

KARDIOPROTEKTIVNÍ ÚČINKY ANTIDIABETIK Z POHLEDU DIABETOLOGA



Martin Haluzík

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Možnosti léčby DM 2. typu

Změna životního stylu – redukční dieta, fyzická aktivita, zákaz kouření

Ovlivnění inzulínové rezistence

- Metformin
- Pioglitazon

Náhrada inzulínového deficitu

- Léčba bazálním inzulínem
- Fixní kombinace inzulín/GLP-1
- Léčba premixovaným inzulínem
- Intenzifikovaná inzulínoterapie

Ovlivnění inzulínové sekrece

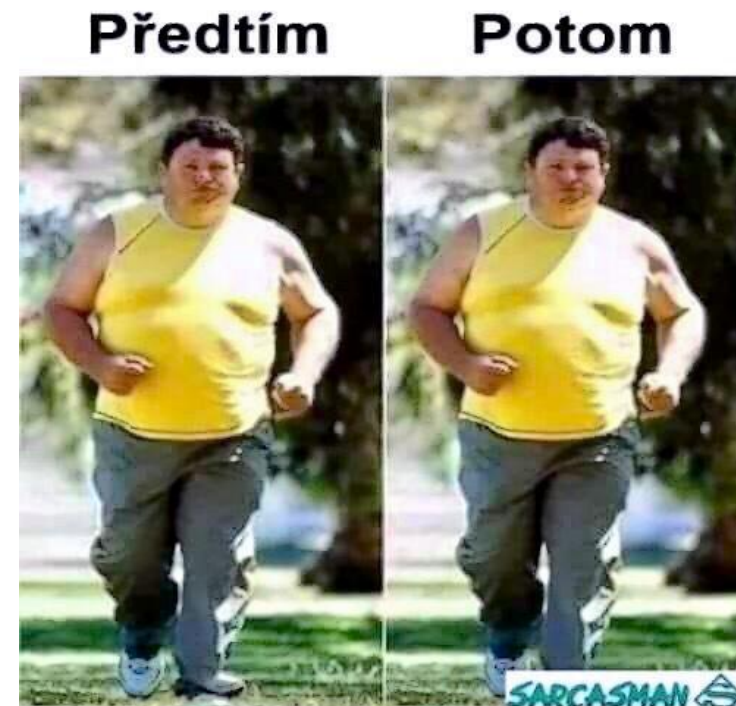
- Deriváty sulfonylurey
- Gliptiny (DPP-4 inhibitory)
- GLP-1 agonisté

Zvýšení glykosurie

- Glifloziny (SGLT-2 inhibitory)

Invazivní léčba

- Bariatrická chirurgie
- Endoskopická léčba



**Za dva týdny,
ztratil Pepa dva týdny**



Klasická vs. nová antidiabetika

Klasická antidiabetika

- Metformin
- Pioglitazon
- Inhibitory α -glukosidázy
- Glinidy
- Deriváty sulfonylurey
- Lidské inzulíny
- Inzulínová analoga 1. generace

Nežádoucí účinky

- Zvýšení hmotnosti
- Hypoglykémie

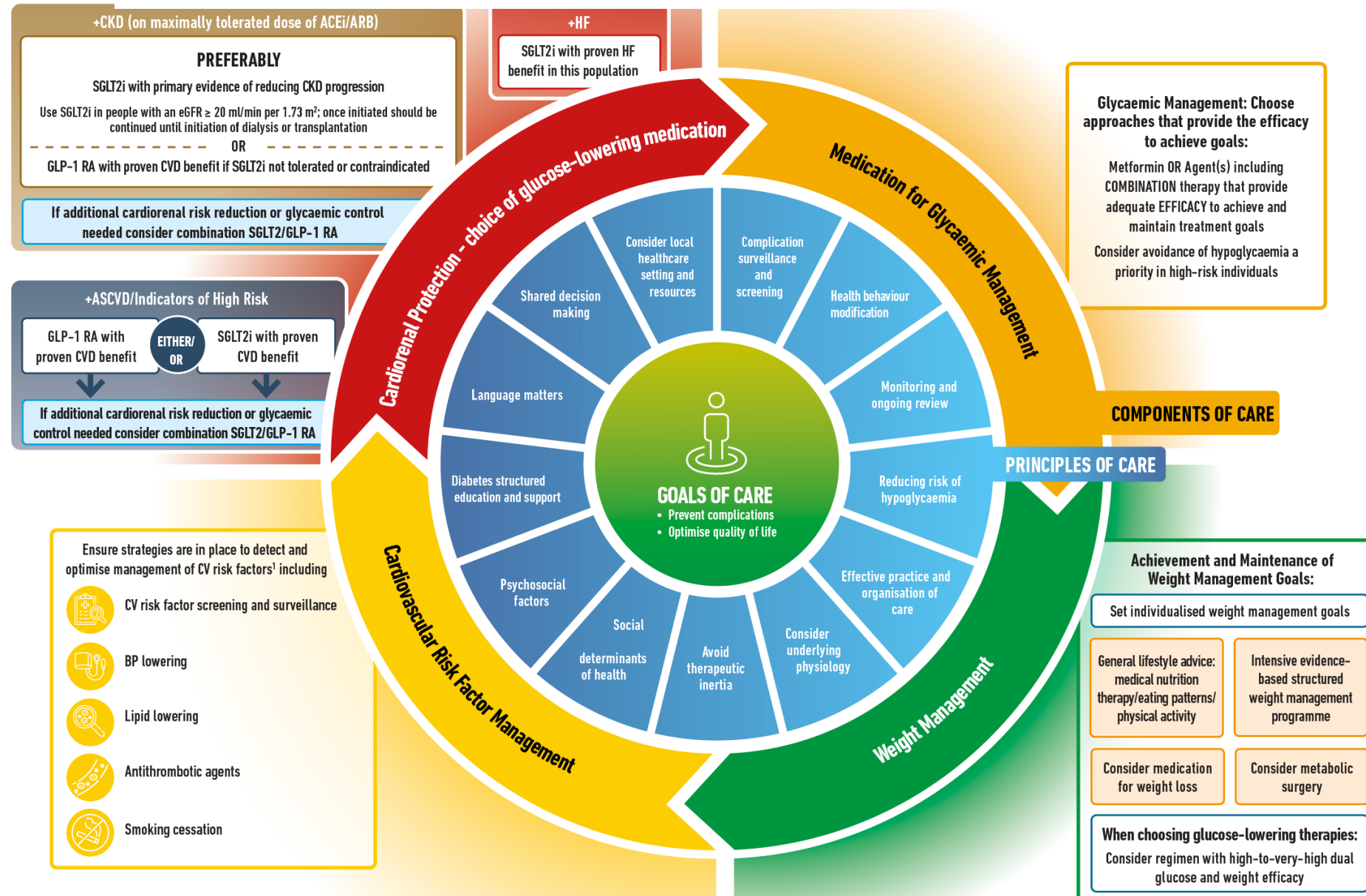
Nová antidiabetika

- DPP-4 inhibitory (gliptiny)
- Agonisté GLP-1 receptoru
- SGLT-2 inhibitory
- Nová inzulínová analoga

Účinky nad rámec antidiabetických:

↓TK, ↓hmotnosti
Kardioprotektivita
nefroprotektivita

Komplexní přístup zaměřený na pacienta

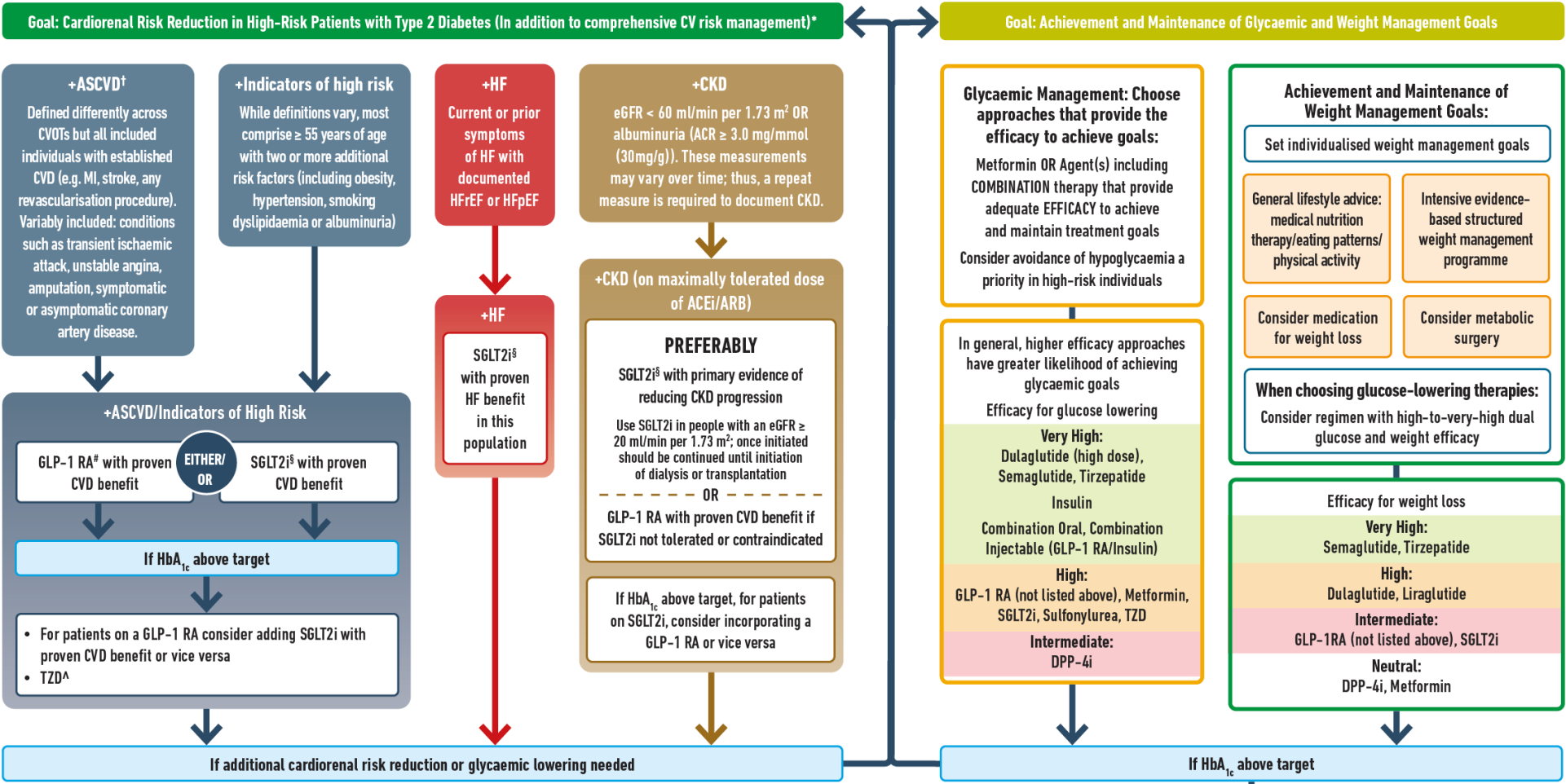


Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. Diabetologia 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

Farmakologická léčba DM 2. typu

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



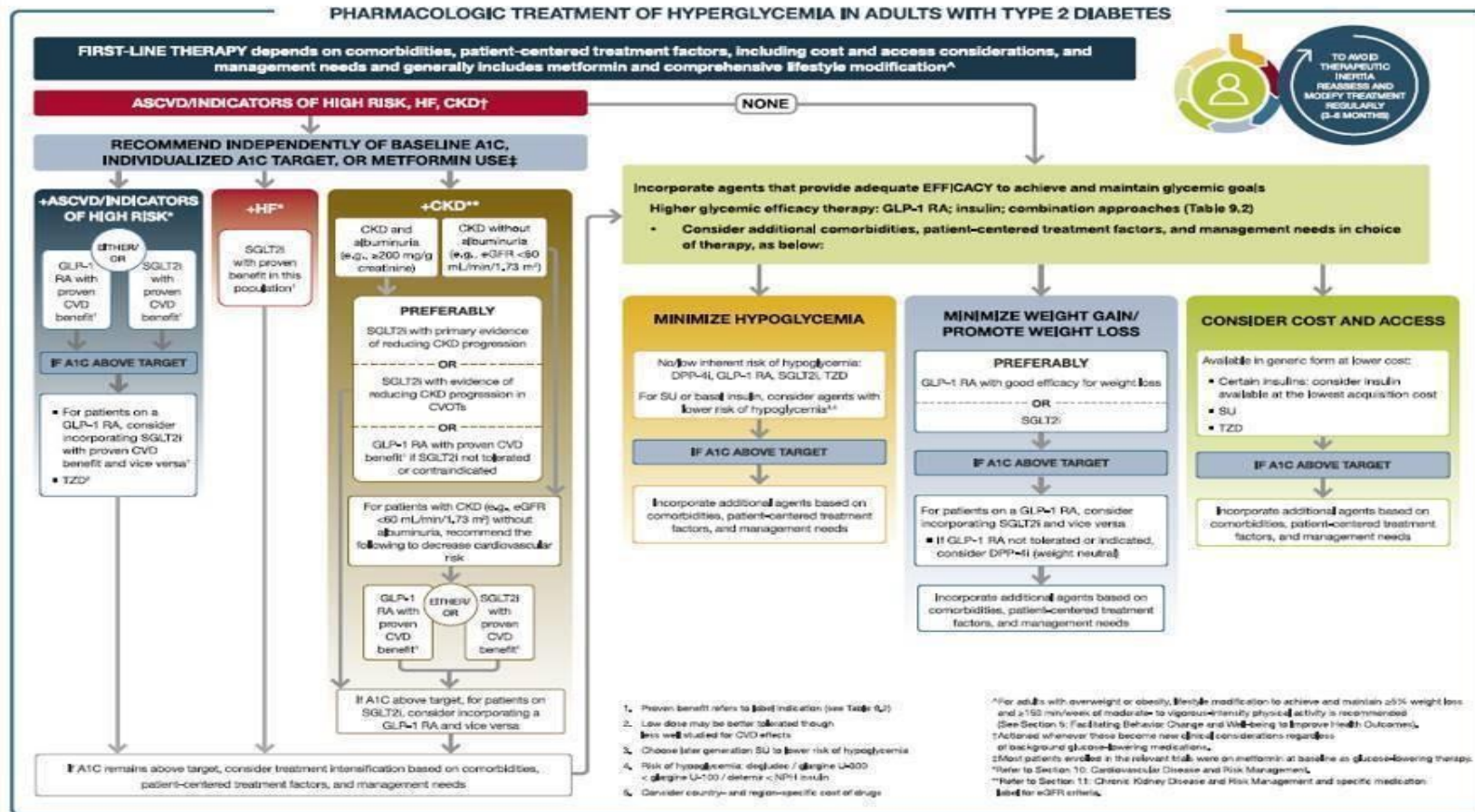
ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVOT, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HHF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; TZD, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Metformin už není jednoznačným lékem první volby,

“First-line therapy for the treatment of hyperglycemia has traditionally been metformin and comprehensive lifestyle. Recognizing the multiple treatment goals and comorbidities for individuals with type 2 diabetes, alternative initial treatment approaches to metformin are acceptable, depending on comorbidities, patient-centered treatment factors, and glycemic and comorbidity management needs.”



Glucose-lowering Medication in Type 2 Diabetes: 2021 ADA Professional Practice Committee (PPC) adaptation of Davies et al. and Buse et al.

Pharmacologic Approaches to Glycemic Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S125-S143

Figure 9.3—Pharmacologic treatment of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes. 2022 ADA Professional Practice Committee (PPC) adaptation of Davies et al. (43) and Buse et al. (44). For appropriate context, see Fig. 4.1. The 2022 ADA PPC adaptation emphasizes incorporation of therapy rather than sequential add-on, which may require adjustment of current therapies. Therapeutic regimen should be tailored to comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.

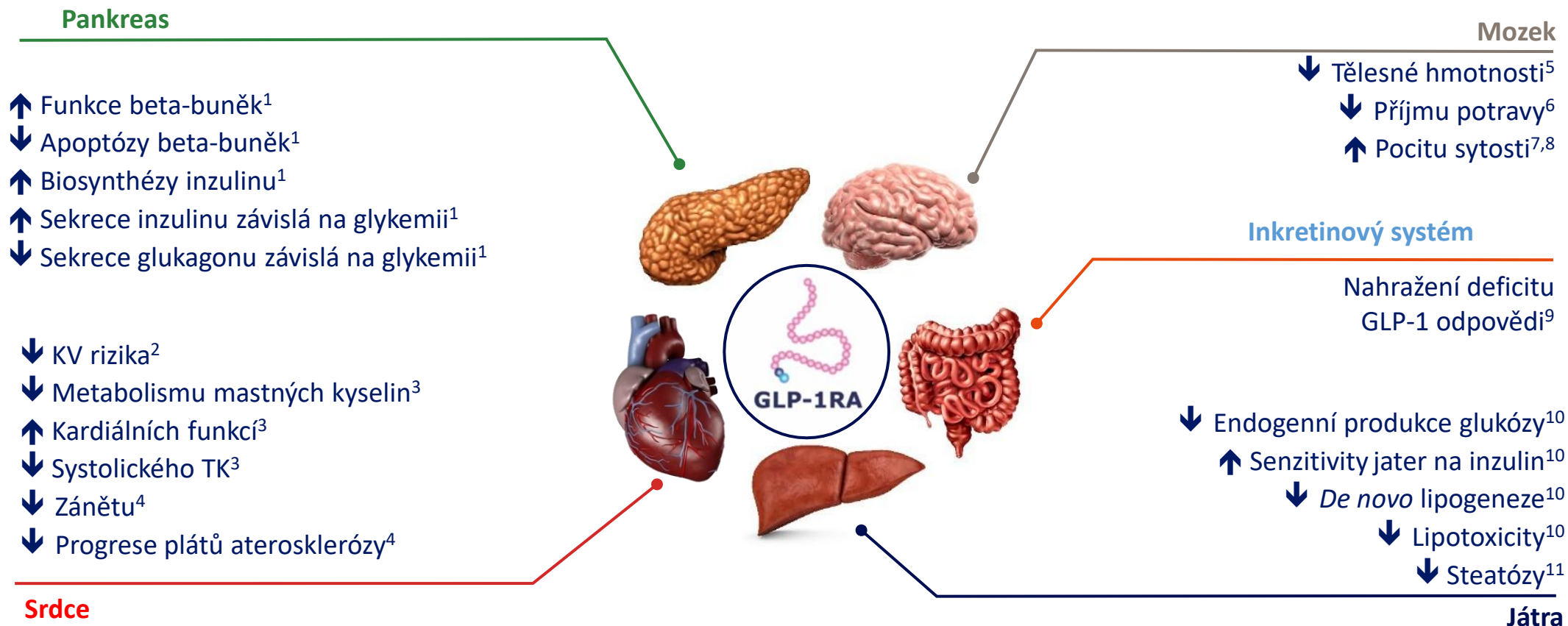
Ovlivnění inzulínové rezistence antidiabetiky

Snížení hyperglykémie vede ke zlepšení účinku inzulínu.

- **Výrazné snížení** – metformin XR, **pioglitazon**
- **Mírné snížení** (v případě poklesu hmotnosti) GLP-1 agonisté
- **Neutrální vliv** (deriváty sulfonylurey, inzulín, glinidy, akarbóza)
- **Neutrální vliv** (ev. mírné zvýšení jaterní IR) - SGLT-2 inhibitory

Antonino Di Pino, MD and Ralph A. DeFronzo, MD

GLP-1 agonisté: multifaktoriální efekty nad rámec kontroly glykémie

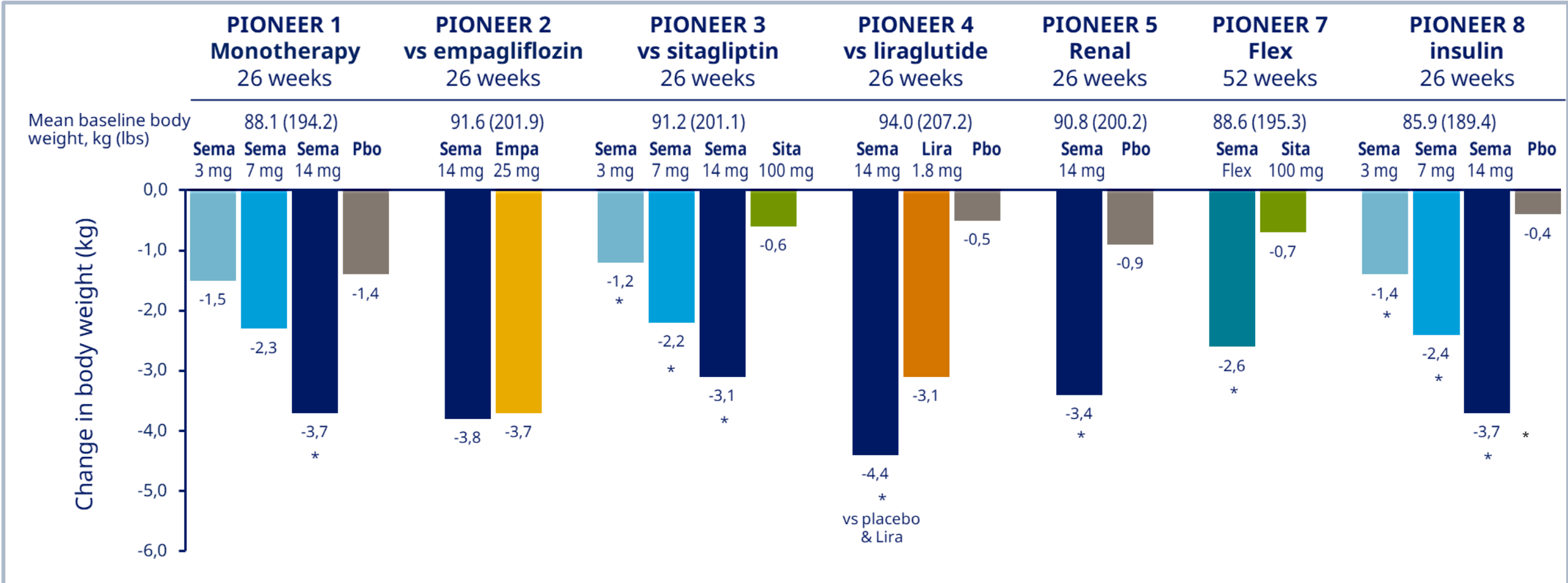


CV, cardiovascular; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Campbell JE, DJ Drucker. Cell Metab 2013;17:819–37; 2. Marso SP, et al. N Engl J Med 2016;375:311–22; 3. Ryan D, Acosta A. Obesity 2015;23:1119–29; 4. Hogan AE, et al. Diabetologia 2014;57:781–84; 5. Baggio LL, Drucker DJ. J Clin Invest 2014;124:4223–26; 6. Bagger JJ, et al. Clin Endocrinol Metab 2015;100:4541–52; 7. Flint A, et al. J Clin Invest 1998;101:515–20; 8. Blundell J, et al. Oral Presentation 23-OR. ADA 76th Annual Scientific Sessions. June 10–14, 2016; 9. Tong J, D'Alessio D. Diabetes 2014;63:407–9; 10. Armstrong MJ, et al. J Hepatol 2016;64:399–408; 11. Armstrong MJ, et al. Lancet 2016;387:679–90.

PIONEER 1, 2, 3, 4, 5, 7 a 8

Změna tělesné hmotnosti - primární cíl



American Diabetes Association

estimand. *Statistically significantly greater compared with placebo or active comparator. Flex, flexible; Empa, empagliflozin; Lira, liraglutide; Pbo, placebo; Sema, semaglutide; Sita, sitagliptin. Arora et al. Diabetes Care 2019;42:1724-32; Rodbard HW et al. Diabetes Care. 2019;42(12):2272-2281; Rosenstock J, et al. JAMA 2019;321:1466-80; Plately R, et al. Lancet 2019;394:39-50; Mosenzon O, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:515-27; Husain M, et al. N Engl J Med 2019. 381:841-51; Pieber TR, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:329-39; Mosenzon O, et al. Diabetes Care. 2019;42(12):2262-2271; Yamada et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:377-91; Yabo et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:392-6.

Copyright ADA/EASD 2022

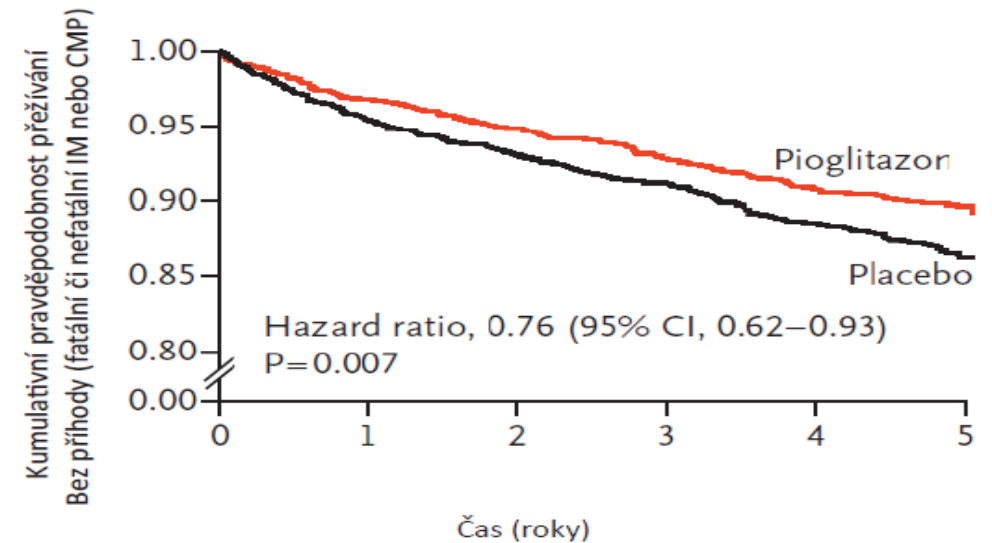


European Association for the Study of Diabetes

Pioglitazon a prediabetes

Pacienti s IR a anamnézou CMP – studie IRIS

- *Snížení relativního rizika recidivy CMP, IM o 24%*
- *Snížení relativního rizika manifestace diabetu o 52%*

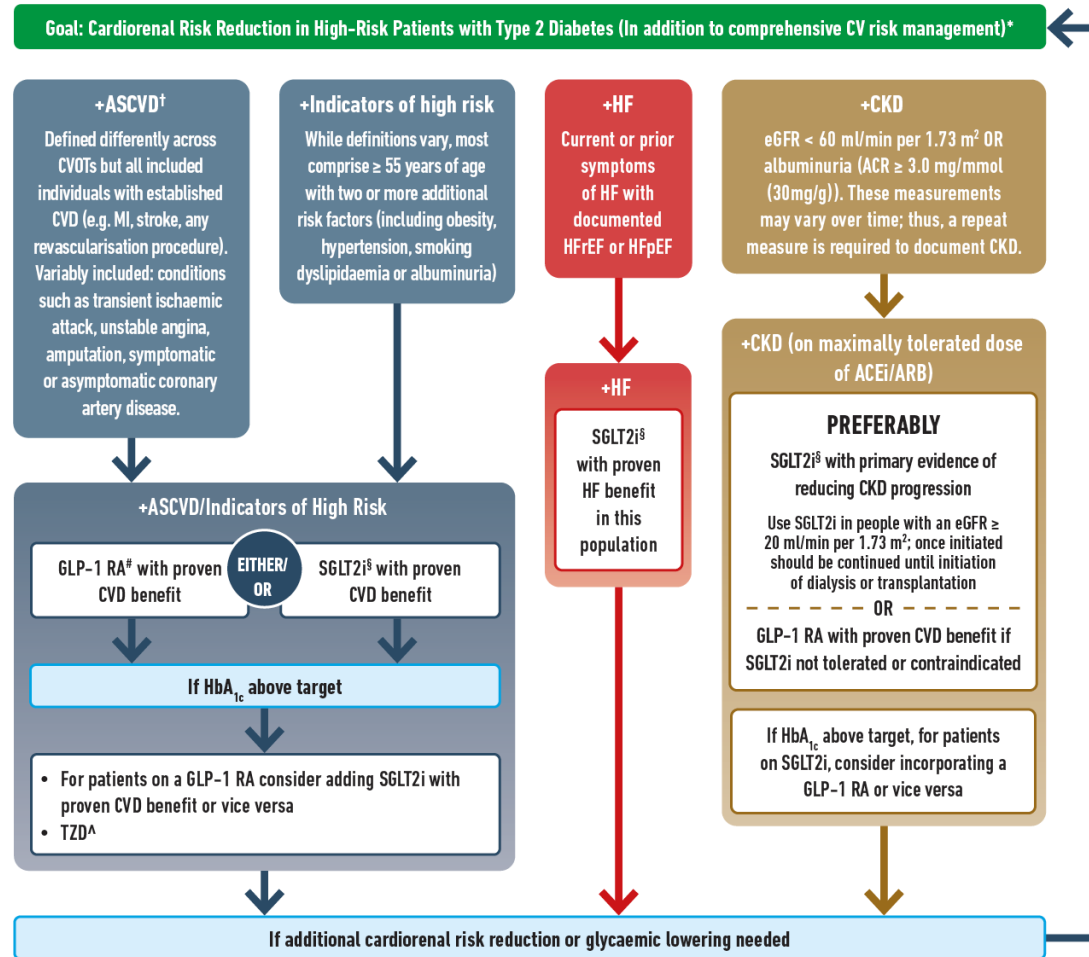


Poprvé, kdy terapie IR prokázala preventivní účinek cerebrovaskulárních příhod u pacientů, kteří **ještě neměli DM ... nutná včasná intervence !!!**

Snížení kardiorenálního rizika



HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVOT, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HHF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; TZD, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

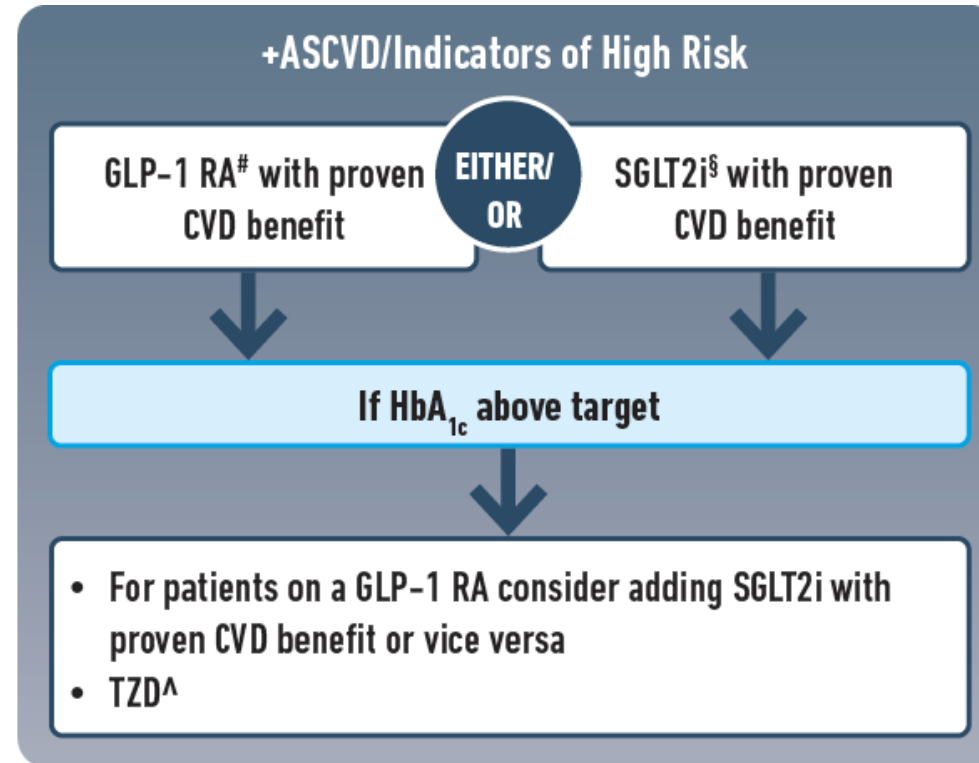
* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. Diabetologia 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

Antidiabetická léčba u nemocných s kardiovaskulárními komplikacemi

**liraglutid, dulaglutid,
semaglutid s.c**



**dapagliflozin,
empagliflozin, kanagliflozin**

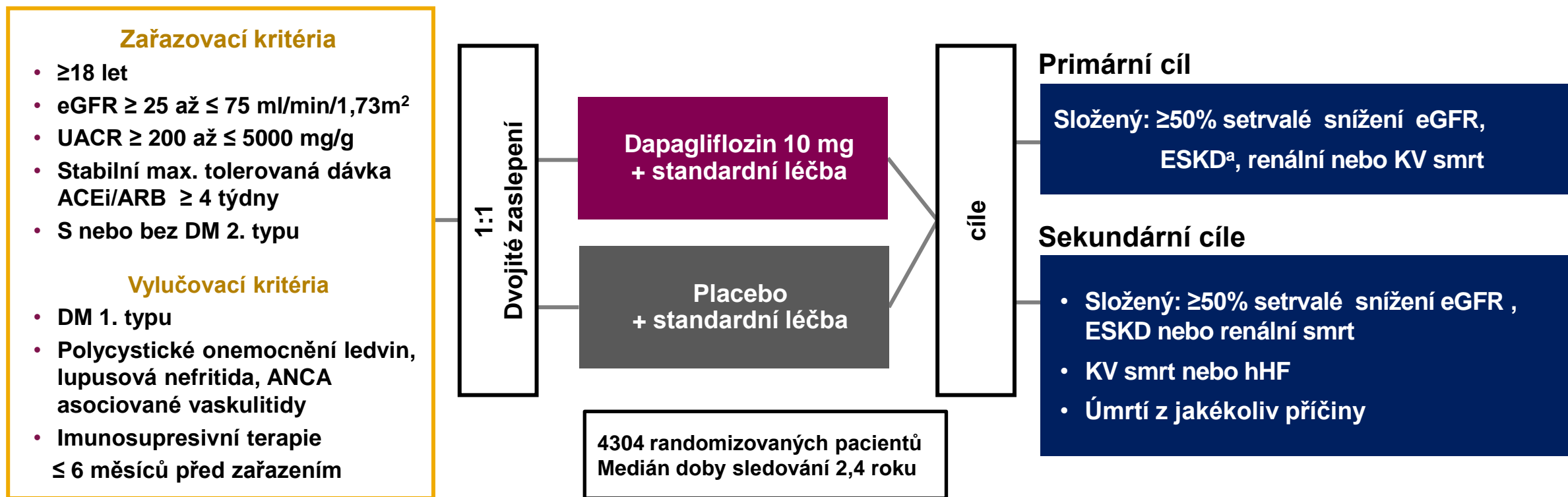
ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. *Diabetologia* 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

Cíl:

Zhodnotit efekt léčby dapagliflozinem vs. placebo na snížení rizika renálních a KV příhod u pacientů s CKD (s nebo bez DM2), kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB)

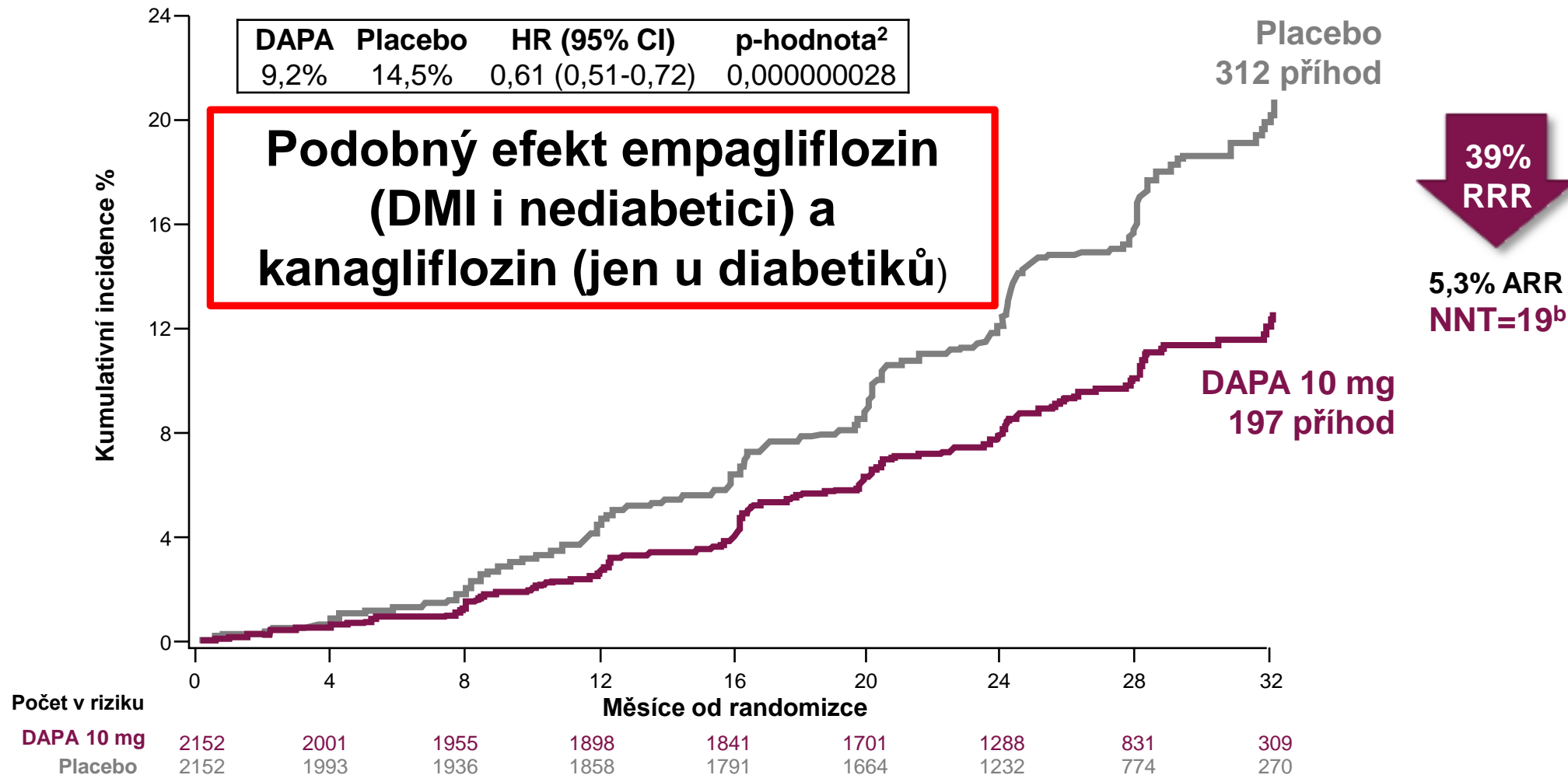


ESKD - definovaná jako potřeba udržovací dialýzy (peritoneální nebo hemodialýza) po dobu delší než 28 dní, transplantace ledvin nebo trvalá eGFR <15ml/min/1,73m² alespoň 28 dní

hHF- hospitalizace pro srdeční selhání, ACEi = inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; ANCA = antineutrofilní cytoplazmatická protilátka; ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin; KV = kardiovaskulární;

eGFR = odhadovaná glomerulární filtrační rychlost; ESKD = konečné stádium onemocnění ledvin; hHF =, hospitalizace pro srdeční selhání; UACR = poměr albumin/ kreatinin v moči.

Primární složený renální cíl: $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD, renální nebo KV smrt^{a,1}



ESKD - definovaná jako potřeba udržovací dialýzy (peritoneální nebo hemodialýza) po dobu delší než 28 dní, transplantace ledvin nebo trvalá eGFR $<15\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ alespoň 28 dní. Úmrtí ledvin byla definována jako smrt v důsledku ESKD při záměrném vysazení dialýzy z jakéhokoliv důvodu ³; ^b95% CI, 15 až 27.

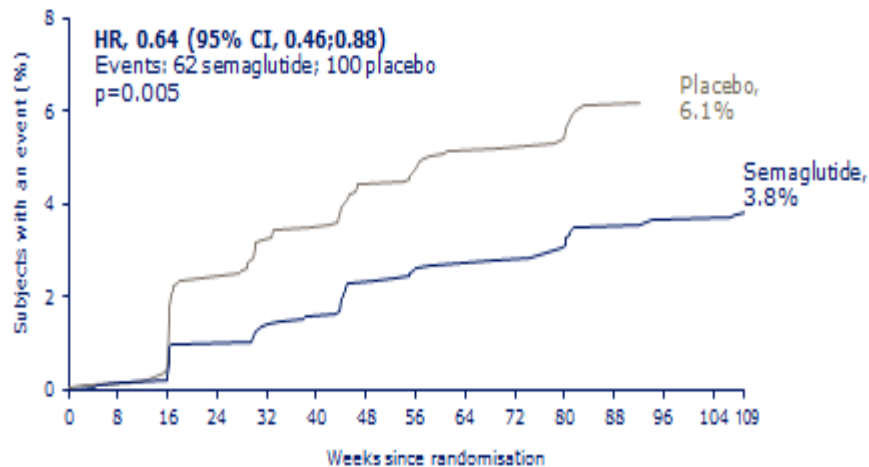
ARR = redukce absolutního rizika; KV = kardiovaskulární; DAPA = dapagliflozin; eGFR = odhadovaná glomerulární filtrační rychlost; ESKD = konečné stádium onemocnění ledvin; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = redukce relativního rizika

I GLP-1 agonisté mají pozitivní vliv na progresi DKD

- GLP-1 agonisté (pozitivní data také pro dulaglutid)
- V současné době probíhá studie FLOW (semaglutid vs. placebo)

SUSTAIN 6: semaglutid vs. placebo

vznik nové nebo zhoršení již přítomné nefropatie



Number of subjects at risk

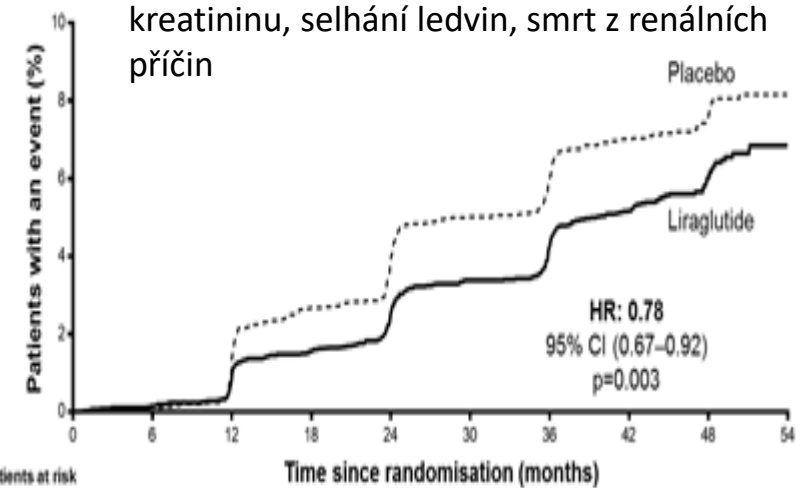
semaglutide	1648	1630	1605	1580	1563	1541	1525	1518
Placebo	1649	1629	1570	1545	1518	1498	1471	1465

LEADER: liraglutide vs. placebo

Čas do první renální příhody

Makroalbuminurie, zdvojení sérového

kreatininu, selhání ledvin, smrt z renálních příčin



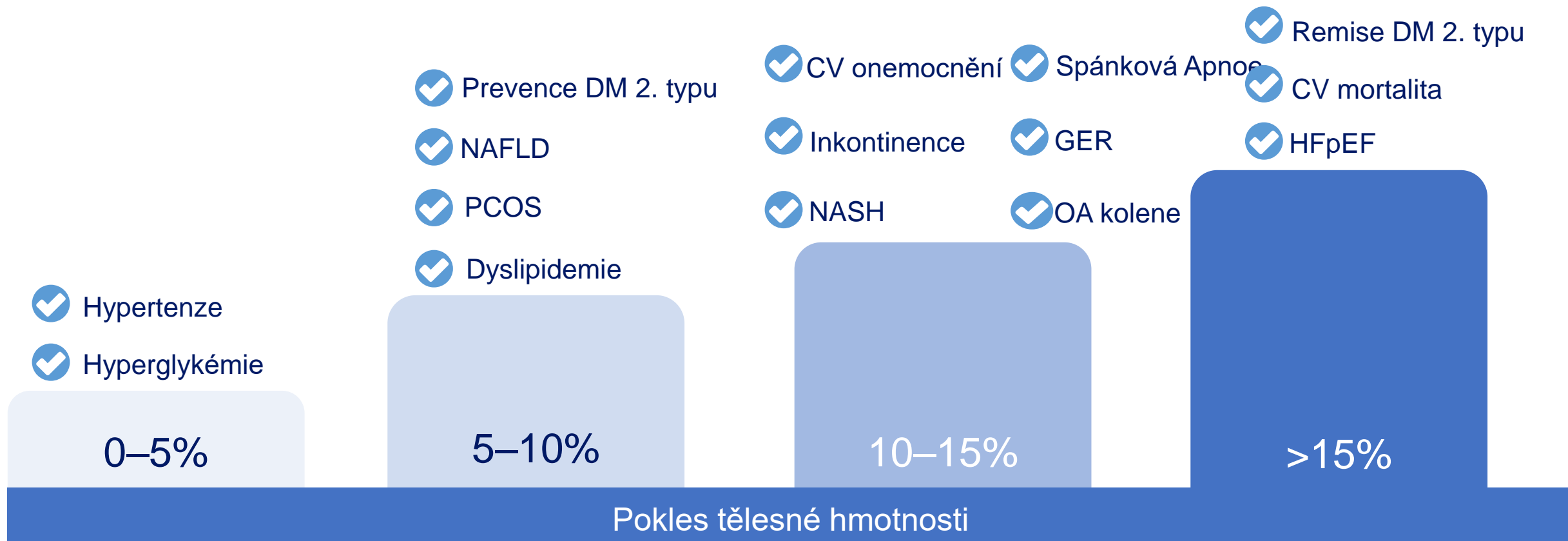
Patients at risk

Liraglutide	4668	4635	4561	4492	4400	4304	4210	4114	4032	404
Placebo	4672	4643	4540	4428	4316	4196	4094	3990	3813	433

Proč diabetologové předepisují léky bez důkazů pro KV neutralitu/zlepšení KV komplikací?

- Deriváty sulfonylurey/glinidy – jsou levné a pojišťovna je hradí u všech pacientů
- Inzulín – u některých pacientů nelze DM jinak zkompenzovat (glykémie nalačno > 10 mmol/l)
- Ale, stále výraznější trend pro méně intenzivní léčbu (fixní kombinace inzulín/GLP-1 agonista 1 x denně atd.)

Pokles hmotnosti vede k prevenci, zlepšení nebo úplnému vymizení řady dalších zdravotních komplikací



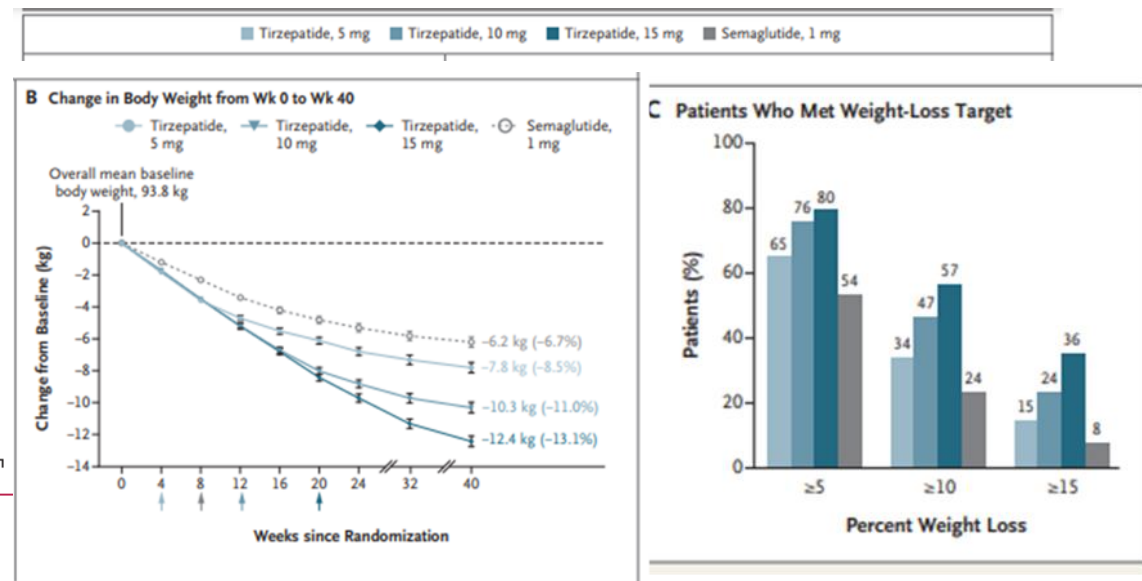
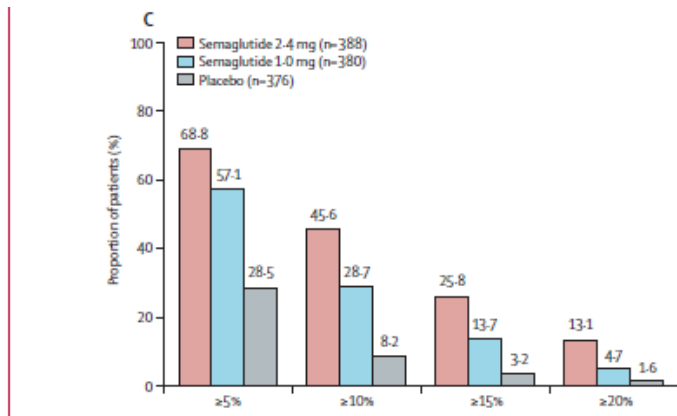
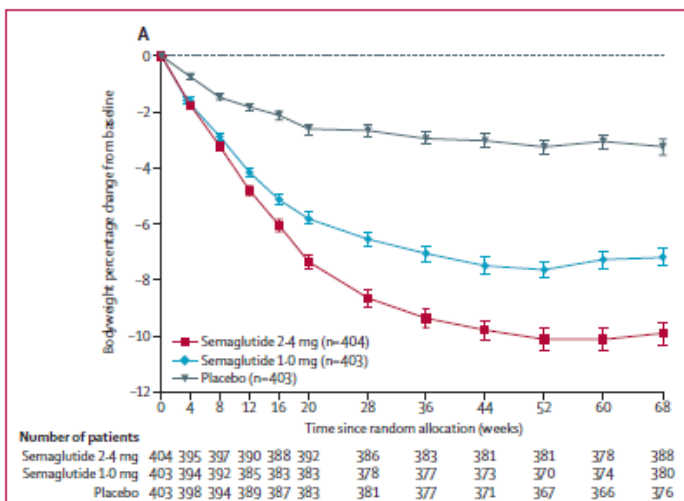
Jak neúčinněji snížit hmotnost u T2DM?

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D., Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D., and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators*

Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial

Melanie Davies, Louise Færch, Ole K Jeppesen, Arash Pakseresht, Sue D Pedersen, Leigh Perreault, Julio Rosenstock, Iichiro Shimomura, Adie Viljoen, Thomas A Wadden, Ildiko Lingway, for the STEP 2 Study Group*



Davies M *et al*; *Lancet* 2021; 397: 971-84
Frías JP *et al*. *N Engl J Med* 2021;385:503-515

Bariatrická/metabolická chirurgie: typy operací

Restriktivní

Malabsorbční/smíšené

Bandáž žaludku

Sleeve gastrectomy

Gastrický bypass

SADIS

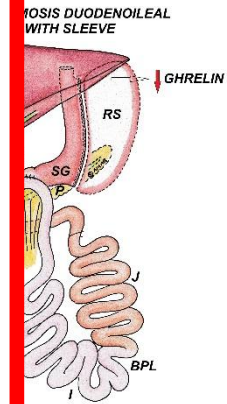


Plikace ž

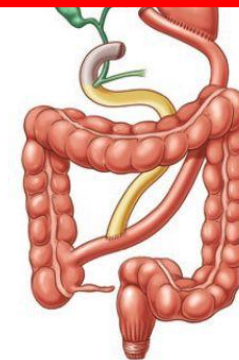


Podle nových doporučení
IFSO:

Operace možná již u pacientů s
BMI nad 30 kg/m² a přítomností
komplikací (diabetes, KV,
renální apod.)



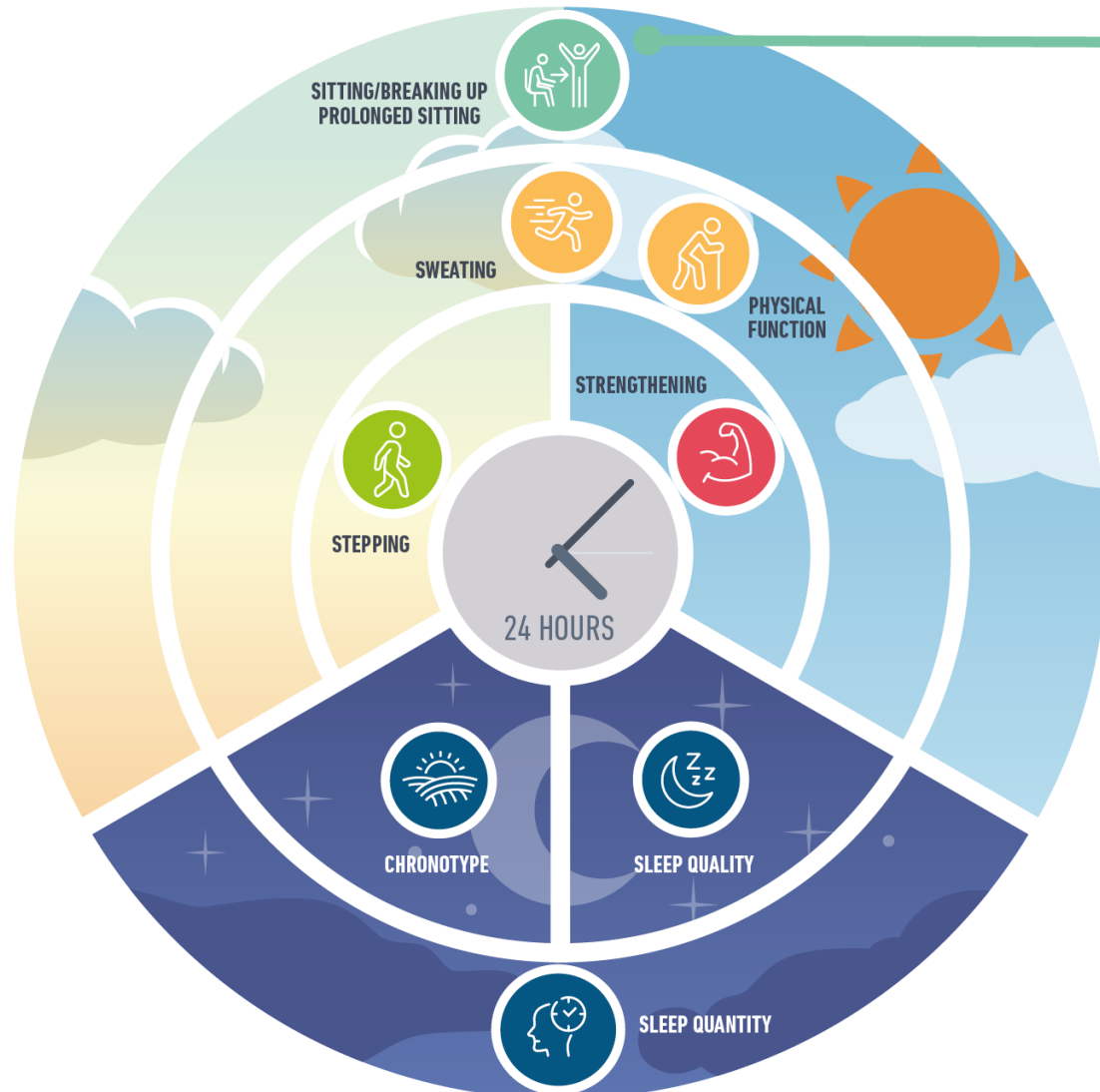
erze



Režimová opatření: přerušování sezení

SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING

Limit sitting. Breaking up prolonged sitting (every 30 min) with short regular bouts of slow walking/simple resistance exercises can improve glucose metabolism.



Závěr

- I v rámci diabetologických doporučení je jednoznačně preferována léčba s kardio- a nefroprotektivními efekty (glifloziny, GLP-1 agonisté)
- U řady pacientů s delším trváním DM a výrazným deficitem je však stále nezbytná i léčba inzulínem
- Snahu je, aby léčba byla co nejjednodušší s aktivním zapojením pacienta do léčebného procesu

Děkuji za pozornost

halm@ikem.cz

