

Nowoczesne leczenie cukrzycy – nie tylko dla diabetologów

Piotr Mołęda

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Lilianna Majkowska



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Szczecin, 16.11.2017 r.

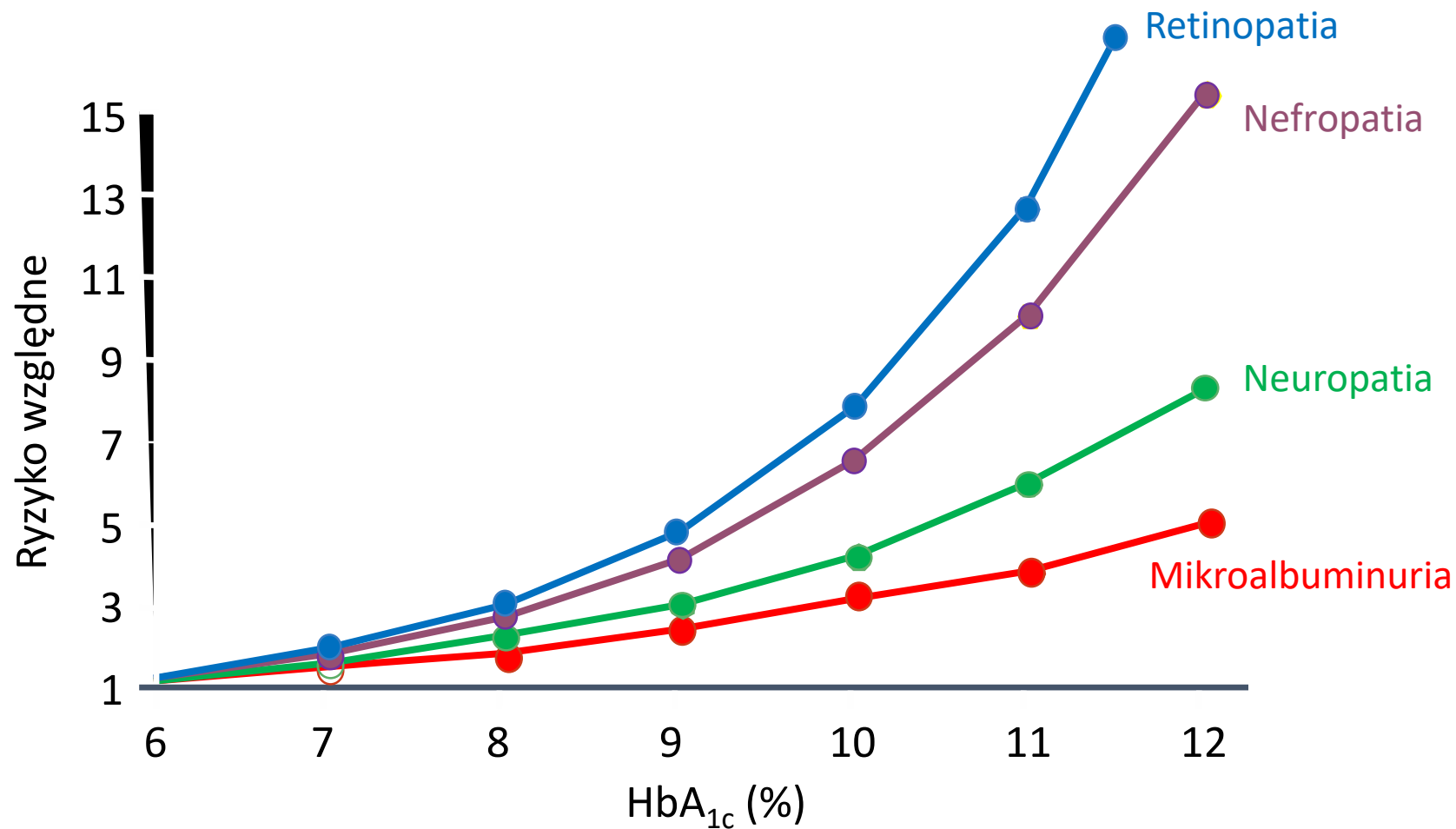
Plan prezentacji

1. Wstęp
2. Rekomendacje dotyczące terapii cukrzycy typu 2 – 2017
3. Możliwości terapeutyczne
4. Podsumowanie

Plan prezentacji

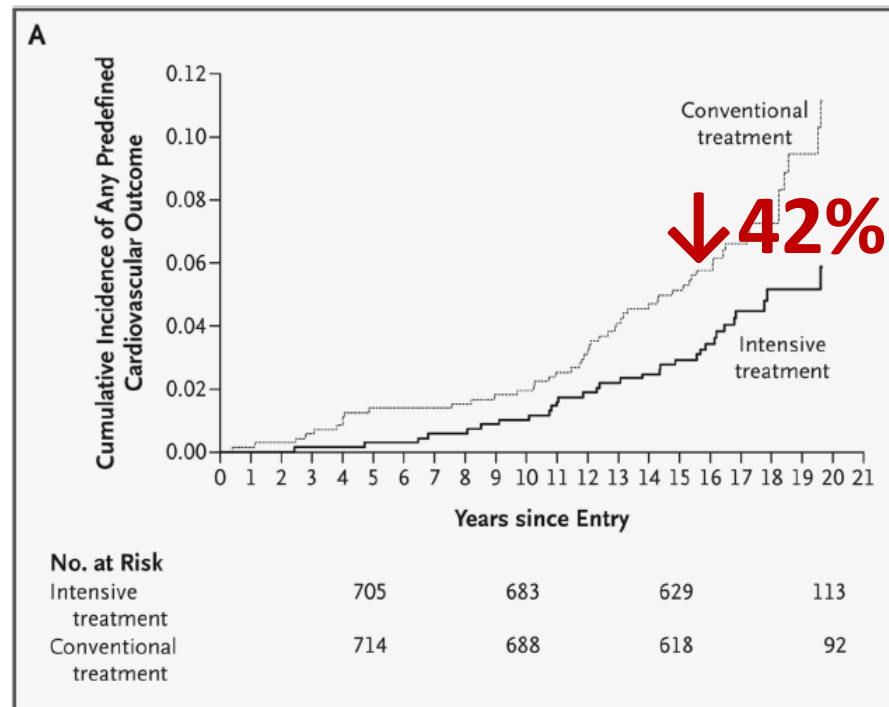
- 1. Wstęp**
2. Rekomendacje dotyczące terapii cukrzycy typu 2 – 2017
3. Możliwości terapeutyczne
4. Podsumowanie

DCCT: zależność ryzyka rozwoju powikłań mikronaczyniowych od HbA_{1c}

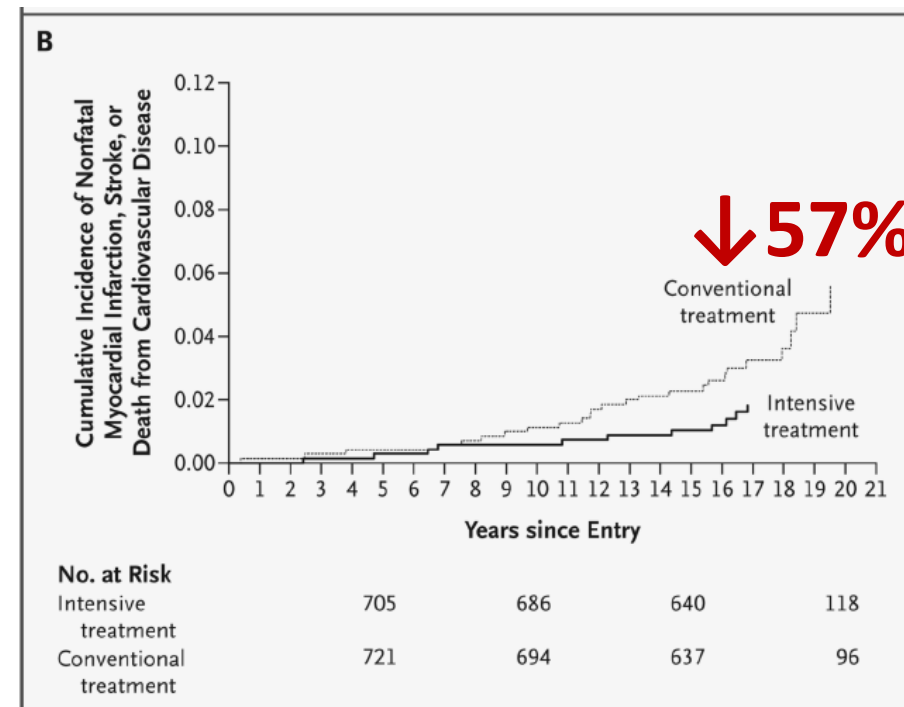


Czy leczenie intensywne DM1 wpływa na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych?

DCCT – 1441 pacjentów
1983-1993; śr. czas – 6.5 lat
Leczenie intensywne / konwencjonalne

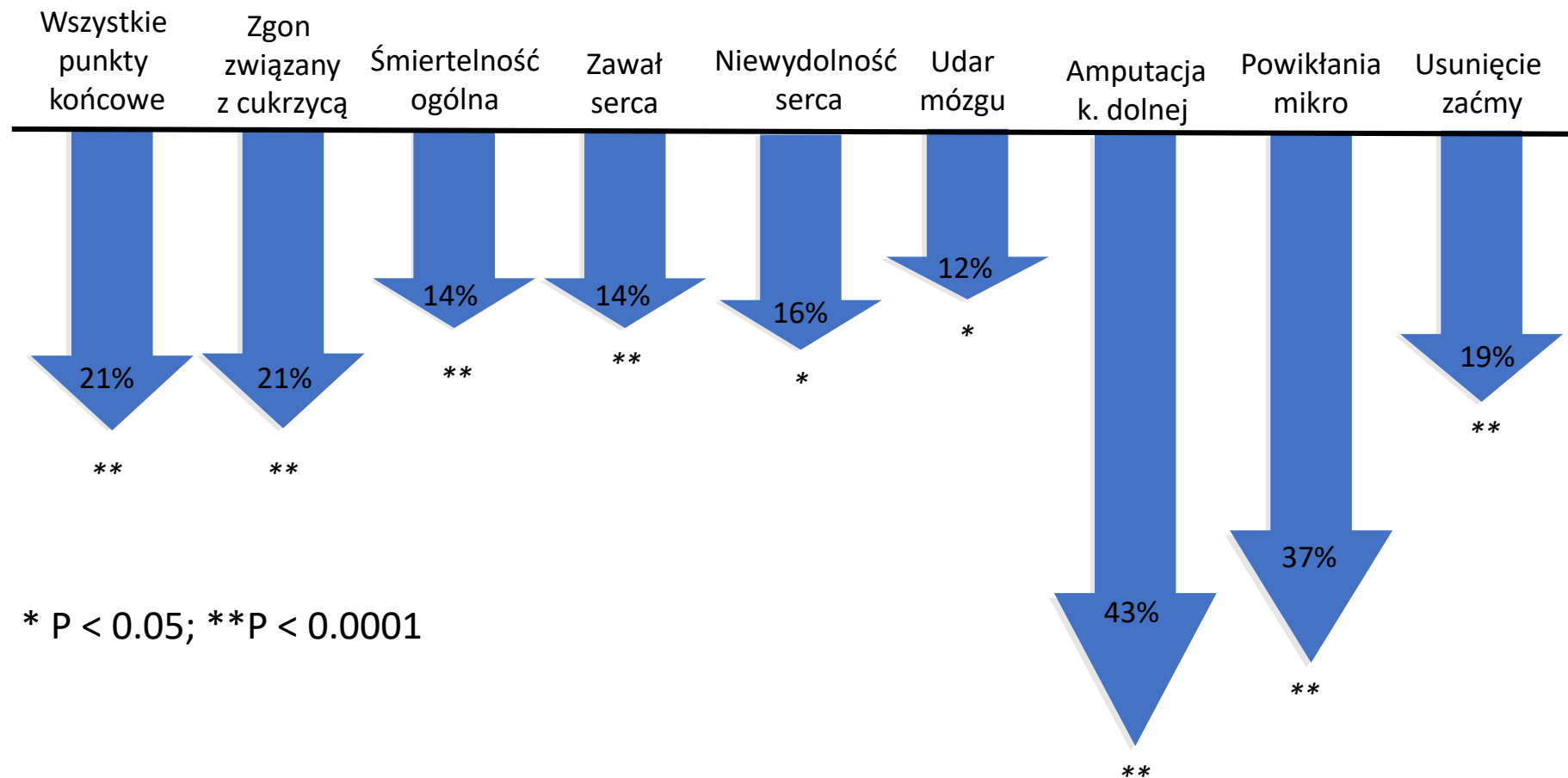


EDIC/DCCT – 93% pacjentów
śr. czas obserwacji – 17 lat



UKPDS: redukcja powikłań cukrzycy

% redukcji RR powikłań przy spadku HbA1c o **1%**



UKPDS 35 – podsumowanie

- Istnieje ścisły związek między ryzykiem późnych powikłań cukrzycy a wartościami glikemii
- Nie ma progu glikemii, przy którym istotnie wzrasta ryzyko jakiegokolwiek punktu końcowego
- Niższe wartości glikemii wiążą się z niższym ryzykiem powikłań
- Powikłania mikroangiopatyczne w większym stopniu zależą od hiperglikemii niż choroby sercowo-naczyniowe

UKPDS: redukcja powikłań cukrzycy

	Redukcja HbA1c 1% - redukcja RR
Wszystkie punkty końcowe	21%
Zgon związany z cukrzycą	21%
Śmiertelność ogólna	14%
Zawał serca	14%
Niewydolność serca	16%
Udar mózgu	12%
Amputacja kończyny dolnej	43%
Powikłania mikroangiopatyczne	37%
Usunięcie zaćmy	19%

UKPDS: redukcja powikłań cukrzycy

	Redukcja HbA1c 1% - redukcja RR	Redukcja HbA1c 2% - redukcja RR
Wszystkie punkty końcowe	21%	
Zgon związany z cukrzycą	21%	
Śmiertelność ogólna	14%	
Zawał serca	14%	
Niewydolność serca	16%	
Udar mózgu	12%	
Amputacja kończyny dolnej	43%	
Powikłania mikroangiopatyczne	37%	
Usunięcie zaćmy	19%	

UKPDS: redukcja powikłań cukrzycy

	Redukcja HbA1c 1% - redukcja RR	Redukcja HbA1c 2% - redukcja RR
Wszystkie punkty końcowe	21%	42%
Zgon związany z cukrzycą	21%	42%
Śmiertelność ogólna	14%	28%
Zawał serca	14%	28%
Niewydolność serca	16%	32%
Udar mózgu	12%	24%
Amputacja kończyny dolnej	43%	86%
Powikłania mikroangiopatyczne	37%	74%
Usunięcie zaćmy	19%	38%

UKPDS: redukcja powikłań cukrzycy

	Redukcja HbA1c 1% - redukcja RR	Redukcja HbA1c 2% - redukcja RR	Redukcja HbA1c 3% - redukcja RR
Wszystkie punkty końcowe	21%	42%	
Zgon związany z cukrzycą	21%	42%	
Śmiertelność ogólna	14%	28%	
Zawał serca	14%	28%	
Niewydolność serca	16%	32%	
Udar mózgu	12%	24%	
Amputacja kończyny dolnej	43%	86%	
Powikłania mikroangiopatyczne	37%	74%	
Usunięcie zaćmy	19%	38%	



Wytyczne PTD 2005

7. Określenie wartości docelowych w leczeniu cukrzycy

I. Uwagi ogólne

1. Należy dążyć do osiągnięcia wszystkich wartości docelowych dotyczących gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego.
2. Intensywność dążenia do wartości docelowych należy indywidualizować. W niektórych sytuacjach (np. przy obecności zaawansowanych powikłań, w starszym wieku) należy osiągać je stopniowo w ciągu kilku (3–6) tygodni.
3. U osób w starszym wieku i w sytuacji współistnienia chorób towarzyszących, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

II. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej:

- HbA_{1c} (%) (standard DCCT przy kontroli IFCC):
≤ 6,1% (w przypadku cukrzycy typu 1 można oczykiwać zwiększonego ryzyka hipoglikemii przy zbyt szybkiej normalizacji glikemii);

- glikemia na czczo w osoczu żylnym: ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l);
- glikemia na czczo — podczas samokontroli: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l);
- glikemia po posiłku — podczas samokontroli: 70–135 mg/dl (3,9–7,5 mmol/l).

III. Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:

- stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższy o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];

≤ 6,1%

ACCORD, ADVANCE, VADT

- **ACCORD** – **A**ction to **C**ontrol **C**ardiovascular **R**isk in **D**iabetes
- **ADVANCE** – **A**ction in **D**iabetes to **P**revent **V**ascular **D**isease
- **VADT** – **V**eterans **A**dministration **D**iabetes **T**rail

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358: 2545-2559

ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 358: 2560-2572

VADT Investigators, NEJM 2009, 360: 129-139

ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Punkty końcowe	Zgon S-N MI/udar – niezakończony zgonem	Zgon S-N MI/udar – niezakończony zgonem Zdarzenia S-N	Zgon S-N MI/udar – niezakończony zgonem Zdarzenia S-N Niewydolność serca
Badanie	RCT	RCT	RCT
Schemat badania	Grupa intensywna vs standardowa Ocena ciśnienia tętniczego +/- fenofibrat	Grupa intensywna vs standardowa Ocena ciśnienia tętniczego Perindopril + indapamid	Grupa intensywna vs standardowa Wszyscy otrzymywali leki hipotensyjne i hipolipemizujące

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358: 2545-2559

ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 358: 2560-2572

VADT Investigators, NEJM 2009, 360: 129-139

ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Liczba uczestników	10 251	11 140	1 791
M/K	62/38	58/42	97/3
Wiek	40-79	> 55	> 40
Średnia (lata)	62,2	66,0	60,5
Czas obserwacji (lata)	3,5	5,0	5,6
BMI (kg/m ²)	32,2	28,0	31,0
Czas trwania DM (lata)	10	8	11,5
HbA1c (%)	8,3	7,5	9,4
Obecność ch. S-N (%)	35	32	40

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358: 2545-2559
ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 358: 2560-2572
VADT Investigators, NEJM 2009, 360: 129-139

ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
HbA1c (%)	6,4 vs 7,5*	6,3 vs 7,0*	6,9 vs 8,4*
Zgon S-N (%)	2,6 vs 1,8*	4,5 vs 5,2	2,1 vs 1,7
MI niezakończone zgonem (%)	3,6 vs 4,6*	2,7 vs 2,8	6,3 vs 6,1
Mikroangiopatia		Nefropatia ↓ 21%* Retinopatia ↓ 5%	
Wnioski	↓ Ryzyko MI ↑ zgonu	Kontrola glikemii bez wpływu na zdarzenia S-N ↓ Ryzyka mikroangiopatii	Kontrola glikemii bez wpływu na zdarzenia S-N

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358: 2545-2559
 ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 358: 2560-2572
 VADT Investigators, NEJM 2009, 360: 129-139

ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Ciężka hipoglikemia (%/rok)	3,0 vs 1,0	0,7 vs 0,4	-
Umiarkowana hipoglikemia (%/rok)	4,6 vs 1,5	1,8 vs 0,6	2,3 vs 1,1
↑ m.c. > 10 kg (%)	27,8 vs 14,1	0,1 vs -1,0	-
↑ m.c. (kg)	3,5	0,7	6,8

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358: 2545-2559
ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 358: 2560-2572
VADT Investigators, NEJM 2009, 360: 129-139

ACCORD, ADVANCE, VADT

- Intensywna kontrola glikemii nie powoduje redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2, a nawet może ją zwiększać, zwłaszcza w grupie pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową.
- Niskie docelowe wartości HbA1c (<6,5%) były związane z 3-krotnie większym ryzykiem hipoglikemii.
- Intensywna kontrola glikemii wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań mikronaczyniowych.
- Uzyskanie celu HbA1c < 6,5% często wymaga łączenia wielu leków hipoglikemizujących.

Plan prezentacji

1. Wstęp
- 2. Rekomendacje dotyczące terapii cukrzycy typu 2 – 2017**
3. Możliwości terapeutyczne
4. Podsumowanie

Indywidualizacja drogi osiągania celów

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

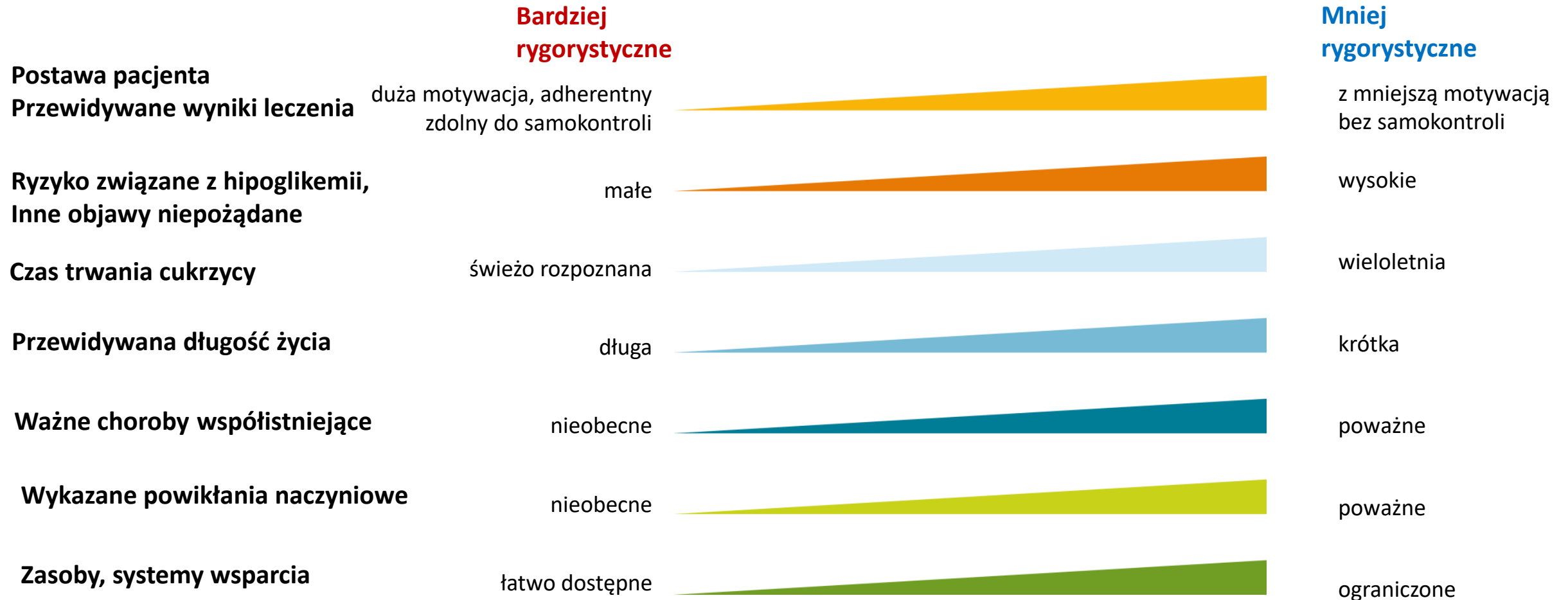
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



Kryteria wyrównania cukrzycy

Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej		
Kryterium ogólne	HbA_{1c} ≤ 7%	
Kryteria szczegółowe	HbA_{1c} ≤ 6,5%	• w odniesieniu do cukrzycy typu 1 • w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 • u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby
	HbA_{1c} ≤ 8%	• w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu)
	HbA_{1c} ≤ 6,5% HbA_{1c} ≤ 6,0%	• u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży (I tr) • II i III trymestr
Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA_{1c} ≤ 7%.		

Czynniki determinujące wybór terapii



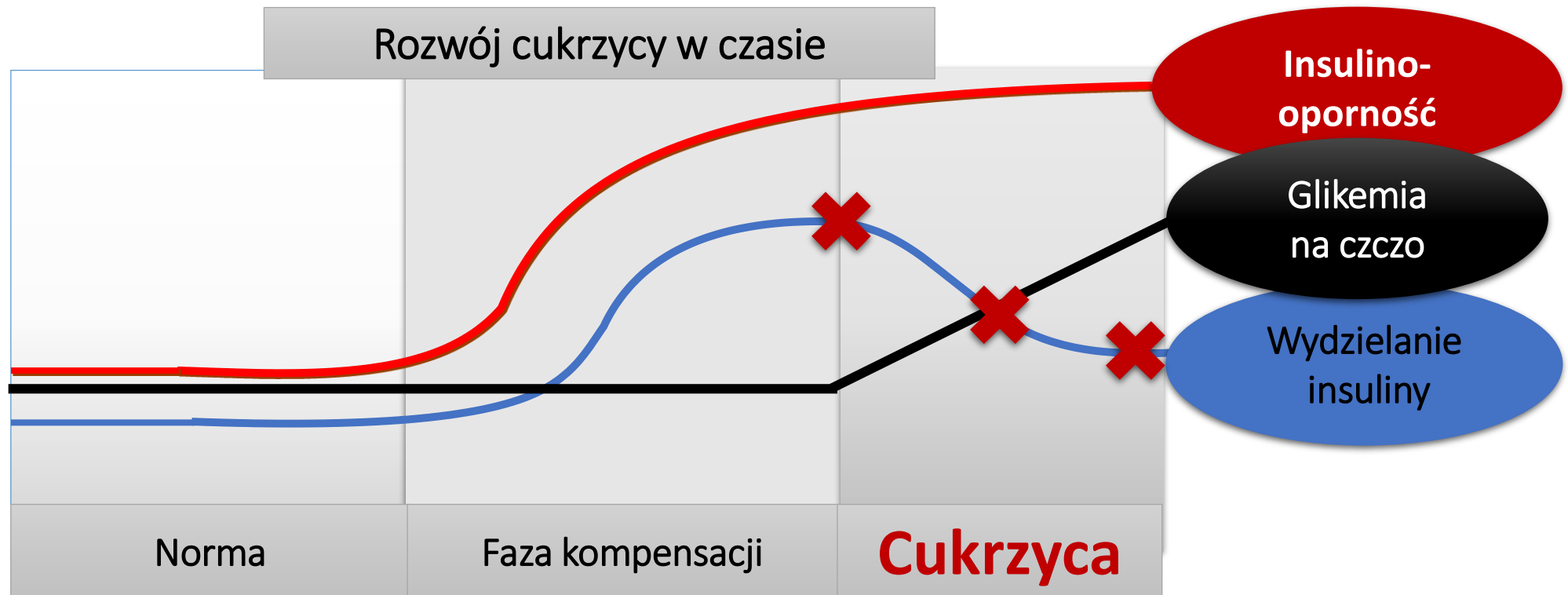
Plan prezentacji

1. Wstęp
2. Rekomendacje dotyczące terapii cukrzycy typu 2 – 2017
- 3. Możliwości terapeutyczne**
4. Podsumowanie

Mechanizm rozwoju cukrzycy typu 2

Czynniki genetyczne (geny: insulinooporności, wydzielania insuliny, liczby komórek β , otyłości)

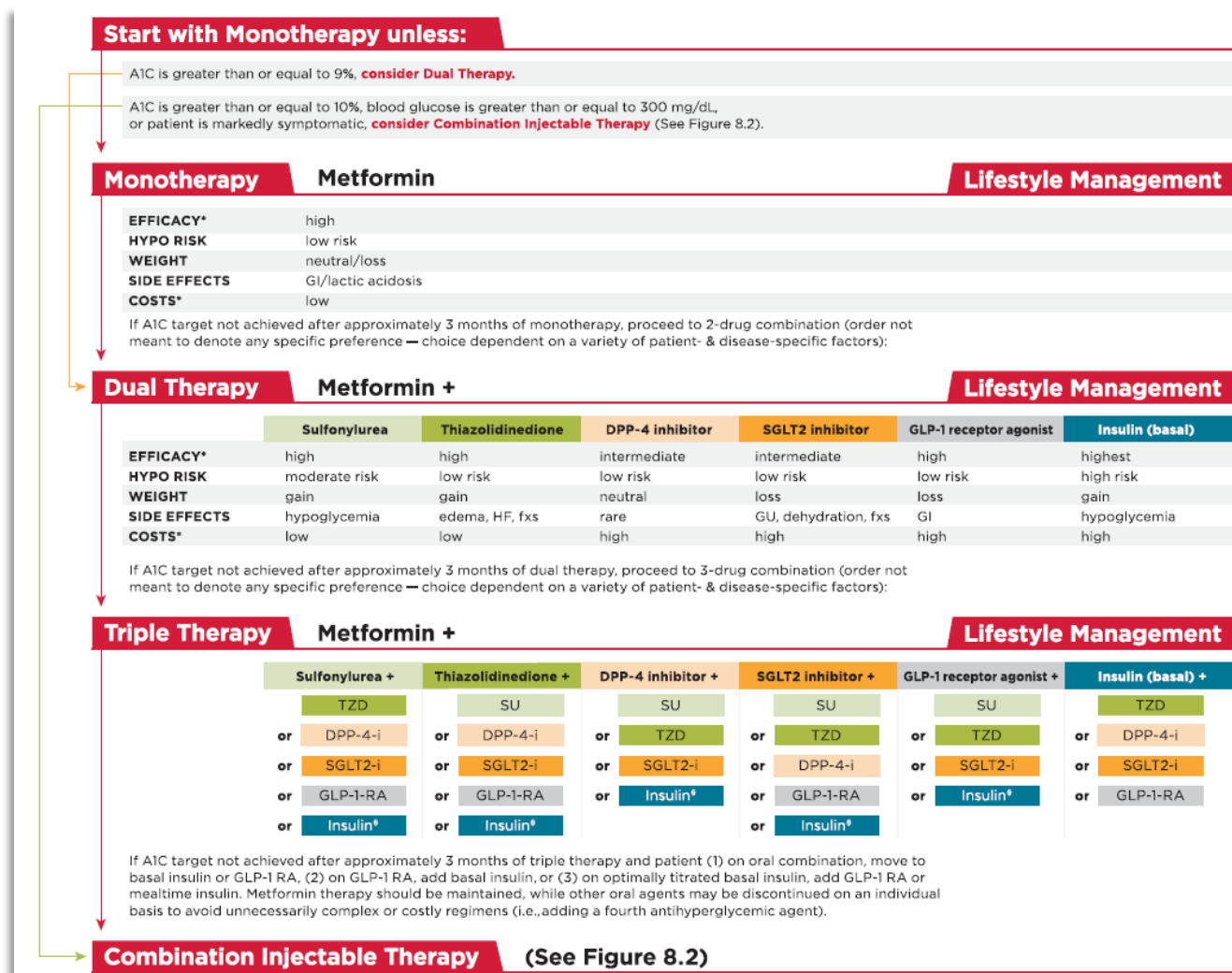
Czynniki środowiskowe (**otyłość**, **dieta**, **aktywność ruchowa**, wiek, toksyny)



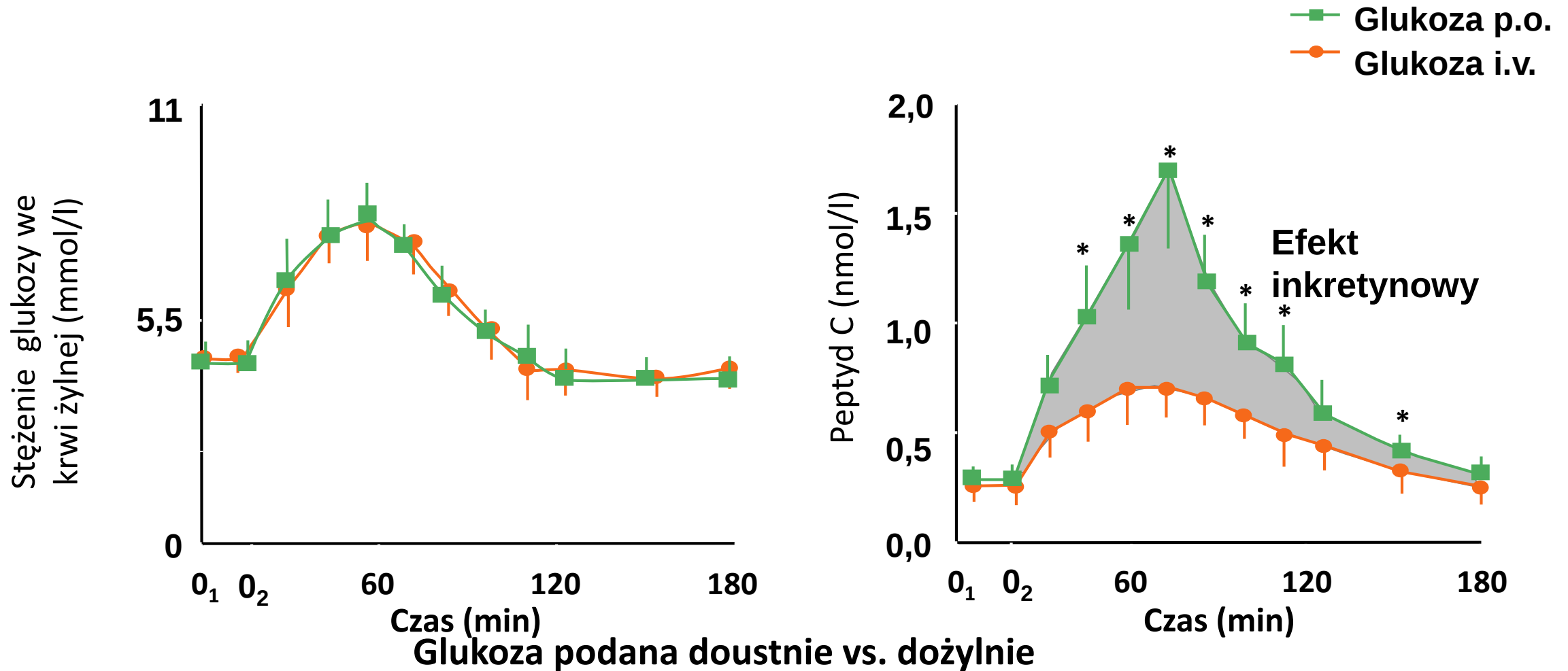
Doustne leki hipoglikemizujące

Efekt	Metformina	PSM	TZD	Akarboza	Agonista GLP-1	Inhibitory DPP-4	Inhibitory SGLT-2
Obniżenie glikemii na czczo	60-70 mg/dl	60-70 mg/dl	50 mg/dl	20-30 mg/dl	50 mg/dl	50 md/dl	20-30 mg/dl
Obniżenie HbA1c	1-2%	1-2%	0,5-1,4%	0,5-0,8%	0,5-1,0%	0,5-0,8%	0,6-1,0%
Wpływ na masę ciała	↓	↑	↑	↔	↓↓	↔	↓

Terapia cukrzycy typu 2 – zalecenia ADA 2017



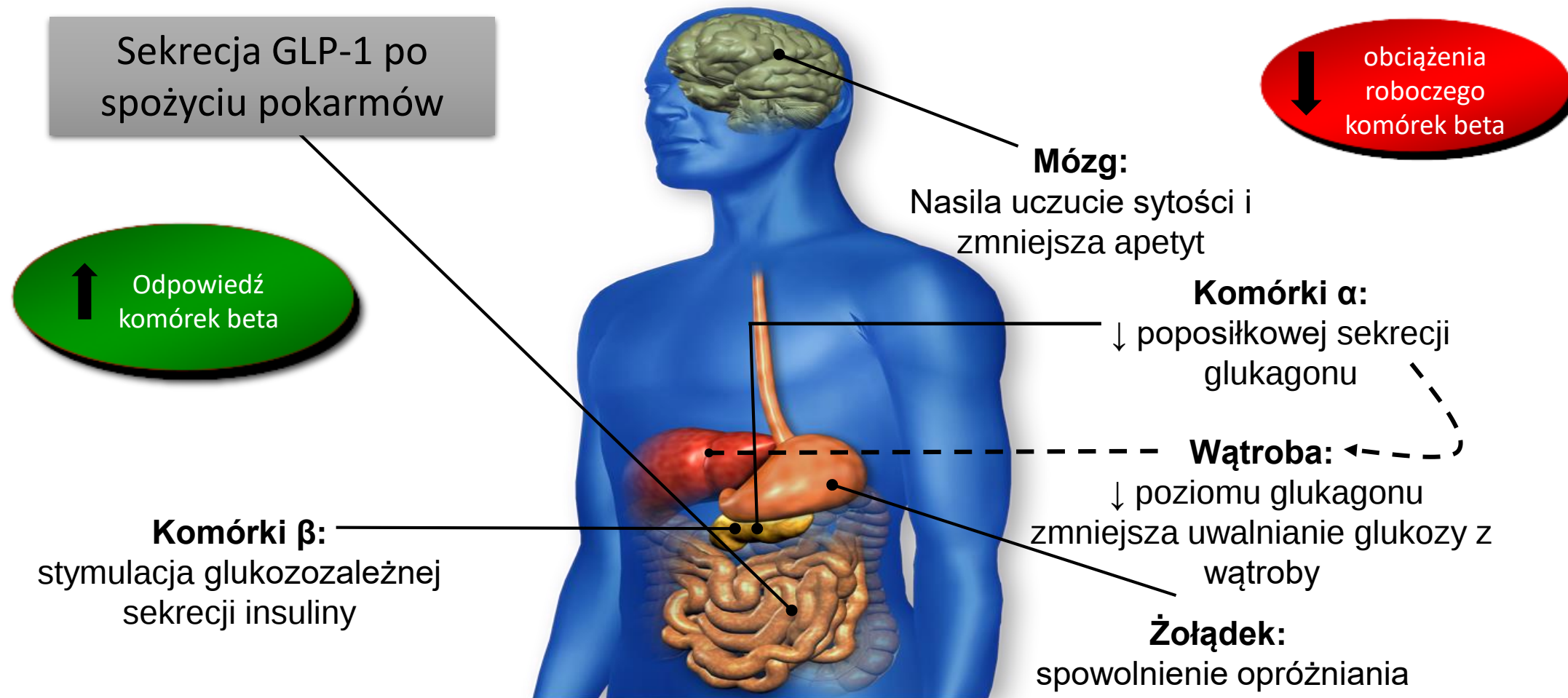
Efekt inkretynowy



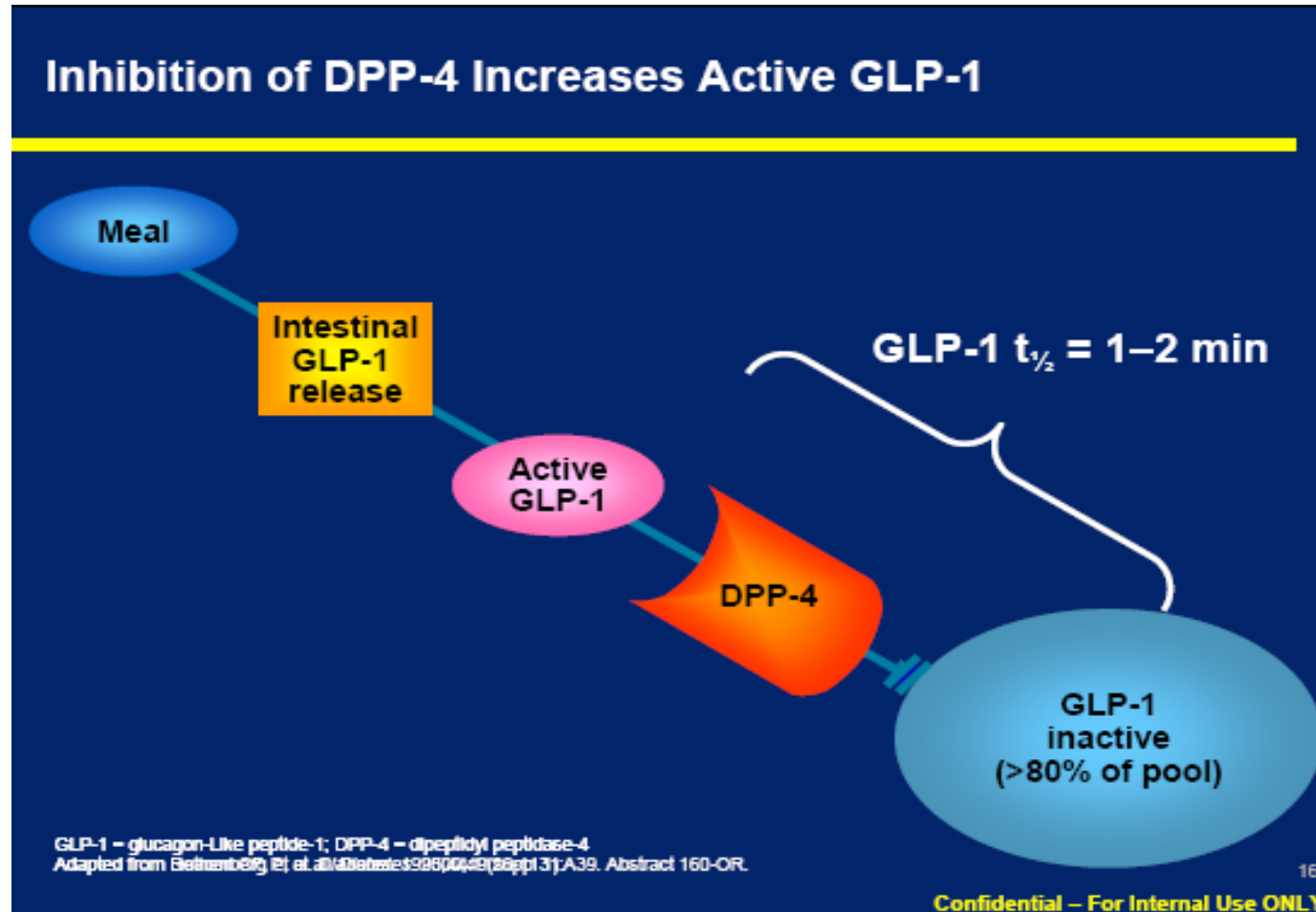
Wartości średnie $\pm$ SE; N = 6; * $P \leq 0.05$; 0₁-0₂ = czas podawania glukozy we wlewie.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society

Działanie GLP-1 u ludzi: regulacyjny wpływ inkretyn na gospodarkę węglowodanową



Metabolizm GLP-1



Agoniści GLP-1 (s.c.)	Inhibitory DPP-4 (p.o.)
Exanatide (Byetta)	Wildagliptyna (Galvus)
Exanatide LAR (Bydureon)	Sitagliptyna (Januvia)
Liraglutyd (Victoza)	Saxagliptyna (Onglyza)
Lixisenatid (Lyxumia)	Linagliptyna (Trajenta)
Albiglutyd (Syncria)	Alogliptyna (Vipidia)
Taspoglutyd – III faza	Dutogliptyna – III faza
Semaglutyd – III faza	Gemigliptyna – III faza

Porównanie agonistów GLP-1 i inhibitorów DPP-4

	Agoniści GLP-1	Inhibitory DPP-4
Glukozależne wydzielanie insuliny	↑↑↑	↑
Wpływ na sekrecję glukagonu	↓↓↓	↓
Insulinowrażliwość	↑↑↑	↑
Opróżnianie żołądka	↓↓↓	↓
Łaknienie	↓↓↓	↓
Masa ciała	↓↓↓ lub ↓	↔ lub ↓
Dostosowanie dawki w zależności od glikemii	Nie	Nie



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)[ARTICLES & MULTIMEDIA ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)[CME >](#)

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

N Engl J Med 2016; 375:311-322 | July 28, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

LEADER

Cel: ocena wpływu liraglutytu vs placebo na końcowe punkty sercowo-naczyniowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

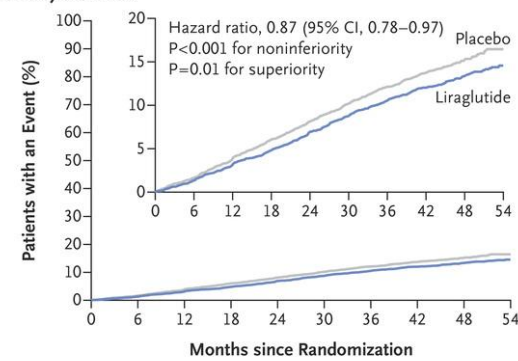
- zgon sercowo-naczyniowy lub niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu

Drugorzędowy punkt końcowy:

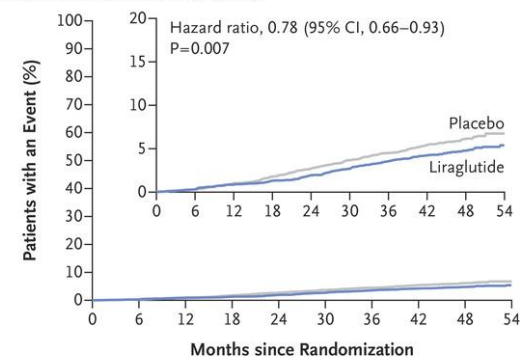
- hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub niewydolności serca

Grupa badana: N = 9340 pacjentów – 81,3% CVD (placebo n = 4672 vs LIRA n = 4668)

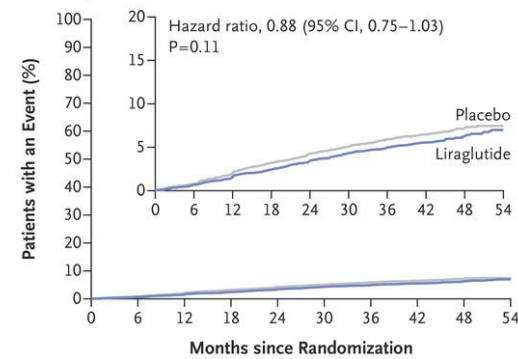
Czas obserwacji: max. 60 miesięcy (mediana 42 miesiące)

A Primary Outcome**No. at Risk**

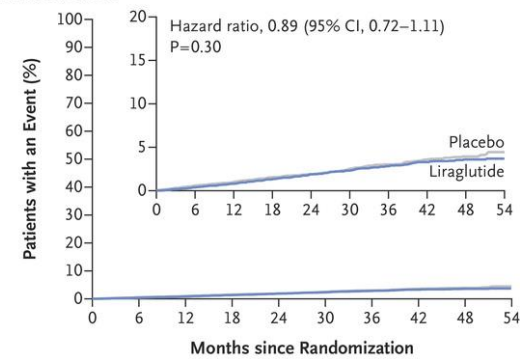
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

B Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

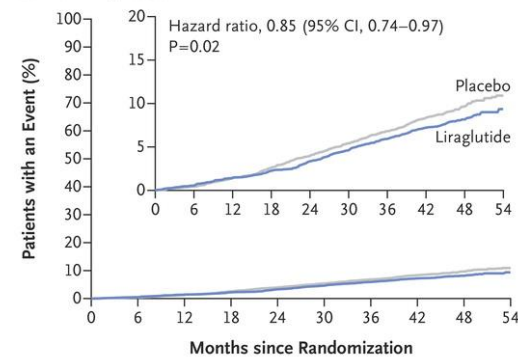
Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

C Nonfatal Myocardial Infarction**No. at Risk**

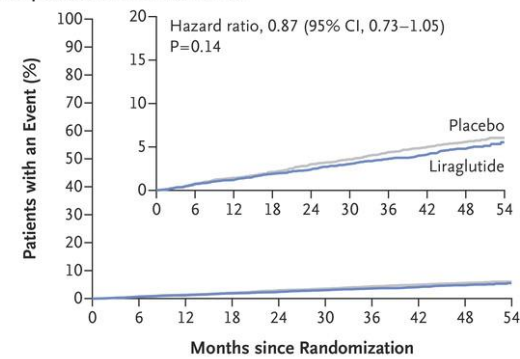
Liraglutide	4668	4609	4531	4454	4359	4263	4181	4102	1619	440
Placebo	4672	4613	4513	4407	4301	4202	4103	4020	1594	424

D Nonfatal Stroke**No. at Risk**

Liraglutide	4668	4624	4564	4504	4426	4351	4269	4194	1662	465
Placebo	4672	4622	4558	4484	4405	4314	4228	4141	1648	445

E Death from Any Cause**No. at Risk**

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465

F Hospitalization for Heart Failure**No. at Risk**

Liraglutide	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442



ORIGINAL ARTICLE

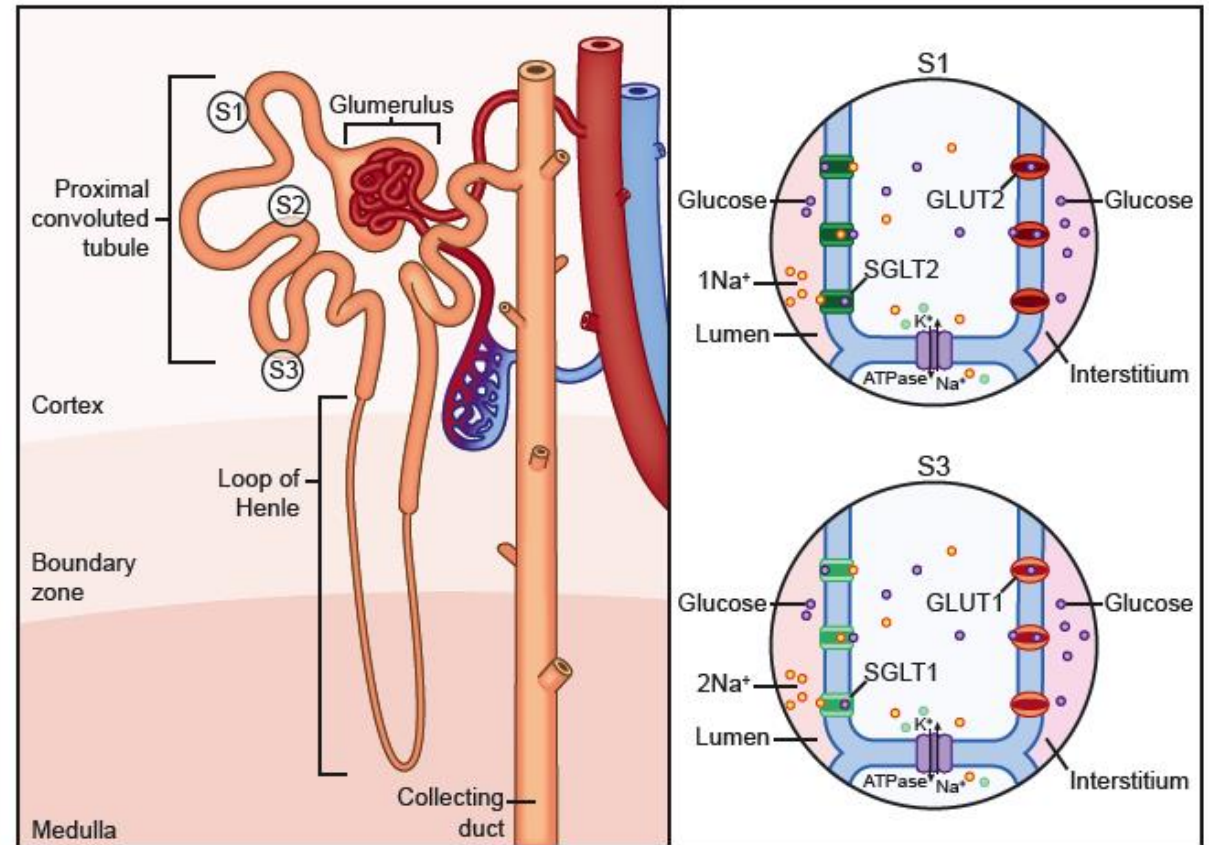
Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators^{*}
N Engl J Med 2016; 375:311-322 | [July 28, 2016](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Zdarzenie	Placebo vs EMPA	HR
Złożony punkt końcowy (zgon, niezakończony zgonem udar mózgu lub zawał serca)	694 (14,9%) vs 608 (13,0%)	0,87 (0,78-0,97), p < 0,001
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	447 (9,6%) vs 381 (8,2%)	0,0,85 (0,74-0,97), p = 0,02
Zgon z przyczyny S-N	278 (6,0%) vs 219 (7,7%)	0,62 (0,66-0,93), p = 0,007

Inhibitory SGLT2

Hamowanie aktywności kotransportera glukozy-sodowego typu 2 (SGLT2) w cewce proksymalnej powoduje wzmożone wydalanie glukozy z moczem, a co za tym idzie, obniżenie glikemii oraz redukcję masy ciała.



ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

EMPA-REG OUTCOME

Cel: ocena wpływu emagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo na końcowe punkty sercowo-naczyniowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

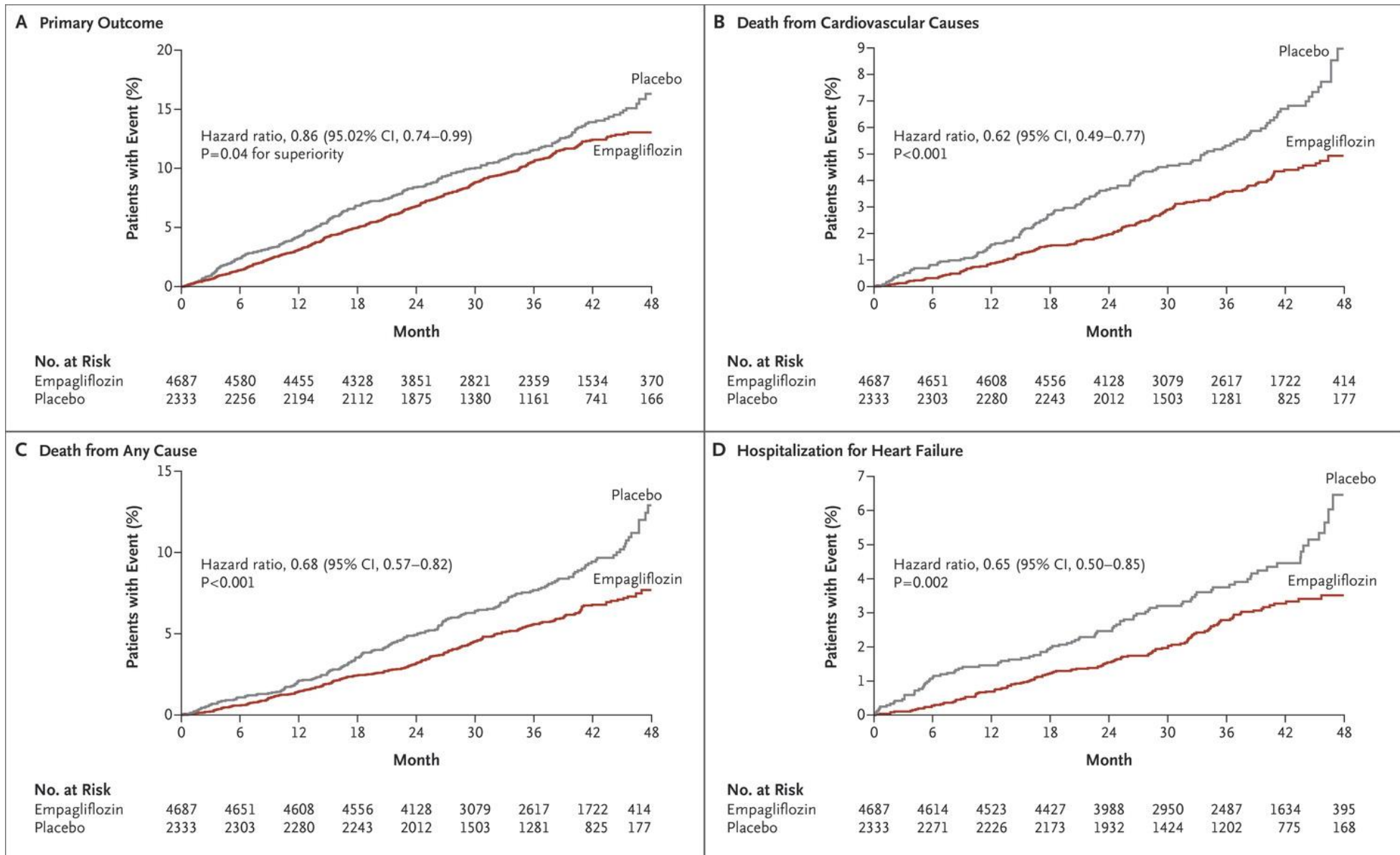
- zgon sercowo-naczyniowy lub niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu

Drugorzędowy punkt końcowy:

- hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej

Grupa badana: N = 7020 pacjentów (placebo n = 2333 vs EMPA n = 4687)

Czas obserwacji: śr. 3,1 lat



ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

Zdarzenie	Placebo vs EMPA	HR
Złożony punkt końcowy (zgon, niezakończony zgonem udar mózgu lub zawał serca)	228 (12,1%) vs 490 (10,5%)	0,86 (0,74-0,99), $p < 0,001$
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	194 (8,3%) vs 269 (5,7%)	0,68 (0,57-0,82), $p < 0,001$
Zgon z przyczyny S-N	137 (5,9%) vs 172 (3,7%)	0,62 (0,49-0,77), $p < 0,001$
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	95 (4,1%) vs 126 (2,7%)	0,65 (0,50-0,85), $p = 0,002$

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

Mikhail Kosiborod, Matthew A. Cavender, Alex Z. Fu, John P. Wilding, Kamlesh Khunti, Reinhard W. Holl, Anna Norhammar, Kåre I. Birkeland, Marit Eika Jørgensen, Marcus Thuresson, Niki Arya, Johan Bodegård, Niklas Hammar, Peter Fenici
and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group*

[Download PDF](#)

DOI <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>

Circulation. 2017;136:249-259

Originally published May 18, 2017

Cele badania

Pierwszorzędowy

- Porównanie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) u chorych na cukrzycę typu 2, u których włączono inhibitor SGLT-2 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Drugorzędowy

- Porównanie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny pomiędzy tymi grupami
- Porównanie ryzyka HHF oraz zgonu z dowolnej przyczyny pomiędzy tymi grupami

Źródła danych

Kohorta 1

HHF



USA

- Truven Health MarketScan Claims and Encounters and linked Medicare Supplemental and Coordination of Benefits (Medicare Supplemental) databases



Norwegia

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Szwecja

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Dania

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Wielka Brytania

- Clinical Practice Research Datalink (CPRD) dataset
- The Health Improvement Network (THIN) dataset

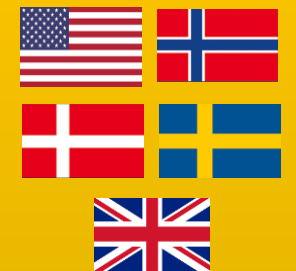


Niemcy

- Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (Diabetes Prospective Follow-Up; DPV)

Kohorta 2

Zgony z dowolnej przyczyny oraz HHF/zgony z dowolnej przyczyny



Kryteria włączenia/wykluczenia

Kryteria włączenia

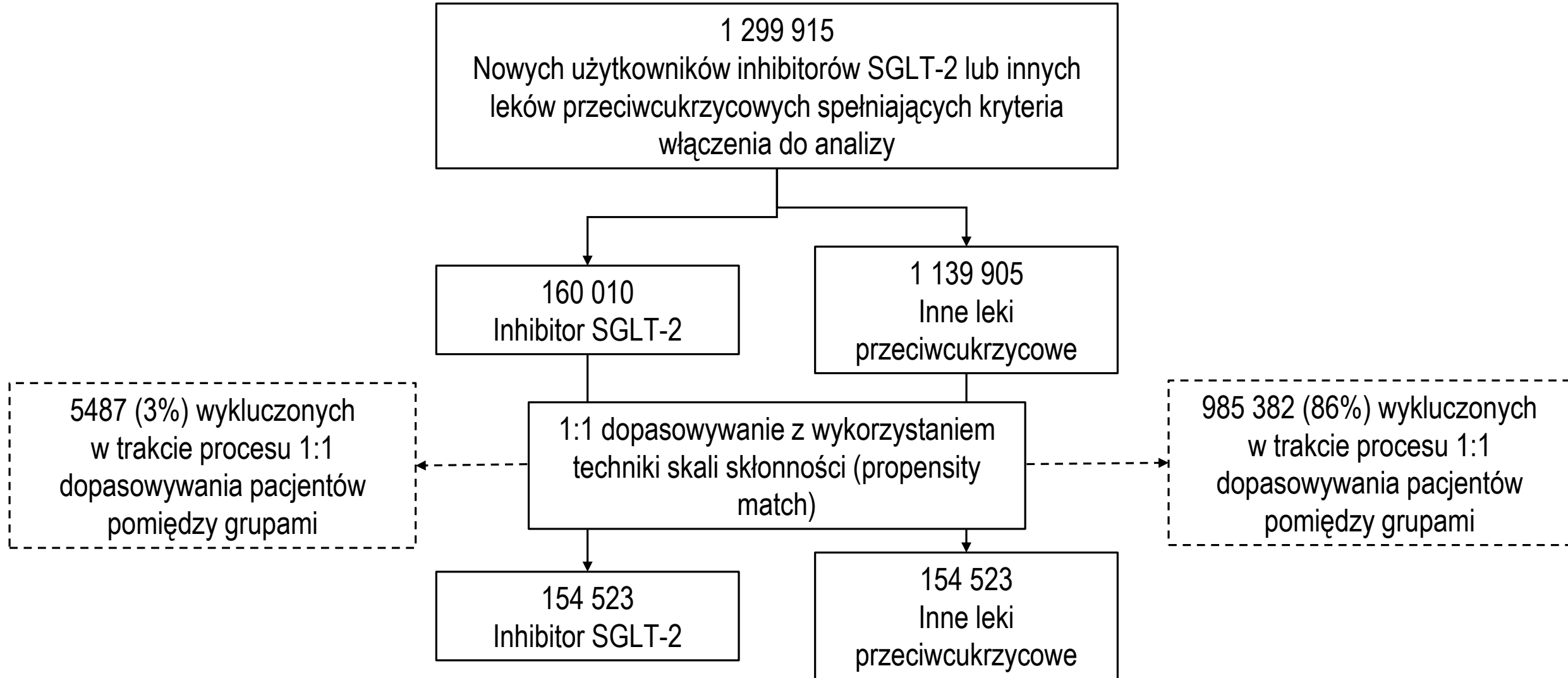
- Pacjenci, którym świeżo włączono inhibitor SGLT-2 lub inne leki przeciwcukrzycowe
 - Rozpoznana cukrzyca typu 2
 - ≥ 18 roku życia
 - Dostępne dane kliniczne obejmujące okres >1 roku* przed włączeniem pacjenta do badania

Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca typu 1
- Cukrzyca ciążowa

*W Niemczech >6 miesięcy

Populacja pacjentów dla wszystkich krajów/połączone bazy danych

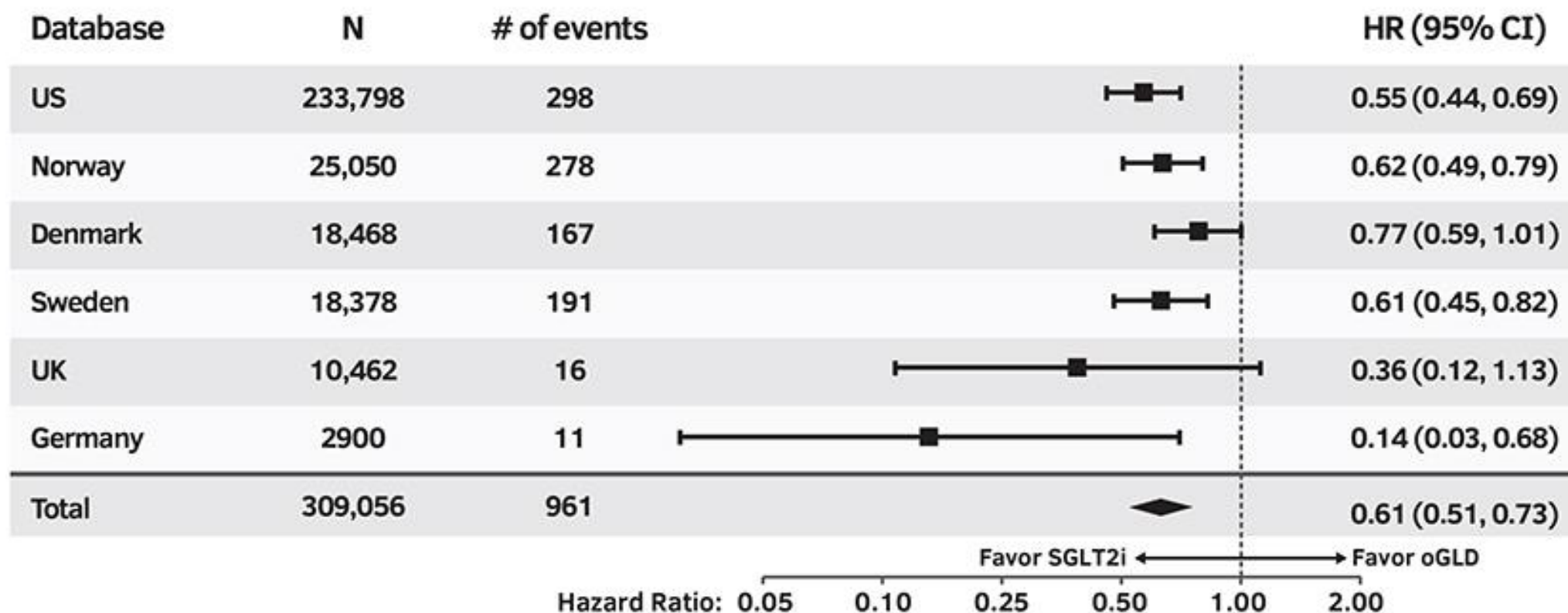


Charakterystyka pacjentów

	Inhibitor SGLT-2* n=154 523	Inne leki przeciwcukrzycowe* n=154 523
Wiek (lata), średnia (SD)	57,0 (9,9)	57,0 (10,1)
Kobiety	68 419 (44,3)	68 770 (44,5)
Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa [†]	20 043 (13,0)	20 302 (13,1)
Ostry zawał serca	3792 (2,5)	3882 (2,5)
Niestabilna dławica piersiowa	2529 (1,6)	2568 (1,7)
Niewydolność serca	4714 (3,1)	4759 (3,1)
Migotanie przedsionków	5632 (3,6)	5698 (3,7)
Udar mózgu	6347 (4,1)	6394 (4,1)
Choroba tętnic obwodowych	5239 (3,4)	5229 (3,4)
Powikłania mikronaczyniowe	42 214 (27,3)	42 221 (27,3)
Przewlekła choroba nerek	3920 (2,5)	4170 (2,7)

*Dane przedstawiono jako n (%), jeśli nie zaznaczono inaczej; [†]Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu, niewydolność serca, przejściowy napad niedokrwienności, rewaskularyzacja wieńcowa lub choroba tętnic obwodowych

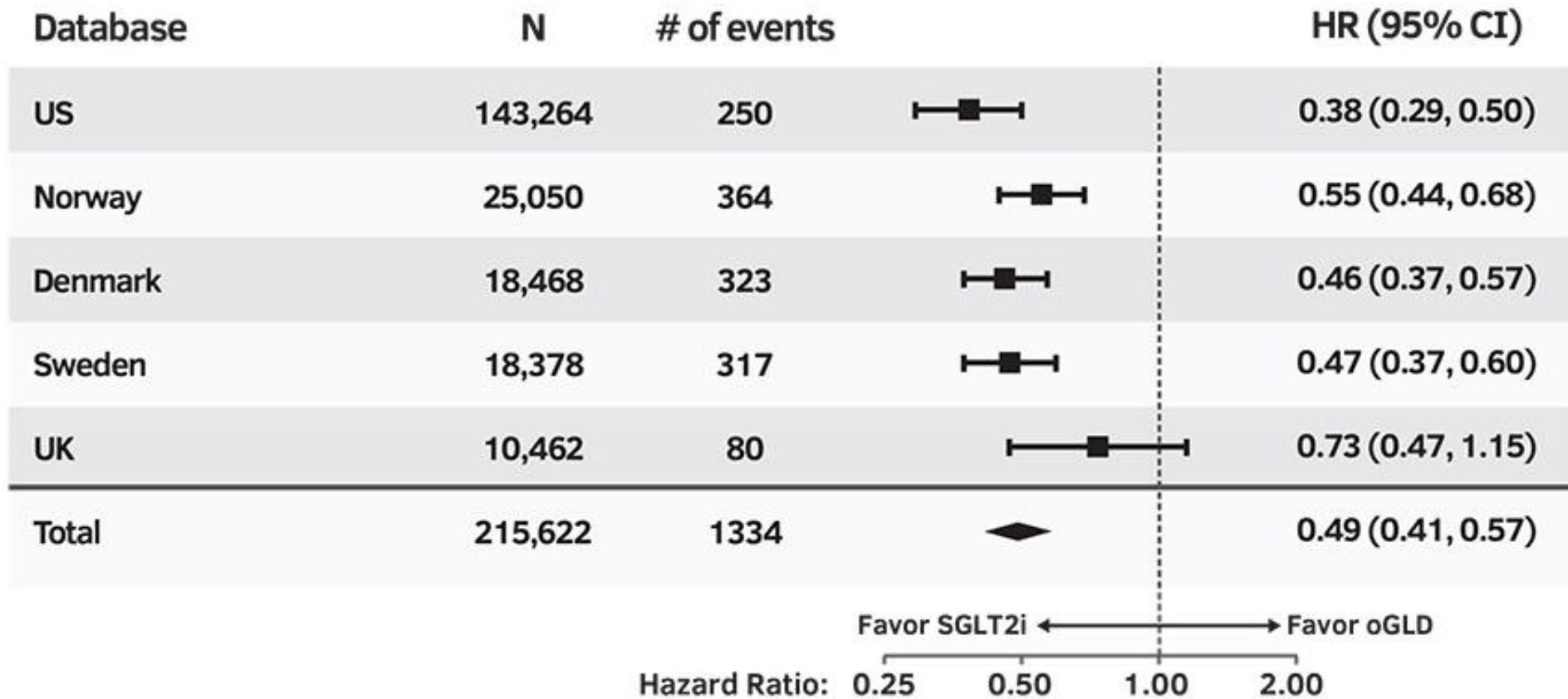
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca



$p < 0,001$

Heterogenność $p: 0,17$

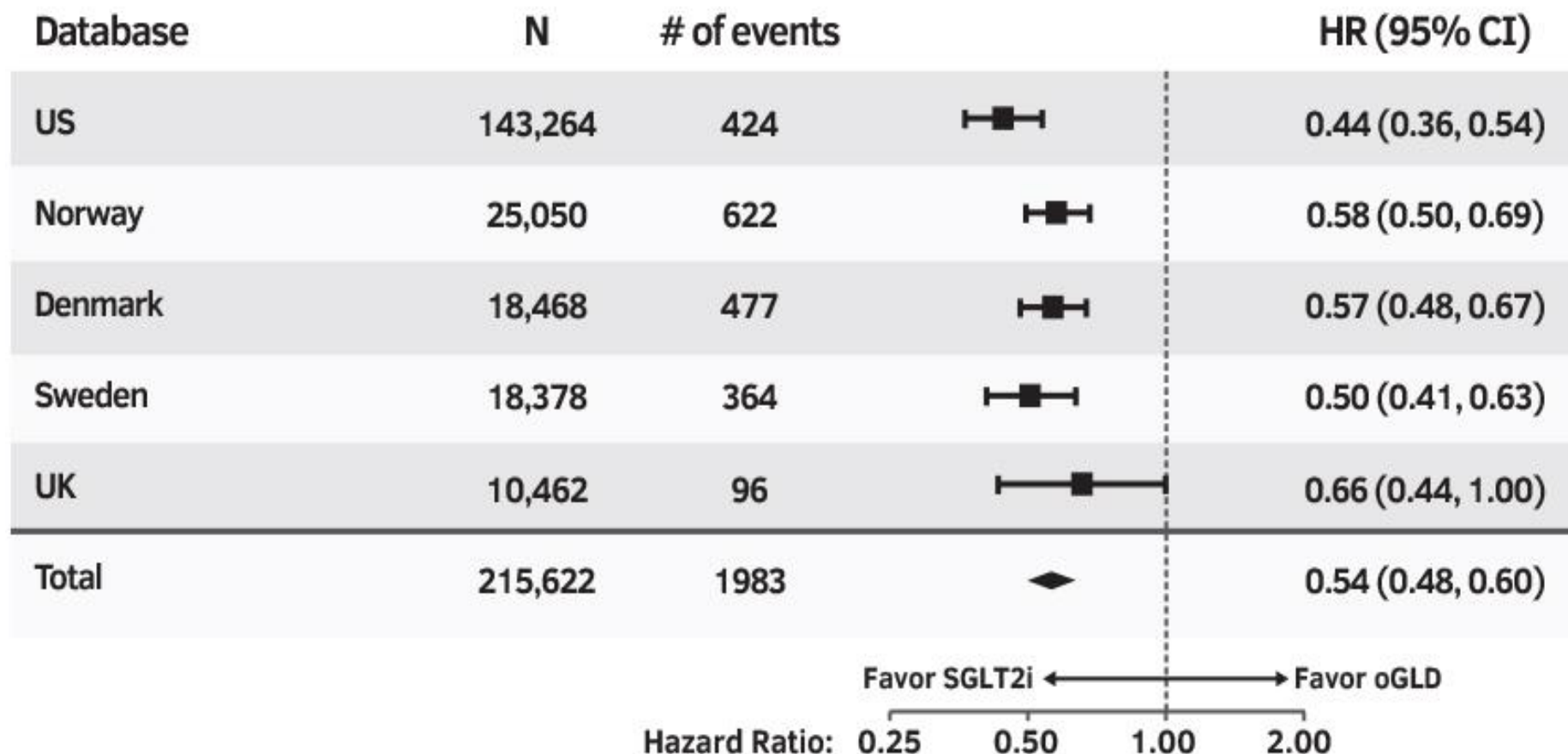
Zgony z dowolnej przyczyny



$p < 0,001$

Heterogenność $p: 0,09$

HHF lub zgon z dowolnej przyczyny



Wartość p dla inhibitorów SGLT-2 vs inne leki hipoglikemizujące: <0,001

Heterogenność p: 0,17

Podsumowanie

- CVD-REAL jest dużą, przeprowadzoną współcześnie analizą opartą na danych ze zwykłej praktyki klinicznej pochodzących z sześciu krajów, z dobrze dopasowanymi grupami obejmującymi w sumie ponad 300 000 chorych na cukrzycę typu 2, z obserwacją obejmującą prawie 200 000 pacjento-lat
- Większość pacjentów nie miała rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej w momencie włączania do analizy
- Wyniki nie uległy zmianie po przeprowadzeniu dodatkowych analiz wieloczynnikowych ani po przeprowadzeniu wielokrotnych analiz wrażliwości
- Wyniki uzyskane w różnych krajach były spójne, niezależnie od różnych systemów opieki zdrowotnej, oraz od stosowania różnych przedstawicieli klasy inhibitorów SGLT-2

Wnioski

- W dużej analizie danych pochodzących ze zwykłej praktyki klinicznej z sześciu krajów, obejmującej szeroką populację chorych na cukrzycę typu 2, stosowanie inhibitora SGLT-2 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi było związane ze znaczną redukcją:
 - Częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca
 - Śmiertelności ogólnej
 - Częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności ogólnej (złożony punkt końcowy)

Implikacje kliniczne

- Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi w różnych krajach, pomimo różnic dotyczących częstości występowania różnych inhibitorów SGLT-2 (przewaga kanagliflozyny w Stanach Zjednoczonych i dapagliflozyny w pozostałych krajach)
 - Obserwowane korzyści sercowo-naczyniowe wydają się być charakterystyczne dla klasy
- Wyniki analiz dotyczących częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelności są podobne do obserwowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME
 - Korzyści obserwowane w badaniu randomizowanym zdają się również dotyczyć warunków zwykłej praktyki klinicznej

Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure

Proposal of a Novel Mechanism of Action

Milton Packer, MD¹; Stefan D. Anker, MD^{2,3}; Javed Butler, MD, MPH⁴; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA Cardiol. 2017;2(9):1025-1029. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275



The American Journal of Medicine

Volume 130, Issue 6, Supplement, June 2017, Pages S30-S39



Clinical research study

Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms

Bart Staels PhD

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.009>

Under a Creative Commons license

[Get rights and content](#)

[open access](#)



[Explore this journal >](#)

Review

The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Javed Butler , Carine E. Hamo, Gerasimos Filippatos, Stuart J. Pocock, Richard A. Bernstein, Martina Brueckmann, Alfred K. Cheung, Jyothis T. George, Jennifer B. Green, James L. Januzzi, Sanjay Kaul, Carolyn S.P. Lam, Gregory Y.H. Lip, Nikolaus Marx, Peter A. McCullough, Cyrus R. Mehta, Piotr Ponikowski, Julio Rosenstock, Naveed Sattar, Afshin Salsali, Benjamin M. Scirica, Sanjiv J. Shah, Hiroyuki Tsutsui, Subodh Verma, Christoph Wanner, Hans-Juergen Woerle, Faiez Zannad, Stefan D. Anker, on behalf of the EMPEROR Trials Program

First published: 24 August 2017 [Full publication history](#)



[View issue TOC](#)
Volume 19, Issue 11
November 2017
Pages 1390-1400



[Home](#)

[Current](#)

[Browse](#)

[Info](#)

[Subscriptions](#)

[Alerts](#)

[Podcasts](#)



Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis

Sunder Mudaliar[†], Sindura Alloju **and** Robert R. Henry

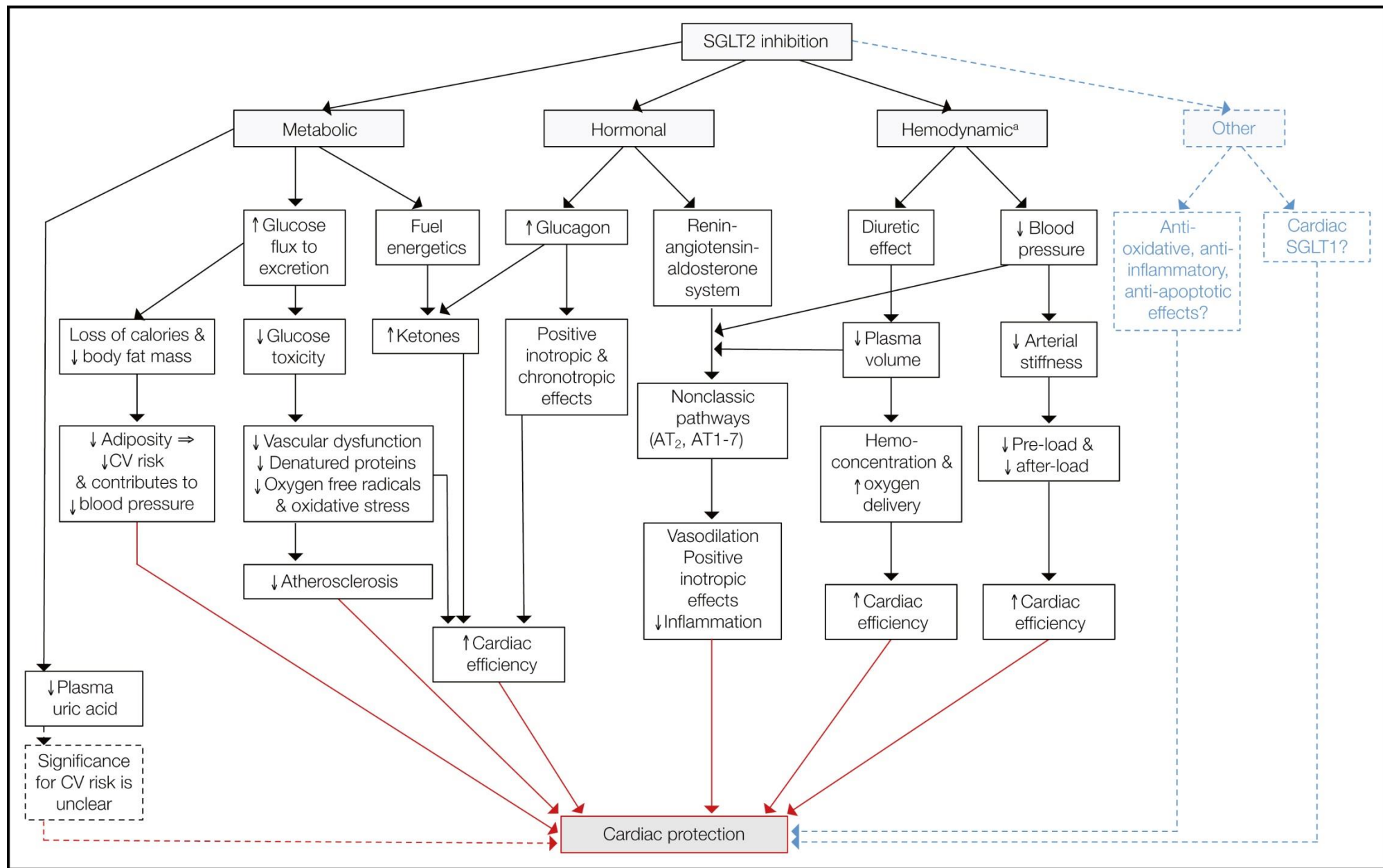
[Author Affiliations](#)

Corresponding author: Sunder Mudaliar, smudaliar@vapop.ucsd.edu.

Diabetes Care 2016 Jul; 39(7): 1115-1122. <https://doi.org/10.2337/dc16-0542>

Potencjalny mechanizm działania iSGLT2 na serce

- Interakcja SGLT-2 z kanałem (wymiennikiem) Na-H w kanalikach nerkowych – odpowiedzialnym za reabsorbcję sodu w nerkach, którego aktywność wzrasta znacząco w niewydolności serca.
- Powoduje to jego oporność na działanie dietetyków oraz endogennych peptydów natriuretycznych.
- Prawdopodobnie podobne działanie w mięśniu sercowym – zmniejszenie uszkodzenia m. sercowego, przerostu, włóknienia, remodelingu i spadku frakcji wyrzutowej.
- Redukcja ciśnienia tętniczego, wolemii, masy ciała, poprawa funkcji nerek.



Nowe wskazania do inhibitorów SGLT2?

- Cukrzyca typu 1 skojarzona z otyłością?
- Cukrzyca ze współistniejącą niewydolnością nerek?
- Niewydolność serca u osób bez cukrzycy?

Inhibitory SGLT-2

Preparat	Dawkowanie
Dapagliflozyna (Forxiga)	1 x 10 mg
Kanagliflozyna (Invokana)	1 x 100-300 mg
Empagliflozyna (Jardiance)	1 x 10 mg
Ertugliflozyna	5-15 mg

Nowe leki w diabetologii

	GLP-1 RA	DPP-4i	SGLT-2i
Skuteczność			
Działania niepożądane			
Hipoglikemia			
Redukcja masy ciała			
Redukcja śmiertelności			
Cena			

Nowe leki w diabetologii

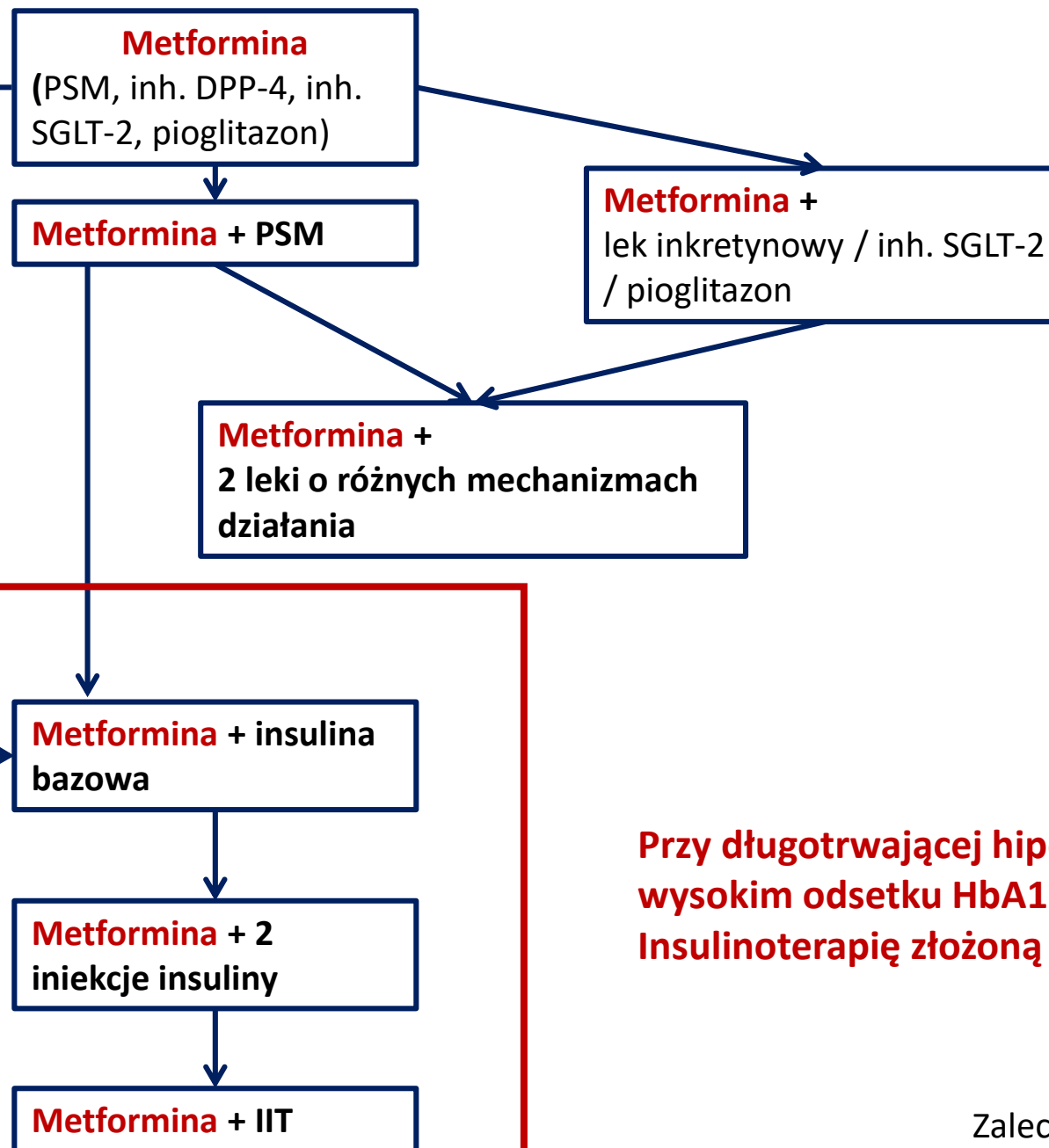
	GLP-1 RA	DPP-4i	SGLT-2i
Skuteczność	😊	😊	😊
Działania niepożądane	:-/	😊	:-/
Hipoglikemia	😊	😊	😊
Redukcja masy ciała	😊	:-/	😊
Redukcja śmiertelności	😊	:-/	😊
Cena	😞	😞	😞

ETAP 1
monoterapia

ETAP 2
terapia doustna złożona

ETAP 3
insulinoterapia prosta

ETAP 4
insulinoterapia złożona



**Przy długotrwałej hiperglikemii,
wysokim odsetku HbA1c można rozważyć
Insulinoterapię złożoną od początku**

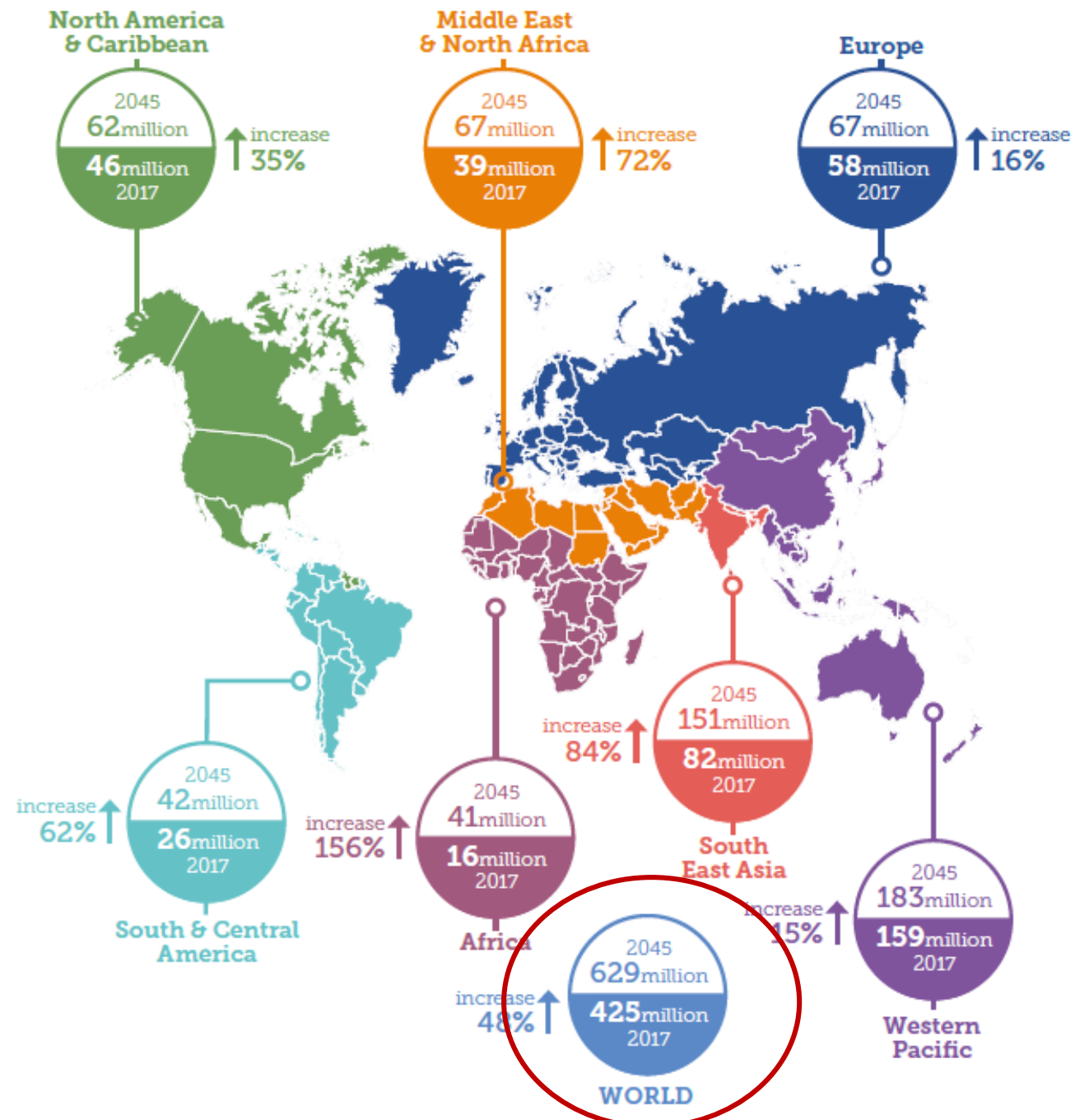
Plan prezentacji

1. Wstęp
2. Rekomendacje dotyczące terapii cukrzycy typu 2 – 2017
3. Możliwości terapeutyczne
- 4. Podsumowanie**

Podsumowanie

- Leczenie cukrzycy powinno być oparte o indywidualne cele terapeutyczne.
- Wybór leków skierowanych na patomechanizm prowadzący do hiperglikemii.
- Warto preferować leki zmniejszające śmiertelność.

Number of people with diabetes worldwide and per region in 2017 and 2045 (20-79 years)



Dziękuję za
uwagę!

