported because it is the most frequent 5-year age group in subjects initiating sulphonylurea monotherapy).

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 117 (2016) 39–47

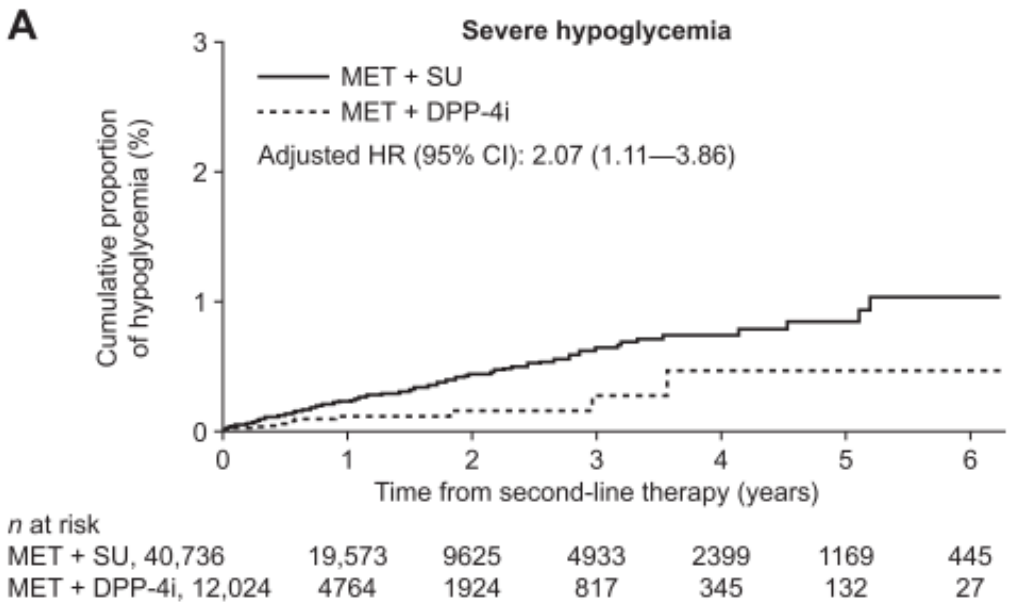
Contents available at ScienceDirect

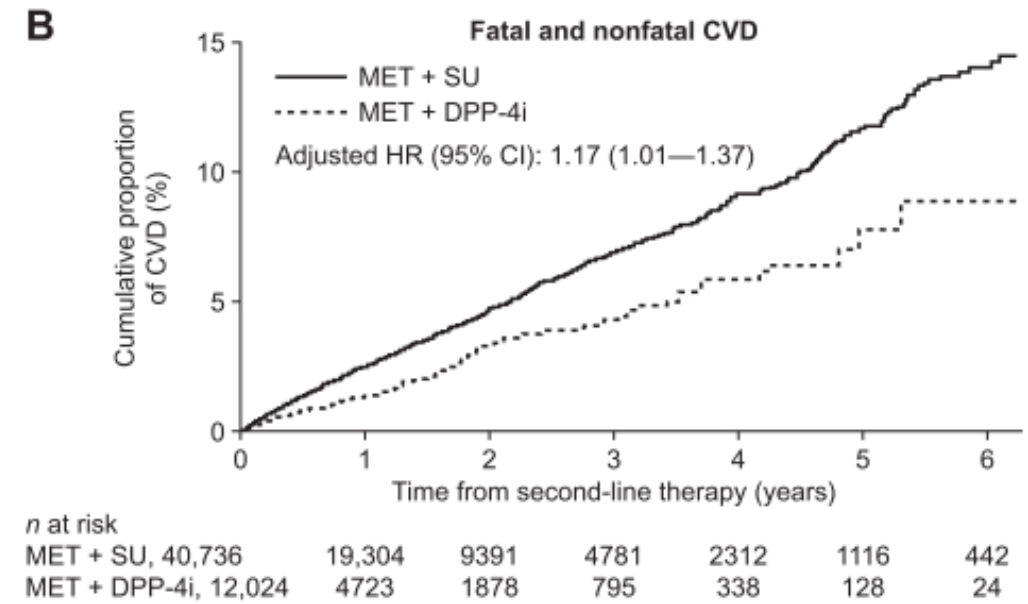
Diabetes Research and Clinical Practice

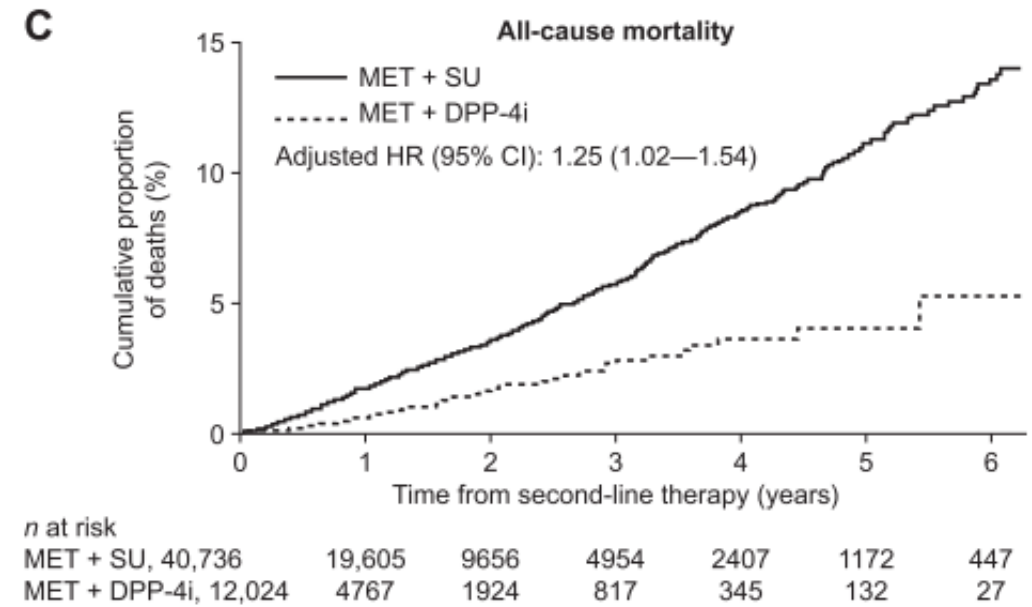
journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality

Jan W. Eriksson [a], *Johan Bodegard* [b,*], *David Nathanson* [c], *Marcus Thuresson* [d], *Thomas Nyström* [c], *Anna Norhammar* [e]







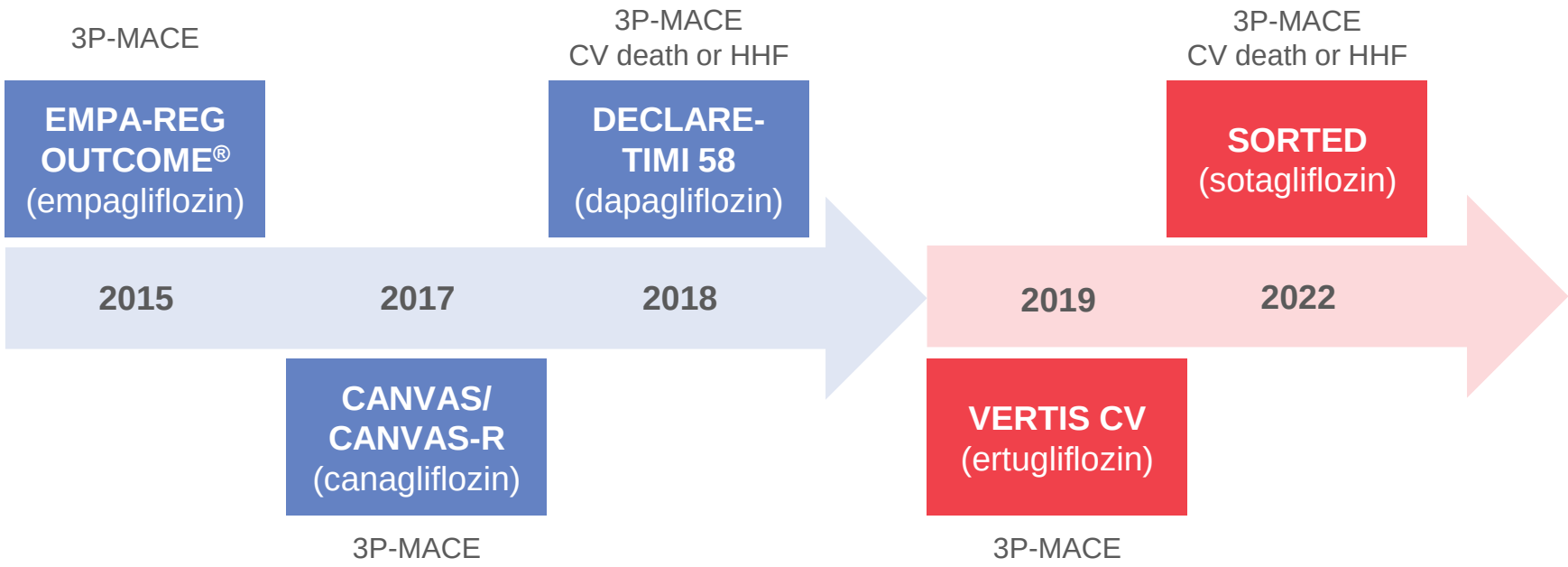
Kardiovaskulární studie antidiabetik s pozitivními výsledky

	PROACTIVE	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	LEADER	SUSTAIN-6	HARMONY OUTCOMES
Molekula	Pioglitazon	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Liraglutid	Semaglutid	Albiglutid
Počet pacientů	5 238	7 020	10 142	17160	9 340	3297	9463
Populace	KV onemocnění	KV onemocnění	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění / rizikové faktory	KV onemocnění
MACE	**0.84** (0.72 - 0.98)	**0.86** (0.74 - 0.99)	**0.86** (0.75 - 0.97)	**0.93** (0.84 - 1.03)	**0.87** (0.78 - 0.97)	**0.74** (0.58 - 0.95)	**0.78** (0.68 - 0.90)
Nefatální IM	0.83 (0.65 - 1.06)	0.87 (0.70 - 1.09)	0.85 (0.69 - 1.05)	0.89 (0.77 - 1.01)	0.88 (0.75 - 1.03)	0.74 (0.51 - 1.08)	---
Nefatální CMP	0.81 (0.61 - 1.07)	1.24 (0.92 - 1.67)	0.90 (0.71 - 1.15)	1.01 (0.84 - 1.21)	0.89 (0.72 - 1.11)	**0.61** (0.38 - 0.99)	---
KV úmrtí	---	**0.62** (0.49 - 0.77)	0.87 (0.72 - 1.06)	0.98 (0.82–1.17)	**0.78** (0.66 - 0.93)	0.98 (0.65 - 1.48)	0.93 (0.73 - 1.19)
Celková mortalita	0.96 (0.78 - 1.18)	**0.68** (0.57 - 0.82)	0.87 (0.74 - 1.01)	0.93 (0.82–1.04)	**0.85** (0.74 - 0.97)	1.05 (0.74 - 1.50)	0.95 (0.79 - 1.16)
Hospitalizace pro srdeční selhání	---	**0.65** (0.50 - 0.85)	**0.67** (0.47 - 0.77)	**0.73** (0.61–0.88)	0.87 (0.73 - 1.05)	1.11 (0.77 - 1.61)	---
Nefropatie*	---	**0.61** (0.53 - 0.70)	**0.60** (0.67 - 0.77)	**0.53** (0.43–0.66)	**0.78** (0.67 - 0.92)	**0.64** (0.46 - 0.88)	---

MACE - velké KV příhody (ve všech studiích mimo PROACTIVE - KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP, ve studii PROACTIVE - celková mortalita, nefatální IM, CMP), KV - kardiovaskulární, IM - infarkt myokardu, CMP - cévní mozková příhoda, QW - jednou týdně. Nejedná se o přímé srovnání. Studie měly rozdílné populace a design. * Nefropatie byla definována v různých studiích různě.

Dormandy JA. et al. Lancet 2005; 366: 1279-89; Zinman B, et al N Engl J Med 2015;373:2117-28; Neal B et al. N Engl J Med 2017; 377:644-657; Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375:311-322.; Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844; Hernandez F et al. Lancet, (doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X; Wiviott SD et al. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

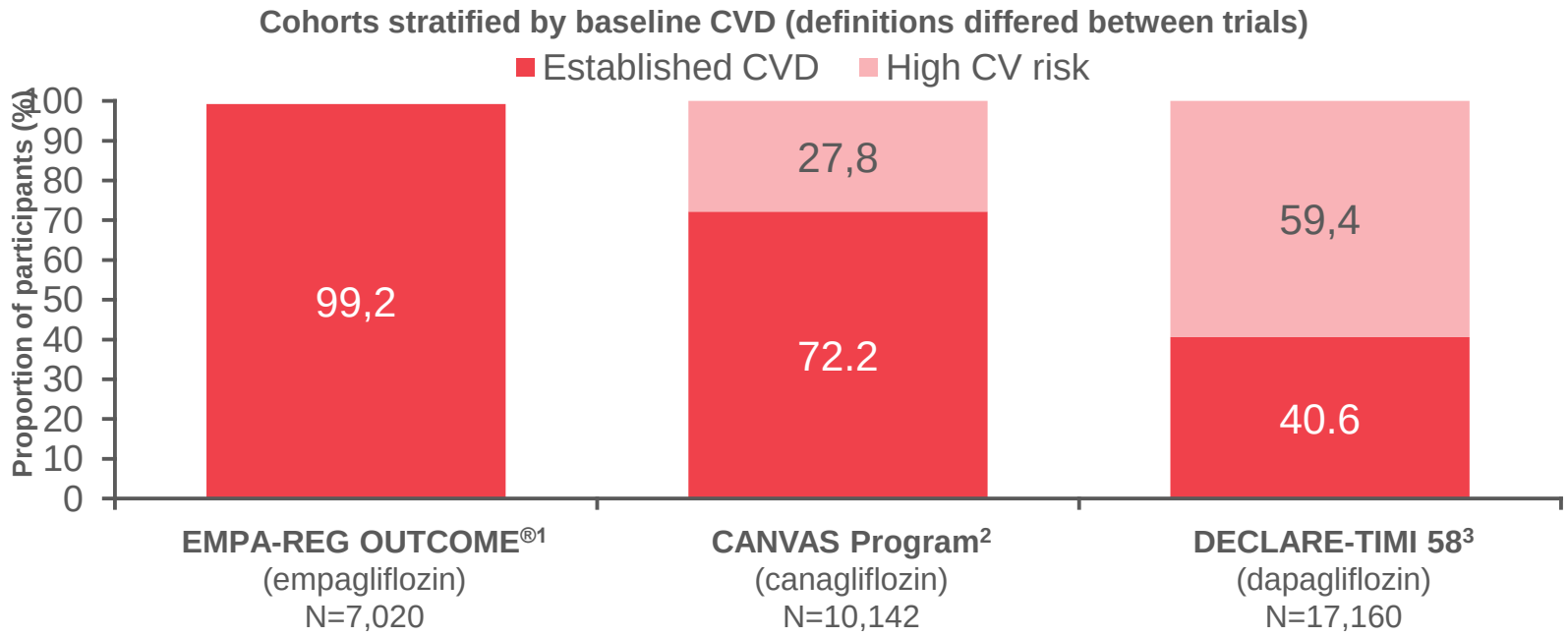
Kardiovaskulárně zaměřené studie s SGLT2 inhibitory[1–5]



3P-MACE, 3-point major adverse CV event; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trial; HHF, hospitalisation for heart failure; SGLT2, sodium–glucose transporter 2.

1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389. 4. NCT01986881. 5. NCT03315143.

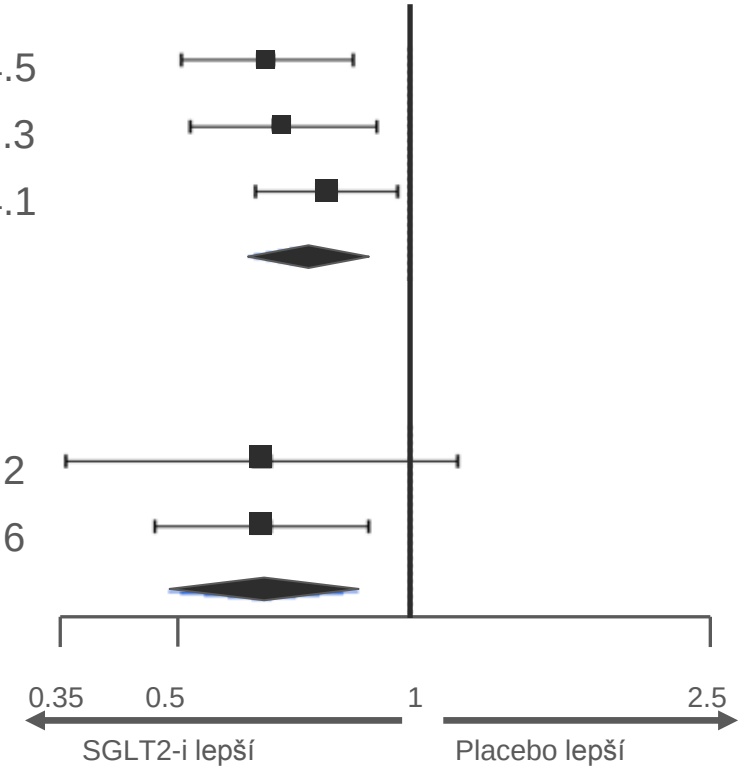
Populace pacientů v kardiovaskulárních studiích s SGLT2 inhibitory



CV, cardiovascular; CVD, CV disease.
1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389.

SGLT2 inhibitory snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání nezávisle na přítomnosti aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (AS-CVD)[1–4]

Klinická studie	příhody na 1000 pacientů/rok: SGLT2 inhibitor	příhody na 1000 pacientů/rok: Placebo	Hospitalizace pro srdeční selhání HR (95% CI)	*P*-value
Pacienti s AS-CVD				
EMPA-REG OUTCOME®[1,4]	9.4	14.5	0.65 (0.50, 0.85)	
CANVAS Program[2,4]	7.3	11.3	0.68 (0.51, 0.90)	
DECLARE-TIMI 58[3,4]	11.1	14.1	0.78 (0.63, 0.97)	
Poolovaná analýza (všechny SGLT2-i)			**0.71 (0.62, 0.82)**	**<0.0001**
Pacienti pouze s rizikovými factory				
CANVAS Program[2,4]	2.6	4.2	0.64 (0.35, 1.15)	
DECLARE-TIMI 58[3,4]	3.0	4.6	0.64 (0.46, 0.88)	
Poolovaná analýza (všechny SGLT2-i)			**0.64 (0.48, 0.85)**	**0.0021**



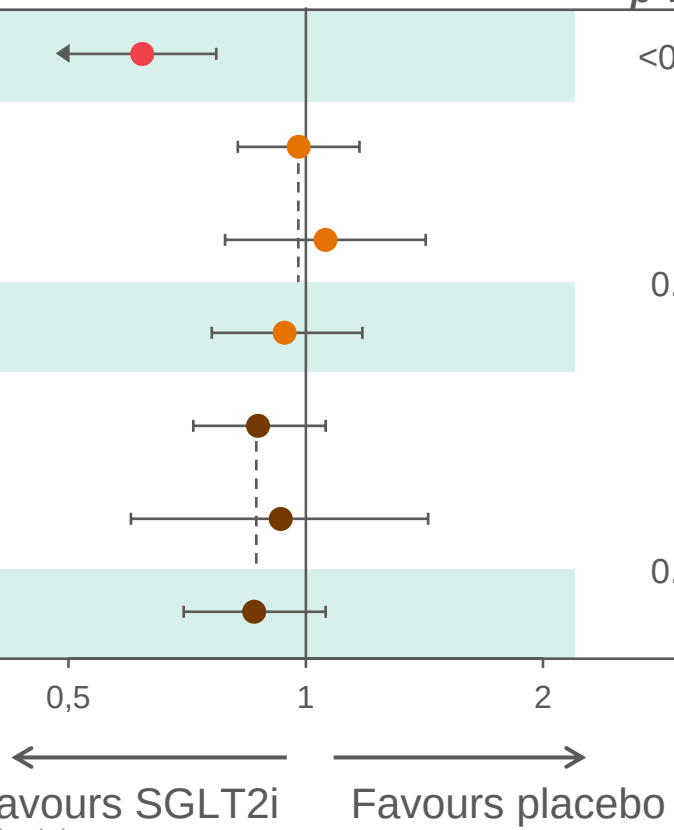
P-value for subgroup difference: 0.38

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval; HHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio; PY, patient-year; SGLT2, sodium–glucose transporter 2.

1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. N Engl J Med. 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389. 4. Zelniker et al. Lancet 2018;doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

Data o redukci KARDIOVASKULÁRNÍ mortality se v klinických studiích s SGLT2 inhibitory liší

Study	n event/N analysed (%) SGLT2i	Placebo	HR (95% CI)	*p*-value
EMPA-REG OUTCOME®[1] eCVD	172/4687 (3.7)	137/2333 (5.9)	0.62 (0.49, 0.77)	<0.001
DECLARE-TIMI 58[2] Total population	245/8582 (2.9)	249/8578 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)	-
MRF	92/5108 (1.8)	86/5078 (1.7)	1.06 (0.79, 1.42)	0.53*
eCVD	153/3474 (4.4)	163/3500 (4.7)	0.94 (0.76, 1.18)	
CANVAS Program[3,4] Total population	268/5795 (4.6)	185/4347 (4.3)	0.87 (0.72, 1.06)	-
MRF	-	-	0.93 (0.60, 1.43)	0.44*
eCVD	-	-	0.86 (0.70, 1.06)	

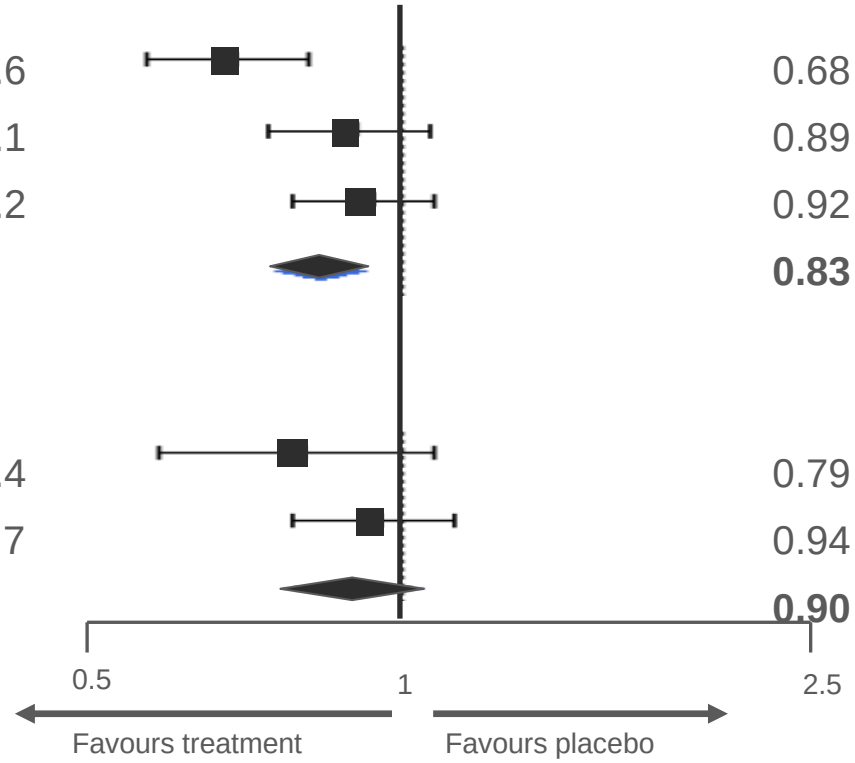


Direct comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology
**p*-value for interaction.

1. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117 (supplemental appendix); 2. Wiviott S *et al. N Engl J Med* 2018;DOI: 10.1056/NEJMoa1812389;
3. Neal B *et al. N Engl J Med* 2017;377:644 (supplementary appendix); 4. Mahaffey KW *et al. Circulation* 2017;137:323

Data o redukci CELKOVÉ mortality se v klinických studiích s SGLT2 inhibitory liší

Study name	Events per 1,000 PY: SGLT2 inhibitor	Events per 1,000 PY: Placebo	HR (95% CI)	*P*-value
Patients with ASCVD				
EMPA-REG OUTCOME®[1,2]	19.4	28.6	0.68 (0.57, 0.82)	
CANVAS Program[2,3]	21.1	23.1	0.89 (0.75, 1.07)	
DECLARE-TIMI 53[2,4]	21.3	23.2	0.92 (0.79, 1.08)	
Pooled analysis (all SGLT2 inhibitors)			**0.83 (0.75, 0.92)**	**0.0003**
Patients with multiple risk factors				
CANVAS Program[2,3]	11.2	13.4	0.79 (0.58, 1.07)	
DECLARE-TIMI 53[2,4]	11.0	11.7	0.94 (0.78, 1.12)	
Pooled analysis (all SGLT2 inhibitors)			**0.90 (0.77, 1.05)**	**0.18**



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease, CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PY, patient-year; SGLT2, sodium–glucose transporter 2.

1. Inzucchi et al. Diabetes Care 2018; 41:e4–5. 2. Zelniker et al. Lancet 2018;doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X. 3. Neal et al. N Engl J Med. 2017;377:644–57. 4. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389.

Kardiovaskulární studie u SGLT2i dostupných v ČR: subpopulace pacientů se známým KV onemocněním

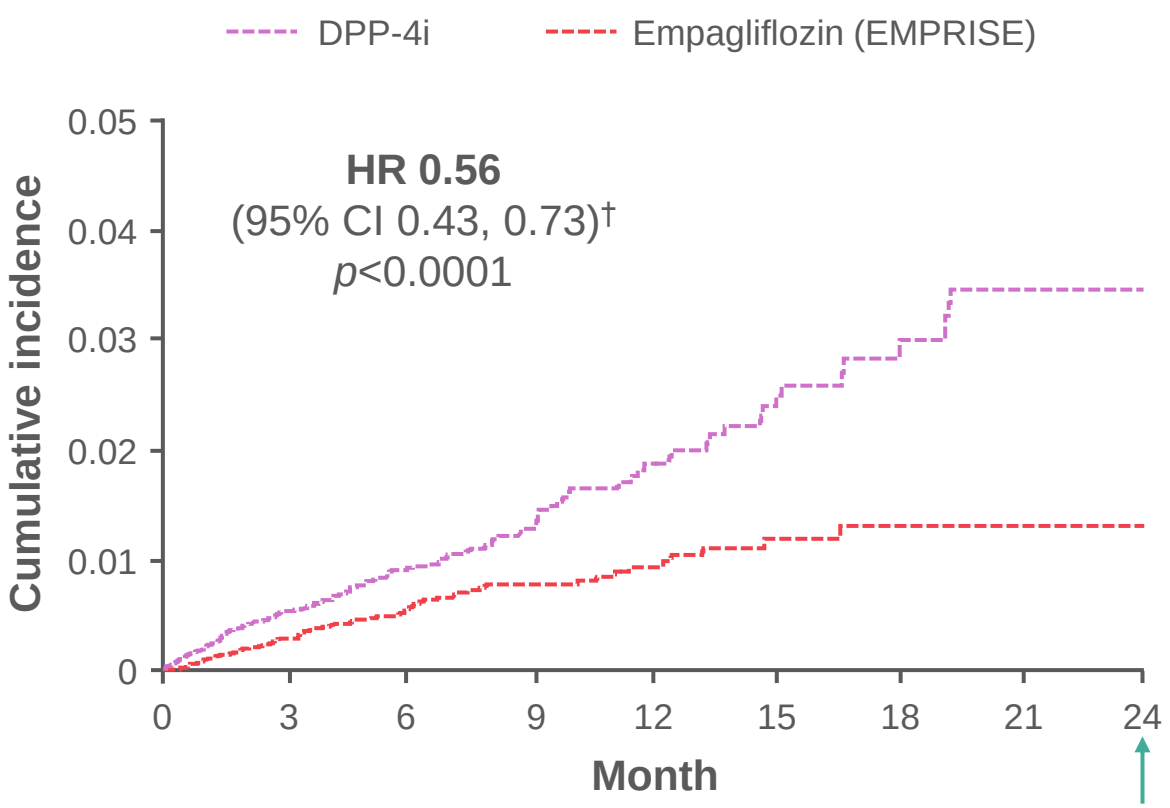
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
Molekula	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Počet pacientů	7 020	6656	6974
Populace	KV onemocnění	JEN KV onemocnění	JEN KV onemocnění
MACE	**0.86** (0.74 - 0.99)	**0.82** (0.72 - 0.95)	**0.90** (0.79 - 1.02)
KV úmrtí	**0.62** (0.49 - 0.77)	0.86 (0.70 - 1.06)	0.94 (0.76–1.18)
Celková mortalita	**0.68** (0.57 - 0.82)	0.89 (0.74 - 1.07)	0.92 (0.79–1.08)
Hospitalizace pro srdeční selhání	**0.65** (0.50 - 0.85)	**0.68** (0.51 - 0.90)	**0.78** (0.63–0.97)
Nefropatie*	**0.61** (0.53 - 0.70)	**0.60** (0.67 - 0.77)	**0.53** (0.43–0.66)

MACE - velké KV příhody (KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP), KV - kardiovaskulární, IM - infarkt myokardu, CMP - cévní mozková příhoda. Nejedná se o přímé srovnání. Studie měly rozdílné populace a design.

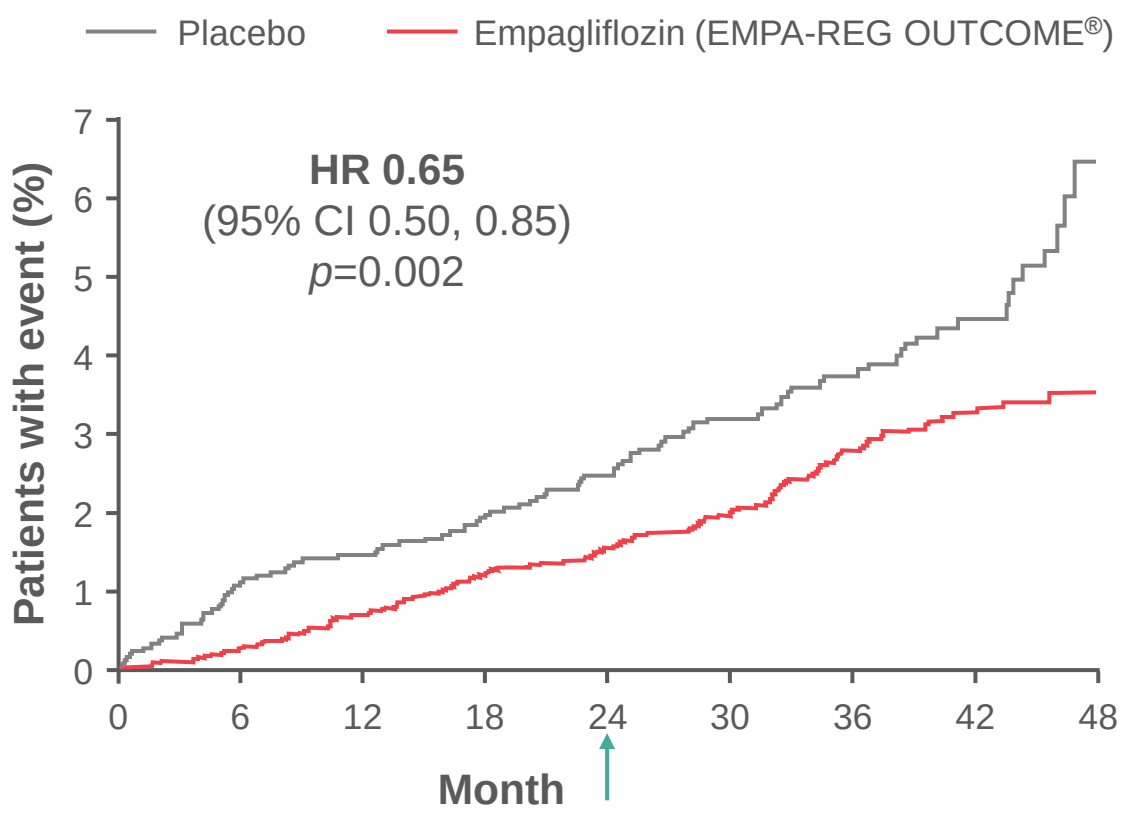
Zinman B, et al N Engl J Med 2015;373:2117-28; Neal B et al. N Engl J Med 2017; 377:644-657; Wiviott SD et al. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. Zelniker TA et al. Lancet. 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

RWE studie s empagliflozinem – EMPRISE: komplementární data k EMPA-REG Outcome – snížení rizika srdečního selhání v praxi

EMPRISE[1]



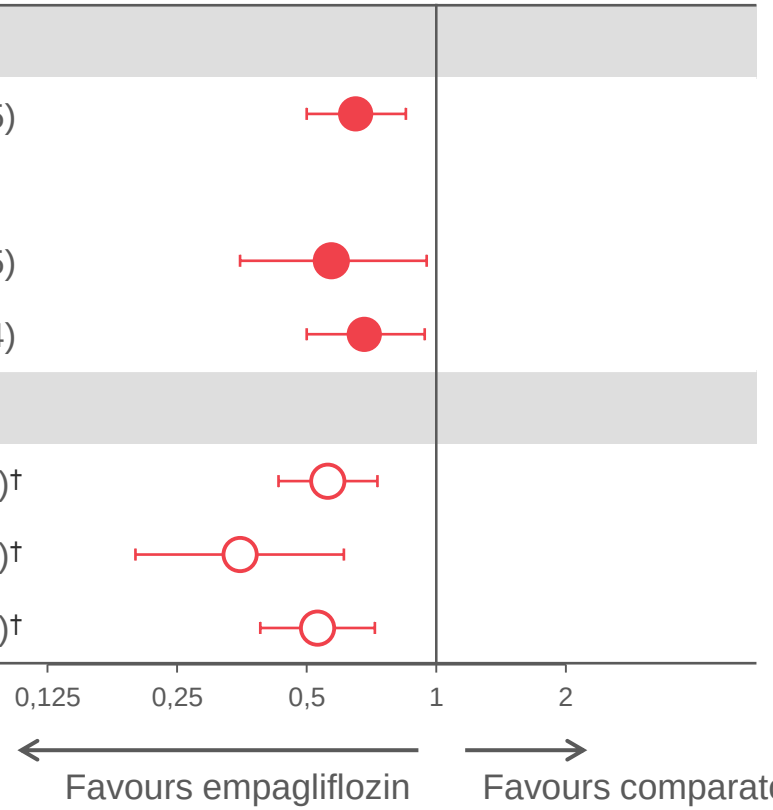
EMPA-REG OUTCOME®[2]



Direct comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology.
Definitions of HHF vary between studies. †Broad definition HHF data shown
Arrows indicated 24months on x-axis
DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HHF, hospitalisation for heart failure; RCT, randomised controlled trial; RWE, real-world evidence
1. Patorno E *et al. AHA* 2018; poster 1112; 2. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117

Redukce rizika srdečního selhání podle přítomnosti aterosklerotického KV onemocnění v RCT a RWE

Study	Empagliflozin n event/ N analysed (%)	Empagliflozin Rate/ 1000 PY	Comparator n event/N analysed (%)	Comparator Rate/ 1000 PY	HR (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME® RCT (empagliflozin vs placebo)					
Overall population[1]	126/4687 (2.7)	9.4	95/2333 (4.1)	14.5	0.65 (0.50, 0.85)
History of MI or stroke[2]					
No	32/1639 (2.0)	6.8	28/815 (3.4)	12.2	0.57 (0.35, 0.95)
Yes	94/3048 (3.1)	10.8	67/1518 (4.4)	15.7	0.68 (0.50, 0.94)
EMPRISE RWE[3] (empagliflozin vs DPP-4i)					
Overall population	83/17,539 (0.5)	10.5	150/17,539 (0.9)	19.9	0.56 (0.43, 0.73)†
Without CVD	17/13,243	2.8	47/13,243	8.3	0.35 (0.20, 0.61)†
With CVD	63/4,217	35.2	120/4,217	68.0	0.53 (0.39, 0.72)†



Direct comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology. Definitions of HHF vary between studies. †Broad definition HHF data shown

CVD, cardiovascular disease; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HHF, hospitalisation for heart failure; MI, myocardial infarction; PY, patient-years; RCT, randomised controlled trial; RWE, real-world evidence;

1. Zinman B *et al*. *N Engl J Med* 2015;373:2117 (supplemental appendix); 2. Fitchett D *et al. ACC* 2018; oral presentation; 3. Patorno E *et al. AHA* 2018; poster 1112

Algoritmus volby léků snižujících hladinu glukózy u diabetu 2. typu plně platný i pro starší pacienty. [Upraveno podle EASD, 2018]

LÉKY SNIŽUJÍCÍ HLADINU GLUKÓZY U DIABETU 2. TYPU: CELKOVÝ PŘÍSTUP

Léčbou první volby jsou metformin a komplexní úprava životního stylu (včetně řízení hmotnosti a fyzické aktivity)
Pokud je HbA_{1c} nad cílovou hodnotou, pokračujte, jak je uvedeno níže

Pro vyloučení setrvačnosti v léčbě pravidelně přehodnocovat a upravovat léčbu (3-6 měsíců)

Prokázané ASKVO nebo CKD

Převládá ASKVO

BUĎ/NEBO

- GLP-1 RA s osvědčenými KVO benefity[1]
- SGLT2i s osvědčenými KVO benefity[1], pokud je eGFR adekvátní[2]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Pokud je nutné další zintenzivnění nebo pacient není schopen tolerovat GLP-1 RA a /nebo SGLT2i, zvolte léky prokazující KV bezpečnost:
- Zvažte přidání jiné třídy (GLP-1 RA nebo SGLT2i) s prokázanými KVO benefity
- DPP-4i, pokud není na GLP-1 RA
- Bazální inzulin[4]
- TZD[5]
- SU[6]

Převládá HF nebo CKD

PŘEDNOSTNĚ
SGLT2i s důkazem snížení progrese HF a/nebo CKD v CVOTs, pokud je adekvátní eGFR[3]

NEBO
Pokud SGLT2i nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány nebo pokud je eGFR nižší[2], přidejte GLP-1 RA s prokázanými KVO benefity[1]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

- Vyhněte se TZD v přítomnosti HF
Zvolte léky s prokázanou KV bezpečnosti :
- Zvažte přidání další třídy s prokázanými KVO benefity[1]
- DPP-4i (ne saxagliptin) v přítomnosti HF (pokud není na GLP-1 RA)
- Bazální inzulin[4]
- SU[6]

NE

Bez prokázaného ASKVO nebo CKD

Je zapotřebí minimalizovat hypoglykemii

DPP-4i | GLP-1 RA | SGLT2i[2] | TZD

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

SGLT2i[2] nebo TZD | SGLT2i[2] nebo TZD | GLP-1 RA nebo DPP-4i nebo TZD | SGLT2i[2] nebo DPP-4i nebo GLP-1 RA

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Pokračujte přidáním jiných léků, jak je uvedeno výše

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

Zvažte přidání SU[6] **nebo** bazálního inzulinu:
- Vyberte generaci SU s nižším rizikem hypoglykemie
- Zvažte bazální inzulin s nižším rizikem hypoglykemie[7]

Je zapotřebí minimalizovat nárůst hmotnosti nebo podpořit její úbytek

GLP-1 RA s dobrou účinností na snížení hmotnosti[8] BUĎ/NEBO SGLT2i[2]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

SGLT2i[2] | GLP-1 RA s dobrou účinností na snížení hmotnosti[8]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

V případě potřeby trojité terapie nebo SGLT2i a/nebo GLP-1 RA nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány, použijte režim s nejnižším rizikem zvýšení tělesné hmotnosti

PŘEDNOSTNĚ
DPP-4i (pokud není na GLP-1 RA) založené na váhové neutralitě

Pokud není přípravek DPP-4i tolerován nebo je kontraindikován nebo je pacient již na GLP-1 RA, opatrné přidání:
- SU[6]
- TZD[5]
- bazální inzulin

Náklady jsou velkým problémem[9-10]

SU[6] | TZD[10]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

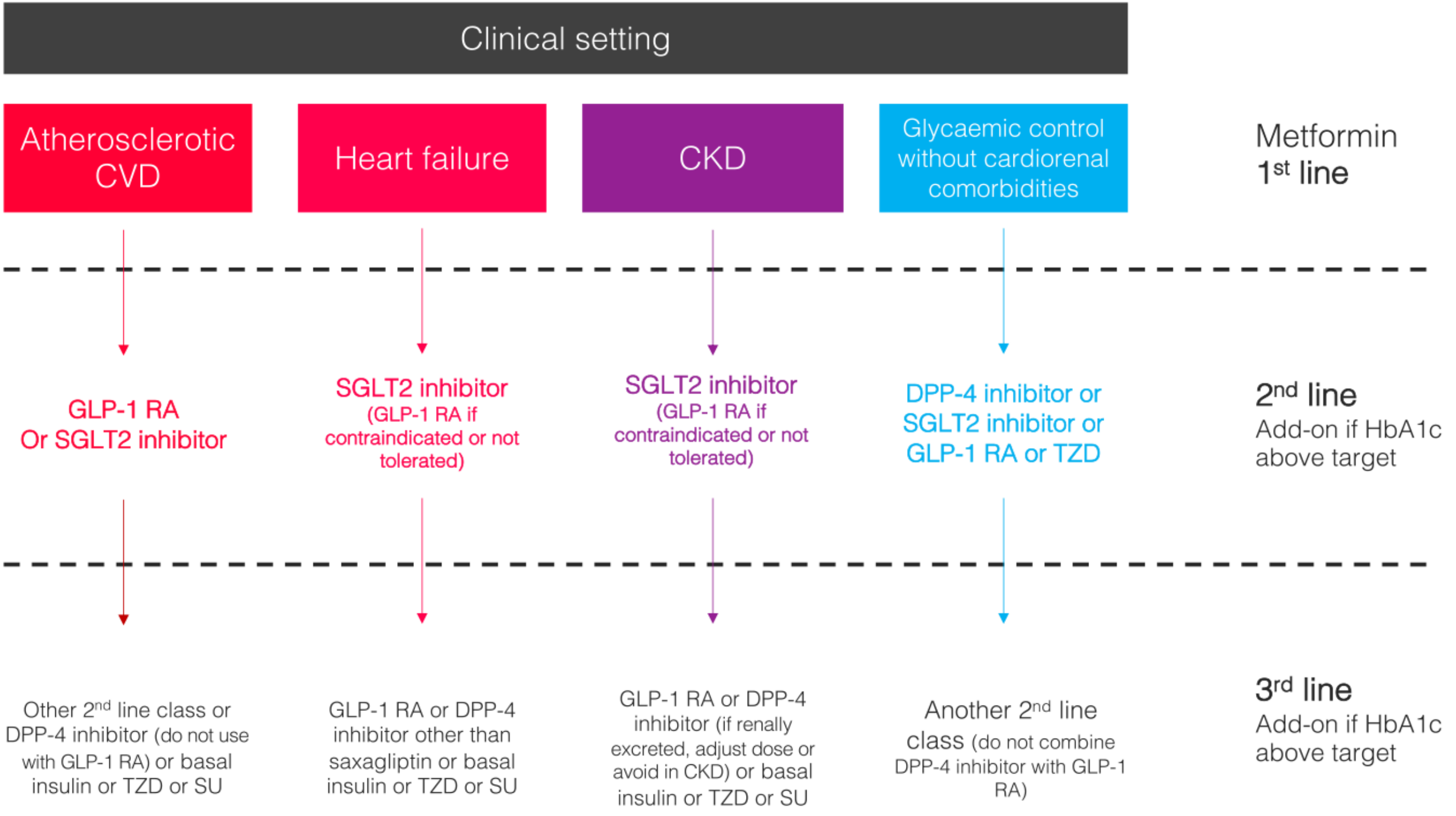
TZD[10] | SU[6]

Pokud je HbA_{1c} nad cílem

- **Inzulinová terapie** bazální inzulin s nejnižšími pořizovacími náklady **nebo**
- Zvažte DPP-4i **nebo** SGLT2i s nejnižšími pořizovacími náklady[10]

[1] KVO benefit znamená, že přípravek má v indikacích uvedeno snížení kardiovaskulárních příhod. Pro GLP-1 RA jsou nejsilnější důkazy pro liraglutid > semaglutid > exenatid s prodlouženým uvolňováním. Pro SGLT2i jsou mírně silnější důkazy pro empagliflozin > kanagliflozin.
[2] Buďte si vědomi toho, že SGLT2i se liší podle regionu a jednotlivého agens s ohledem na indikovanou hladinu eGFR pro iniciaci a další použití.
[3] Empagliflozin i kanagliflozin prokázaly snížení HF a snížení progrese CKD u CVOTs.
[4] Degludek nebo U100 glargin prokázaly KVO bezpečnost.
[5] Nízká dávka může být lépe tolerována, i když jsou zde méně prostudovány účinky na KVO.
[6] Použijte novější generaci SU s nižším rizikem hypoglykemie.
[7] Degludek/glargin U300 < glargin U100/detemir < NPH inzulin
[8] Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid
[9] Není-li zjištěna žádná specifická komorbidita (tj. žádná KVO, nízké riziko hypoglykemie a nižší priorita, aby se zamezilo přírůstku hmotnosti, nebo žádná komorbidita související s hmotností).
[10] Zvažte náklady na léky, které jsou specifické pro jednotlivé země a regiony. V některých zemích jsou TZD poměrně dražší a DPP-4i poměrně levnější .

Význam použitých zkratek:
ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
CKD – chronické onemocnění ledvin
CVOTs – kardiovaskulární výsledky
DPP-4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy-4
GLP-1 RA – agonista receptoru glukagon-like peptidu 1
HF – srdeční selhání ; KV – kardiovaskulární
KVO – kardiovaskulární onemocnění
SGLT2i – inhibitor SGLT2
SU – sulfonylurea; TZD – thiazolidindiony

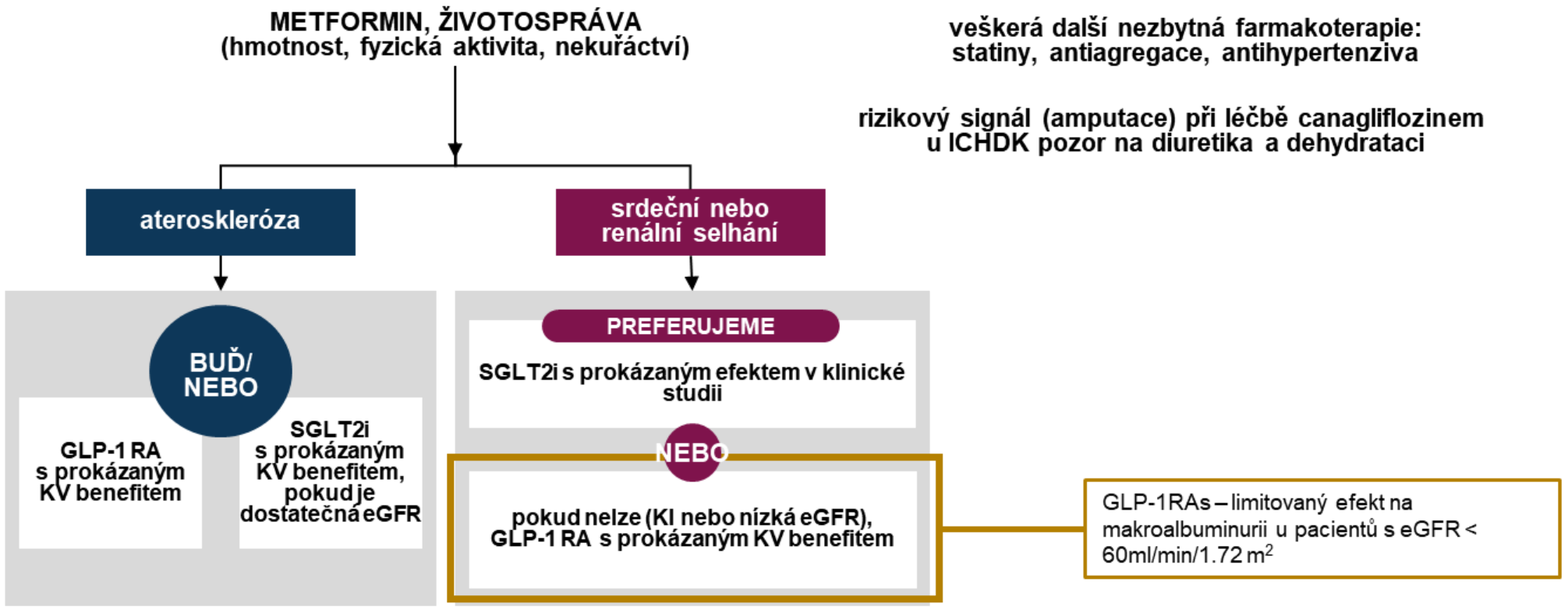

Clinical setting
Atherosclerotic CVD
Heart failure
CKD
Glycaemic control without cardiorenal comorbidities
Metformin
1st line
GLP-1 RA
Or SGLT2 inhibitor
SGLT2 inhibitor
(GLP-1 RA if contraindicated or not tolerated)
SGLT2 inhibitor
(GLP-1 RA if contraindicated or not tolerated)
DPP-4 inhibitor or
SGLT2 inhibitor or
GLP-1 RA or TZD
2nd line
Add-on if HbA1c above target
Other 2nd line class or DPP-4 inhibitor (do not use with GLP-1 RA) or basal insulin or TZD or SU
GLP-1 RA or DPP-4 inhibitor other than saxagliptin or basal insulin or TZD or SU
GLP-1 RA or DPP-4 inhibitor (if renally excreted, adjust dose or avoid in CKD) or basal insulin or TZD or SU
Another 2nd line class (do not combine DPP-4 inhibitor with GLP-1 RA)
3rd line
Add-on if HbA1c above target

Strategie léčby DM 2. typu

preventivní přístup → odklon od čistě glukocentrického pohledu

preference moderních antidiabetik s prokázanými efekty na kardiovaskulární riziko → léčba cílená podle hlavní/nejzávažnější komorbidity

Doporučení ADA/EASD 2018



ADA, American Diabetes Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CANA, canagliflozin; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcome trials; EASD, European Association for the Study of Diabetes; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPA, empagliflozin; EQW, exenatide once-weekly; ESRD, end-stage renal disease; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; HF, heart failure; LIRA, liraglutide; SEMA, semaglutide; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2; T2D, type 2 diabetes. Davies MJ, et al. Online ahead of print. *Diabetologia*. 2018. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5. Accessed October 5, 2018.