

Διαβήτης & καρδιά: Νεότερα φάρμακα και σύγχρονες εξελίξεις



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Ν. Τεντολούρης
Καθηγητής Παθολογίας
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και
Ειδική Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών
& Διαβητολογικό Κέντρο
Γ. Ν. Α. Λαϊκό



Disclosures

Participation in clinical trials

Novo Nordisk, Astra Zeneca, Novartis, MSD, GSK, Sanofi, Elli Lilly, Libytec, Angelini, Bionime, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Abbott, Medical Pharmaqualities

Research funding

Sanofi, Novo Nordisk, Elli Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim

Participation in Advisory Boards

Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis, MSD, Elli Lilly, Angelini, Abbott, TRIGOCare International GmbH, ΕΛΠΕΝ, Roche

Coverage of expenses for participation in congresses

Sanofi, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Novartis, MSD, ΒΙΑΝΕΞ, Elli Lilly, Libytec, Angelini, Bionime, Boehringer Ingelheim, Metronic, Abbott, ΕΛΠΕΝ, Pfizer, Menarini

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Διάγνωση	τύπος 2	τύπος 1	Σύνολο
Καραμάνος & Χριστακόπουλος	1975-85	Αγροτικός	OGTT	-	-	1,42-1,67%
Κατσιλάμπρος και συν.	1974	Αστικός (Αιγάλεω)	OGTT	-	-	2.4%
Διαμαντόπουλος και συν.	1986	Αστικός (Αθήνα)	Σάκχαρο νηστείας	-	-	5,3%
Κατσιλάμπρος και συν.	1990	Αστικός (Αιγάλεω)	OGGT	-	-	3.1%
Παπάζογλου Ν	1995	Ημιαστικός, ηλικιωμένοι	OGGT	-	-	29.1%
Λιονής και συν.	1996-9	Ημιαστικός (Αχαρνές)	Ιατρικός φάκελος	-	-	6,9%
Παναγιωτάκος και συν.	2001-2	Αστικός (80%), ημιαστικός (22%) Αττική	Σάκχαρο νηστείας	7.6%	-	7.6%

Μελέτη ΕΜΕΝΟ: Μεθοδολογία

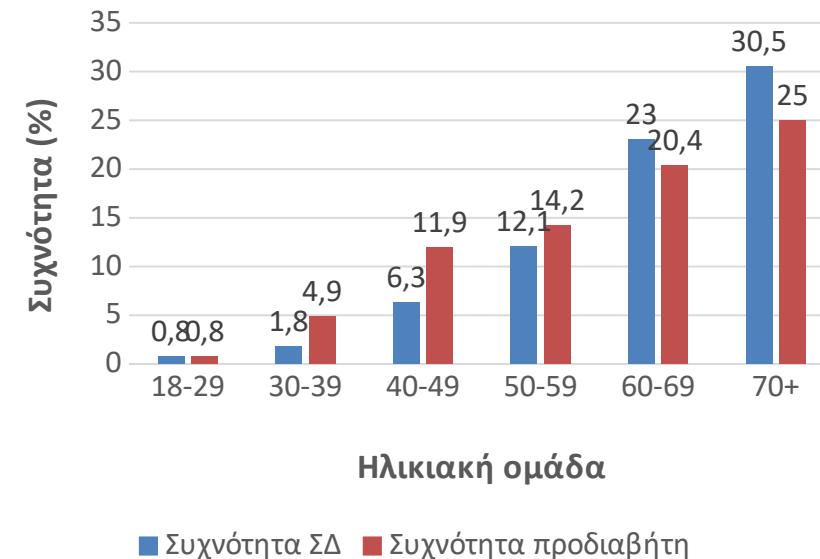
- **Επιδημιολογική συγχρονική μελέτη στον γενικό ελληνικό πληθυσμό (≥ 18 ετών)**
- **Σκοπός**
Εκτίμηση επιπολασμού κύριων παραγόντων κινδύνου χρόνιων νοσημάτων, με έμφαση στην ΚΔΝ και τον σακχαρώδη διαβήτη
 - **Δειγματοληψία:** : Πολυσταδιακή, στρωματοποιημένη, τυχαία, με βάση την απογραφή του 2011
 - **Δεδομένα :** λήψη μεταξύ Μαΐου 2013 και Ιουνίου 2016.
- **Δείγμα:** 6006 άτομα
- Ερωτηματολόγια, σωματικές μετρήσεις, αιμοληψίες

Συχνότητα διαβήτη και προδιαβήτη στον Ελληνικό πληθυσμό (2013-2016)

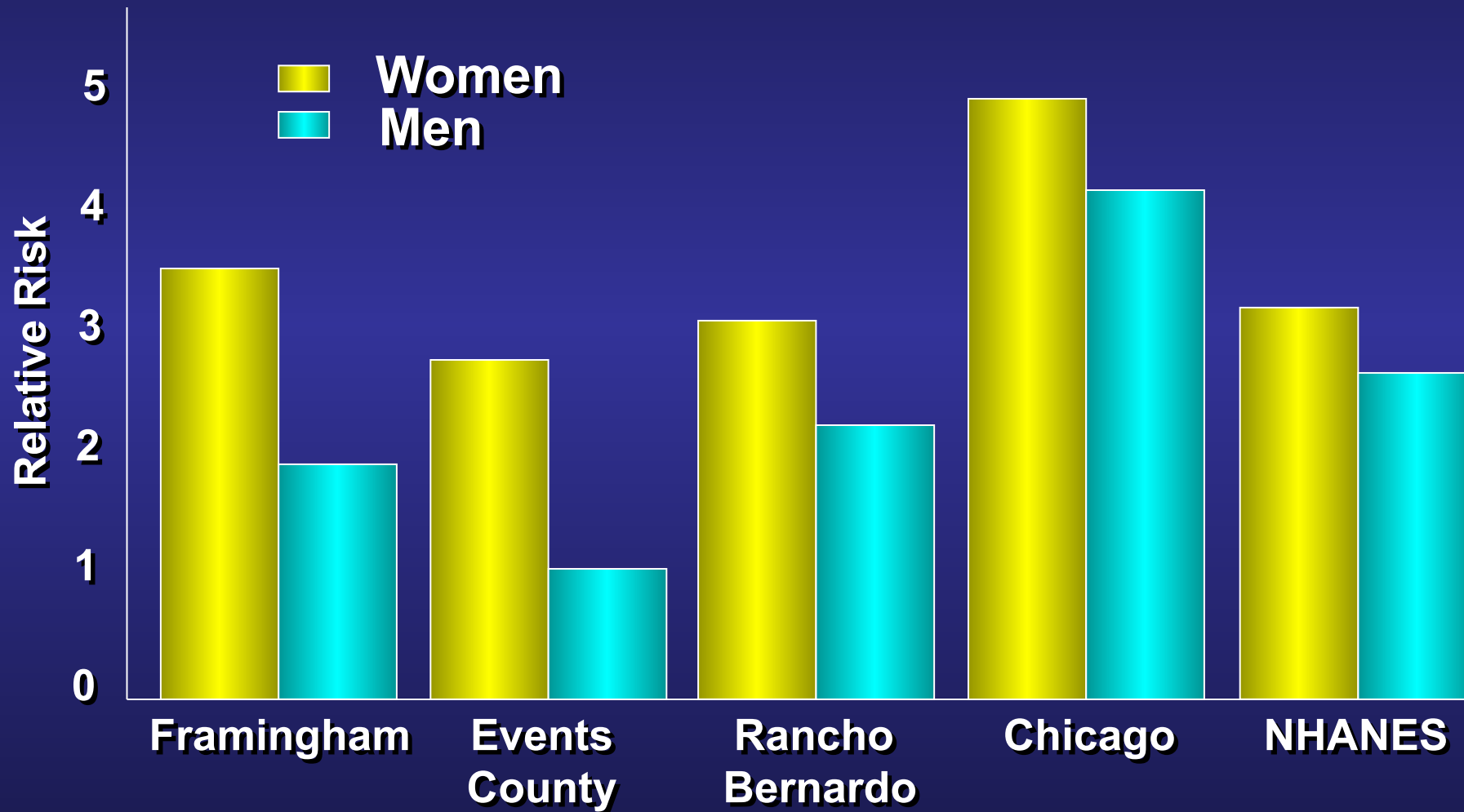
Ομάδες ηλικίας	Συχνότητα διαβήτη	Συχνότητα προδιαβήτη
18-29	0,8	0,8
30-39	1,8	4,9
40-49	6,3	11,9
50-59	12,1	14,2
60-69	23,0	20,4
70+	30,5	25,0
Σύνολο	11,9	12,4
Φύλο		
Άνδρες	12,7	13,4
Γυναίκες	11,1	11,5
Πληθυσμός		
Αστικός	10,8	10,0
Ημιαστικός	13,8	13,2
Αγροτικός	13,8	19,7

BMI (kg/m ²)	Συχνότητα διαβήτη	Συχνότητα προδιαβήτη
18,5-24,9	3,8	4,3
25,0-29,9	10,7	12,8
≥ 30	20,6	19,6

Συχνότητα ΣΔ και προδιαβήτη



ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

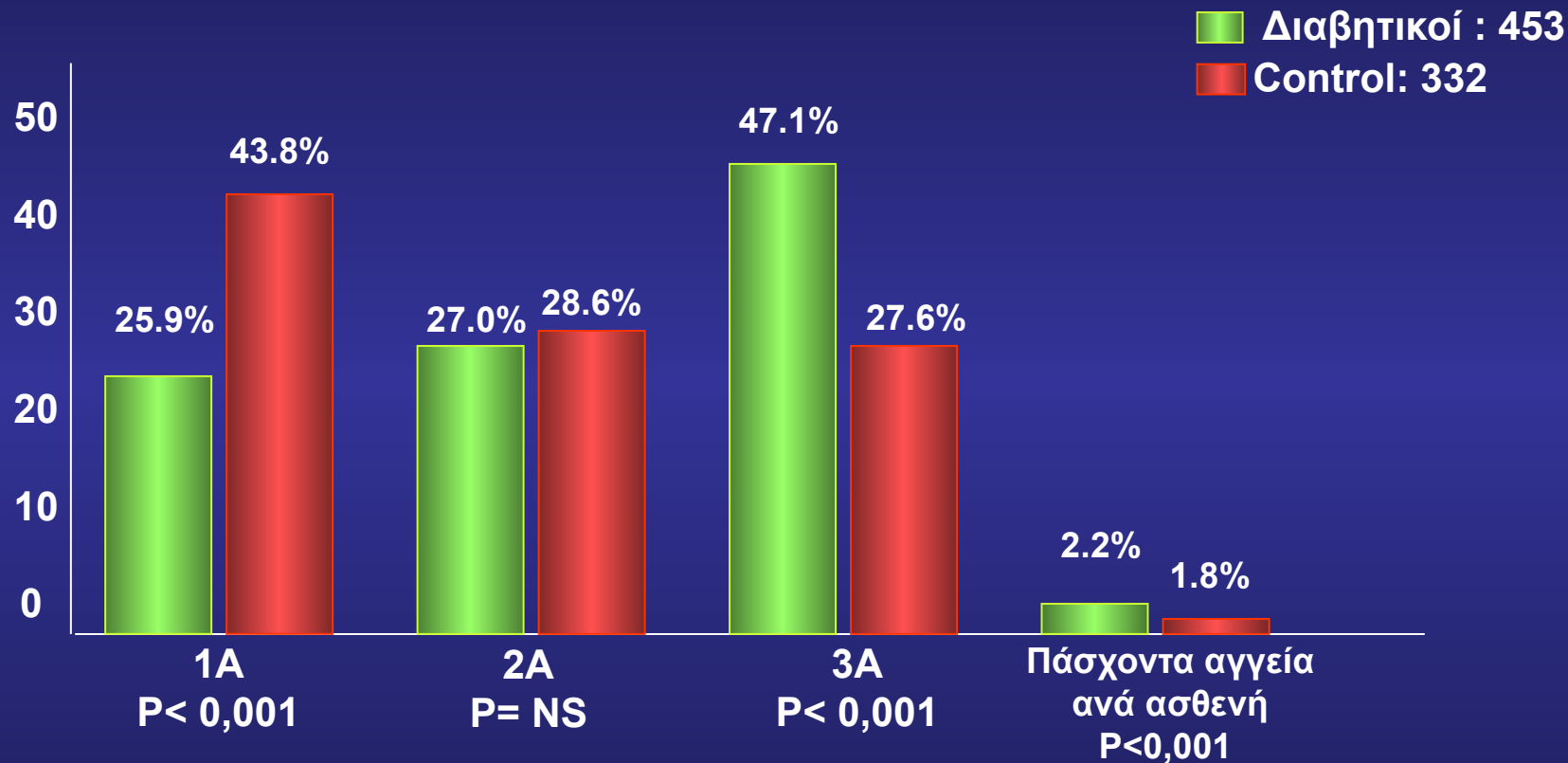


Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΕΙΝΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΕΝΑΝ ΜΟΝΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΑΡΑ ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΡΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ*



*Χοληστερόλη ορού >200 mg/dl, Κάπνισμα, Συστολική Αρτηριακή Πίεση >120 mmHg

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΜΗ ΠΛΥΘΥΣΜΟ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ



* Οι 2 ομάδες ήταν απόλυτα συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο και τους κλασικούς Παράγοντες κινδύνου.

Melidonis et al. *Angiology* 1999;50:997-1005

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ HbA1C ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

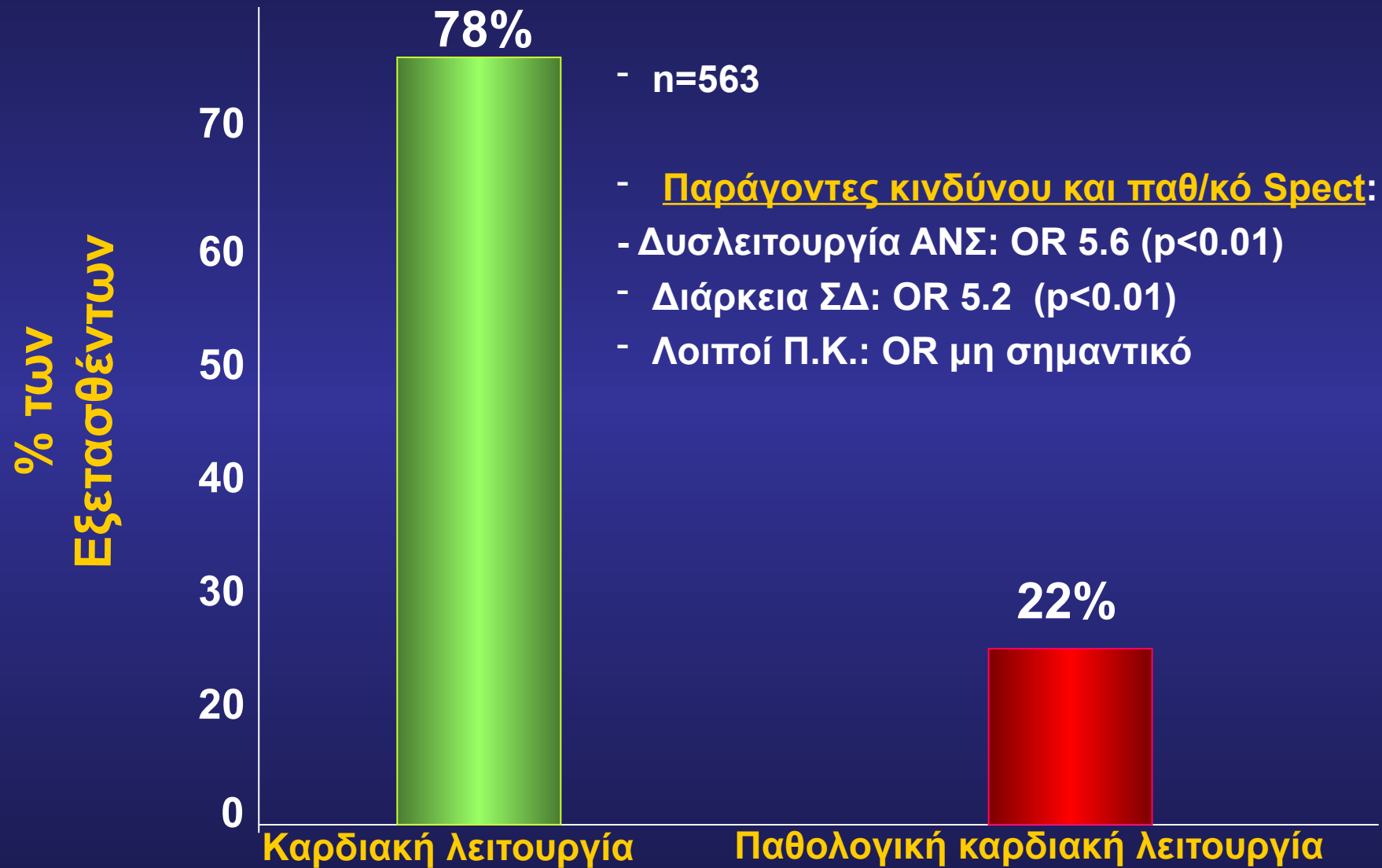
(EPIC Study : 10.232 άτομα, FU= 6 χρόνια)

1 % αύξηση της HbA1C (A1C>5%)

- ☞ 22 -28 % (γυναίκες - άνδρες) αύξηση της θνησιμότητας *
- ☞ 21% αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (p< 0.001)

*: μετά προσαρμογή για Α.Π., χοληστερόλη, BMI, WHR,
κάπνισμα, προηγούμενη Σ.Ν.

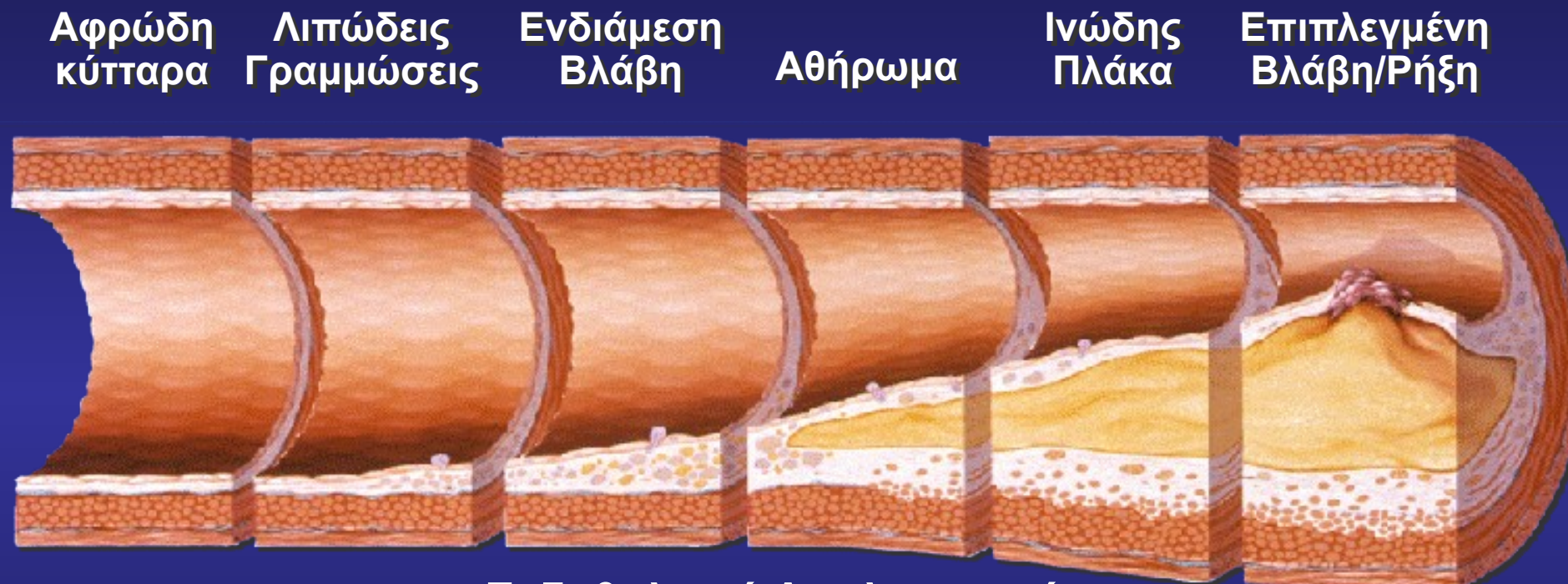
ΣΙΩΠΗΛΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΣΤΟΝ ΣΔ (DIAD STUDY: SPECT ΕΛΕΓΧΟΣ)



Αίτια
αυξημένης
καρδιαγγειακής
νοσηρότητας
στο διαβήτη
τύπου 2

- Υπεργλυκαιμία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Υπέρταση: 80%
- Δυσλιπιδαιμία: 60-80%
 - ↑ Τριγλυκερίδια
 - ↓ HDL-C
 - Μικρά και πυκνά μόρια LDL-C
- Αυξημένο σωματικό βάρος: 75%
- Κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους
- Κάπνισμα
- Διατροφή πλούσια σε trans και κορεσμένα λιπαρά
- Καθιστικός τρόπος ζωής

Εξέλιξη της Αθηροσκλήρυνσης



Αφρώδη κύτταρα Λιπώδεις Γραμμώσεις Ενδιάμεση Βλάβη Αθήρωμα Ινώδης Πλάκα Επιπλεγμένη Βλάβη/Ρήξη

———— Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία —————>

Από την 1η Δεκαετία	Από την 3η Δεκαετία	Από την 4η Δεκαετία
Αύξηση κυρίως μέσω άθροισης λιπιδίων	Λείες Μ. Ίνες & κολλαγόνο	Θρόμβωση, αιμάτωμα

Συσχέτιση μεταξύ Δτ2 και παραγόντων που προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρυνση & καρδιαγγειακά συμβάματα



Diabetes Mellitus

Hyperglycemia

Excess Free Fatty Acids

Insulin Resistance

Oxidative Stress
 Protein Kinase C Activation
 Receptor for Advanced Glycation
 End Products (RAGE) Activation

ENDOTHELIUM		
	↓ Nitric Oxide	↓ Nitric Oxide
↓ Nitric Oxide	↑ Activation of NF-kB	↑ Tissue Factor
↑ Endothelin -1	↑ Angiotensin II	↑ Plasminogen Activator Inhibitor -1
↑ Angiotensin II	↑ Activation of Activator Protein -1	↓ Prostacyclin

Vasoconstriction
 Hypertension
 Vascular smooth
 Muscle Cell Growth

Inflammation
 Release of chemokines
 Release of Cytokines
 Expression of Cellular Adhesion
 Molecules

Thrombosis
 Hypercoagulation
 Platelet Activation
 Decreased Fibrinolysis

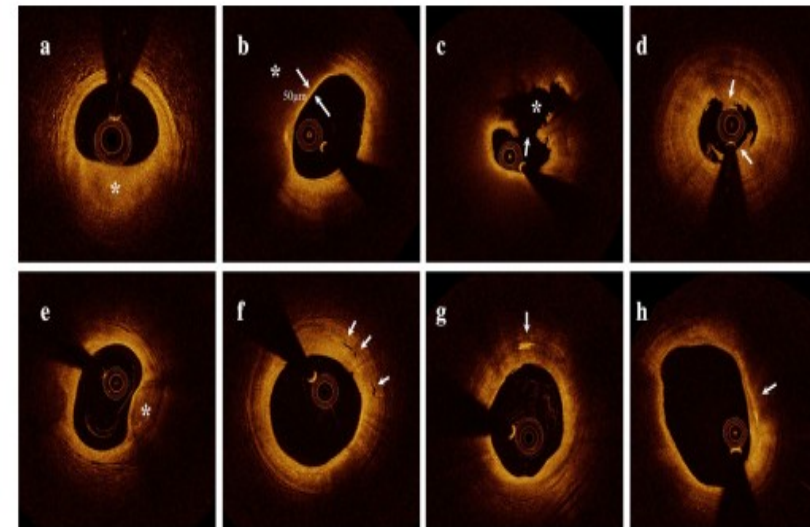
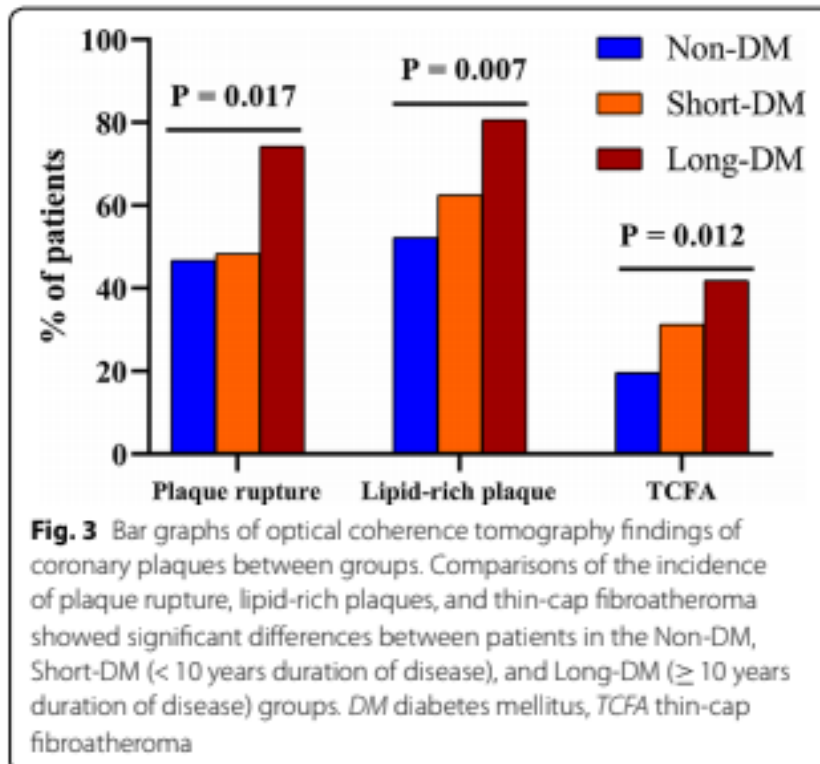
Atherogenesis

JAMA 2002

Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης της στεφανιαίας αρτηριακής πλάκας και θρόμβωσης

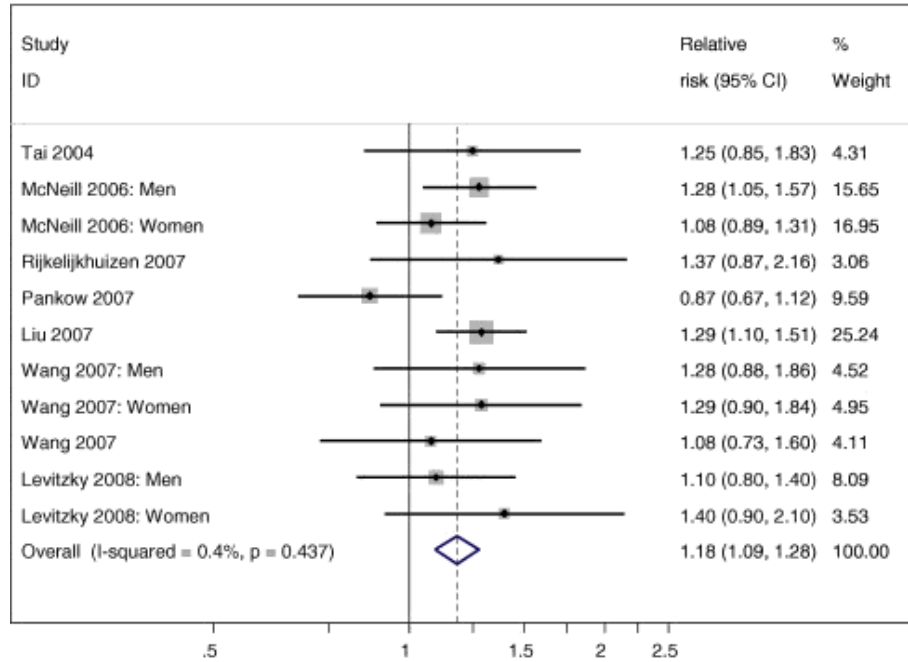


Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction: an intravascular optical coherence tomography study

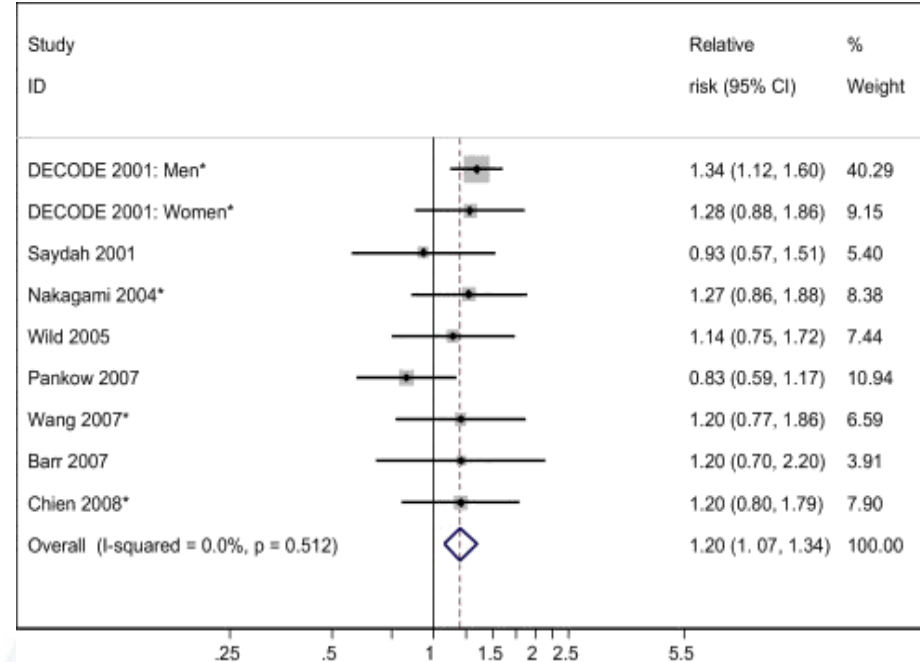


Pre-Diabetic Conditions: Risk of Cardiovascular Disease

Meta-analysis of 18 clinical trials evaluating the risk of CV disease among patients with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance



Impaired fasting glucose



Impaired glucose tolerance

Both types of pre-diabetic conditions increase the risk of CV disease

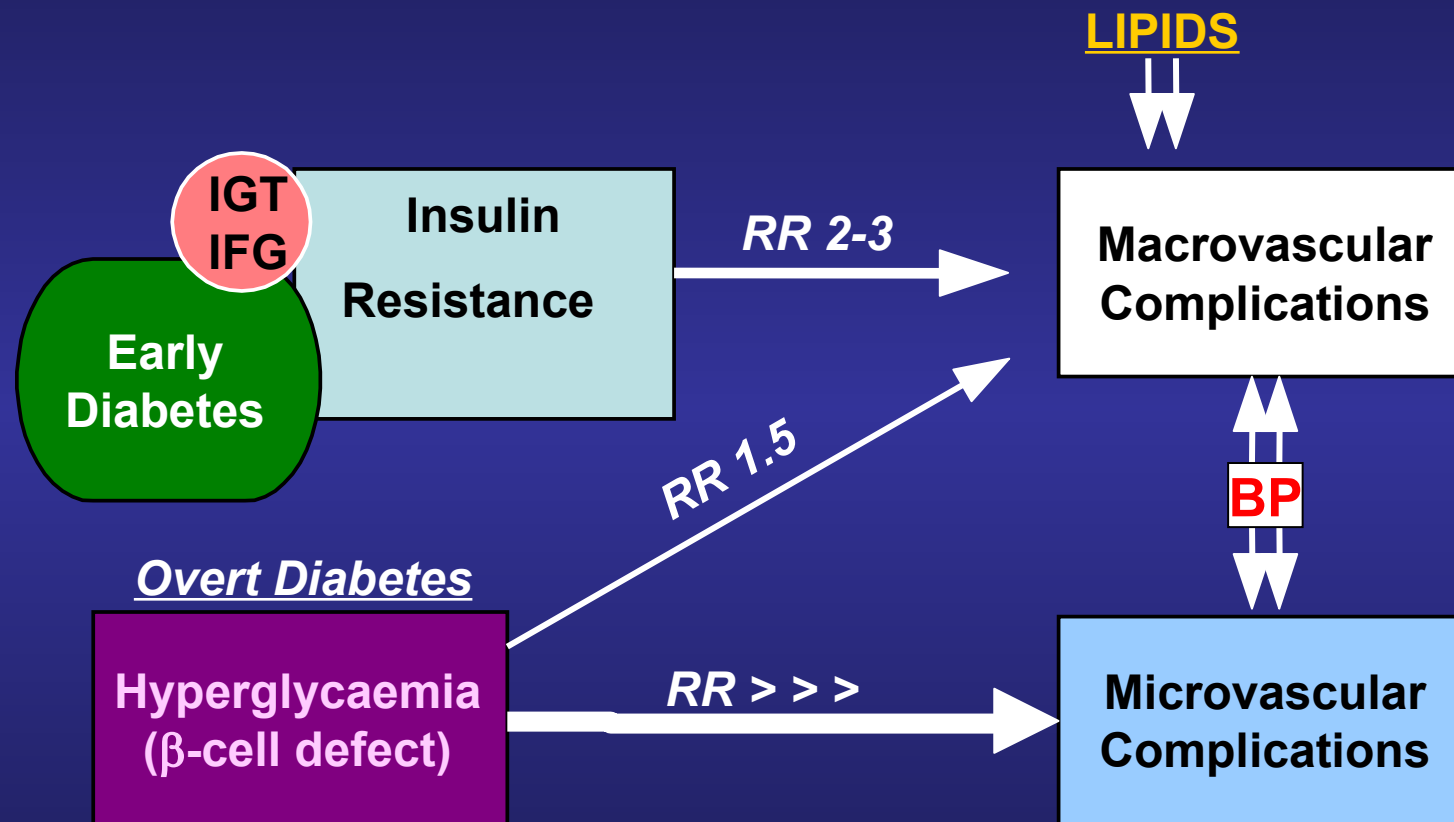


Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.

CV=Cardiovascular

Source: Ford ES et al. JACC 2010;55:1310-1317

ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ



IGT = Impaired Glucose Tolerance
IFG = Impaired Fasting Glucose
BP = Blood Pressure

Adapted from: Baron AD. *J Invest Med* 1996;44:406-12.

Huang ES, et al. *Am J Med* 2001;111:633-642.

“Ticking Clock” Hypothesis

Για	The “clock starts ticking”
Μικροαγγειακές επιπλοκές	Κατά την εκδήλωση της υπεργλυκαιμίας
Μακροαγγειακές επιπλοκές	Πριν από την διάγνωση της υπεργλυκαιμίας

WHO. *Diabetologia* 1985;28:615-640; Haffner SM et al. *JAMA* 1990;263:2893-2898.

Συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΣΔτ2 με
εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ

Study				Prevalence of HFrEF (%) at baseline	
TECOS	Placebo 7 339	Sitagliptin 7 332		18.3	17.8
EMPAREG	Placebo 2 333	Empagliflozin 10 mg 2 345	Empagliflozin 25 mg 2 342	10.2	9.5
LEADER	Placebo 4 672	Liraglutide 4 668		17.8	17.9
EXSCEL	Placebo 7 396	Exenatide/wk 7 356		16.6	15.8
Total	47 583			15.48	

Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis

Diabetes Care 2017;40:1597–1605

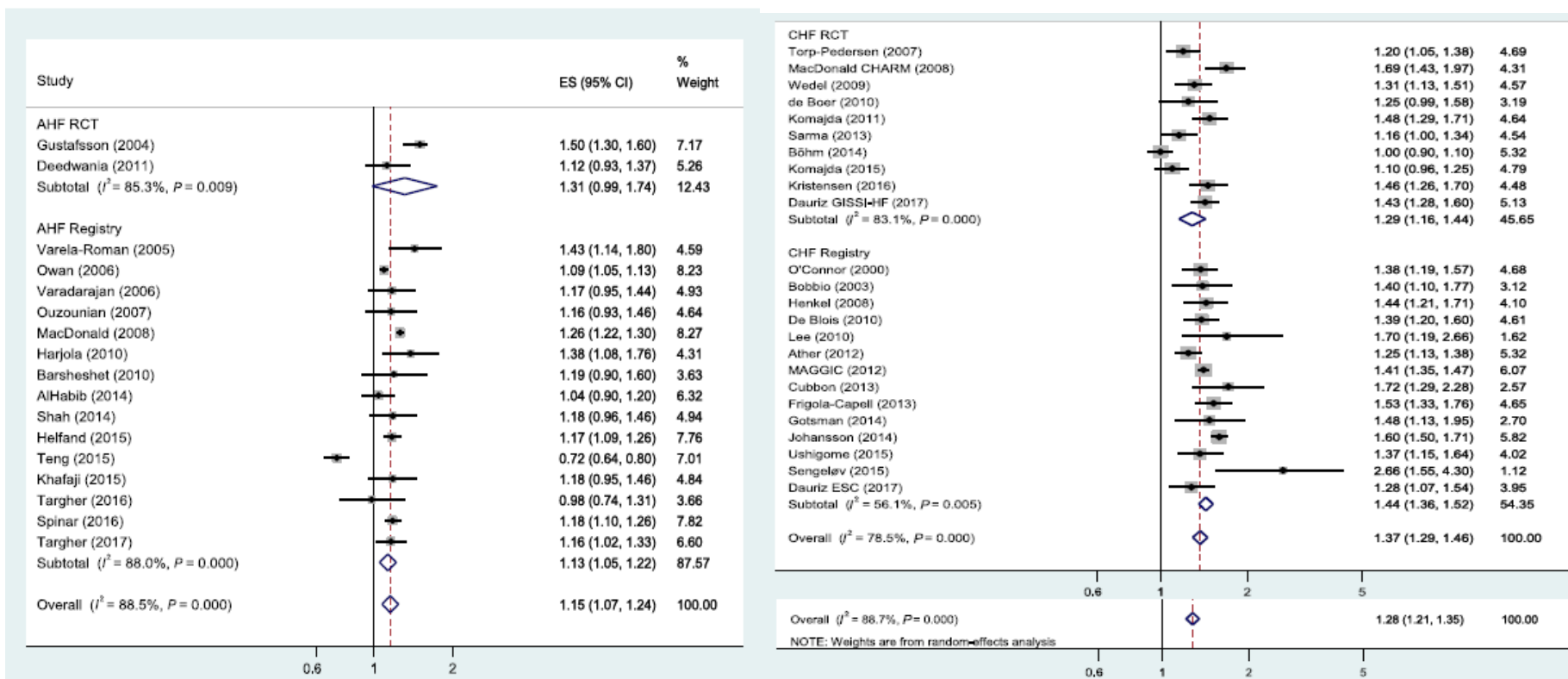


Figure 1—Forest plot and pooled estimates of the effect of diabetes on the risk of all-cause death in 41 eligible studies, stratified by subtype of HF (acute HF [AHF] vs. chronic HF [CHF]) and study design (registries vs. RCTs). CHARM, Candesartan in Heart failed Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; ES, effect size; ESC, ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry; MAGGIC, Metaanalysis Global Group in Chronic Heart Failure

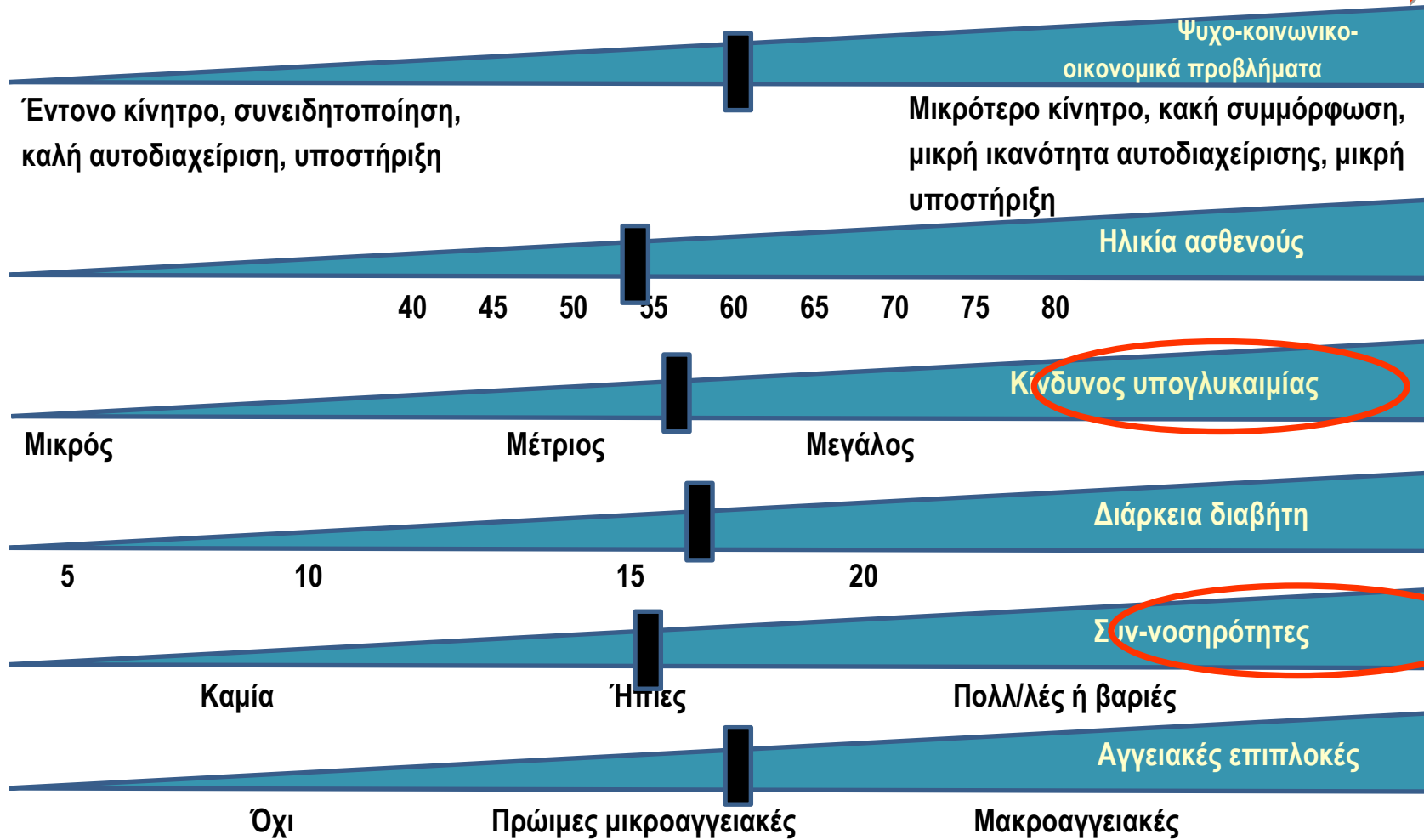
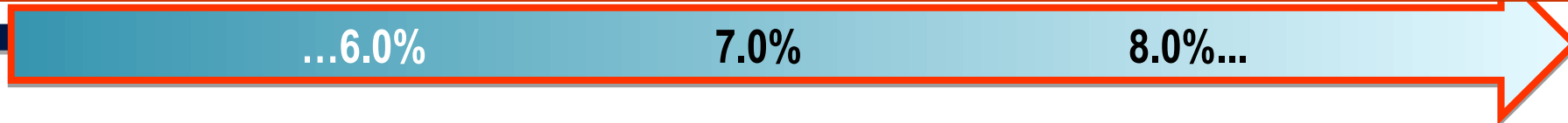
Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου

Table 6.2—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

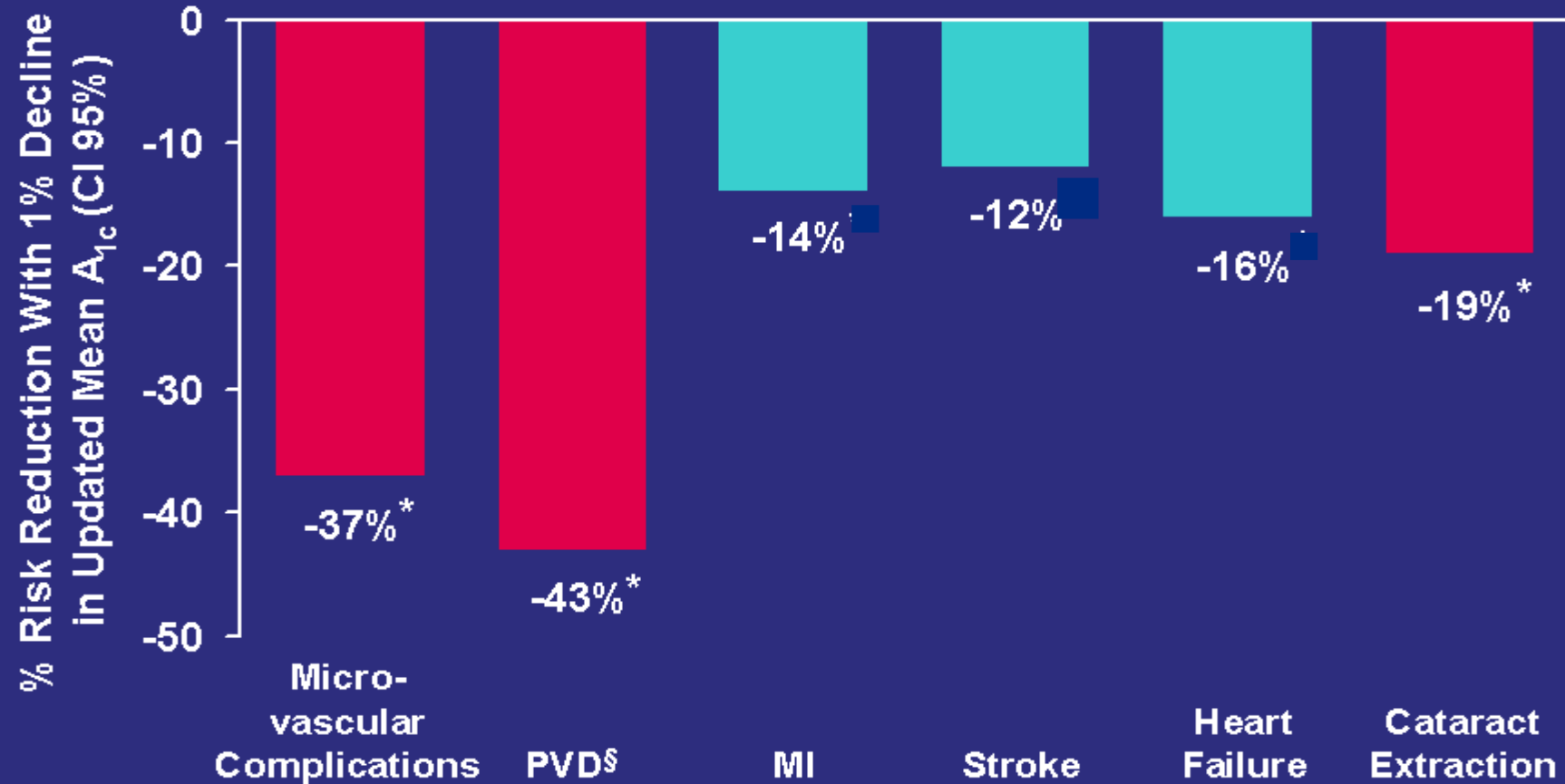
A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

Εξατομίκευση γλυκαιμικών στόχων



UKPDS: Η εντατικοποιημένη γλυκαιμική ρύθμιση με τη χρήση των παλιότερων αντιδιαβητικών μείωσε μόνο τις μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές



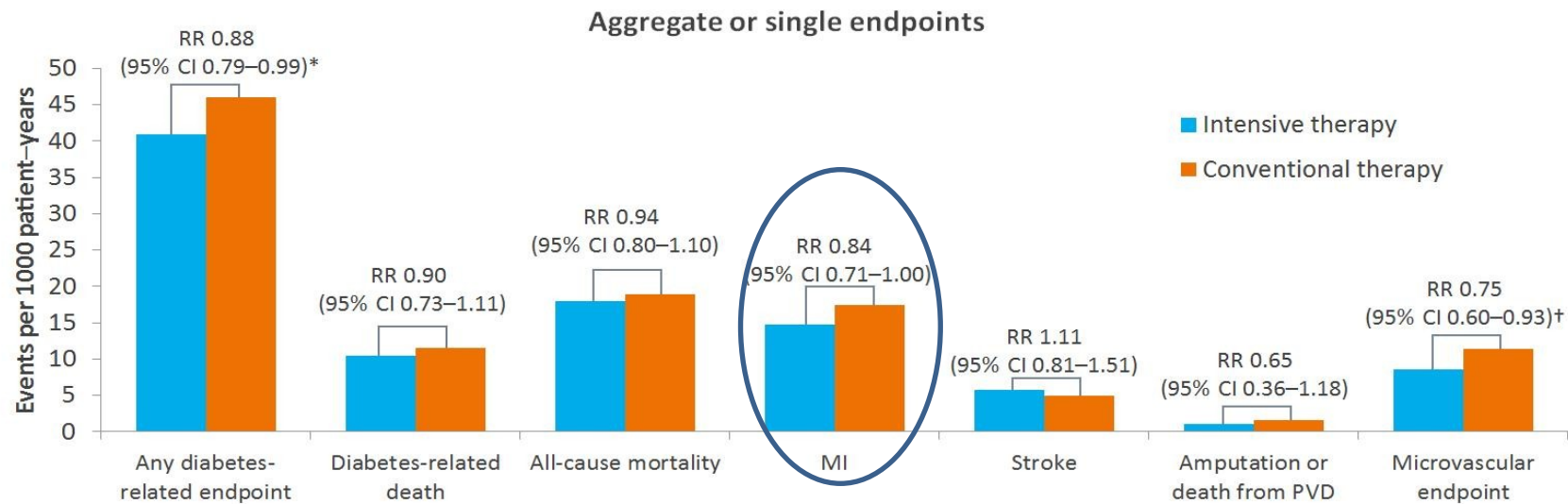
* $P < 0.0001$;

§ Lower extremity amputation or fatal peripheral vascular disease.

Stratton IM, et al. *BMJ*. 2000;321:405-412.

Aggregate or single endpoints

- The risk for any diabetes-related endpoint was 12% lower with intensive vs conventional therapy
 - The risk difference for any diabetes-related endpoint was attributed to the 25% risk reduction in microvascular endpoints with intensive therapy (fewer patients required photocoagulation)



*p=0.029 vs conventional therapy.

†p=0.0099 vs conventional therapy.

CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease; RR, relative risk

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837–853.

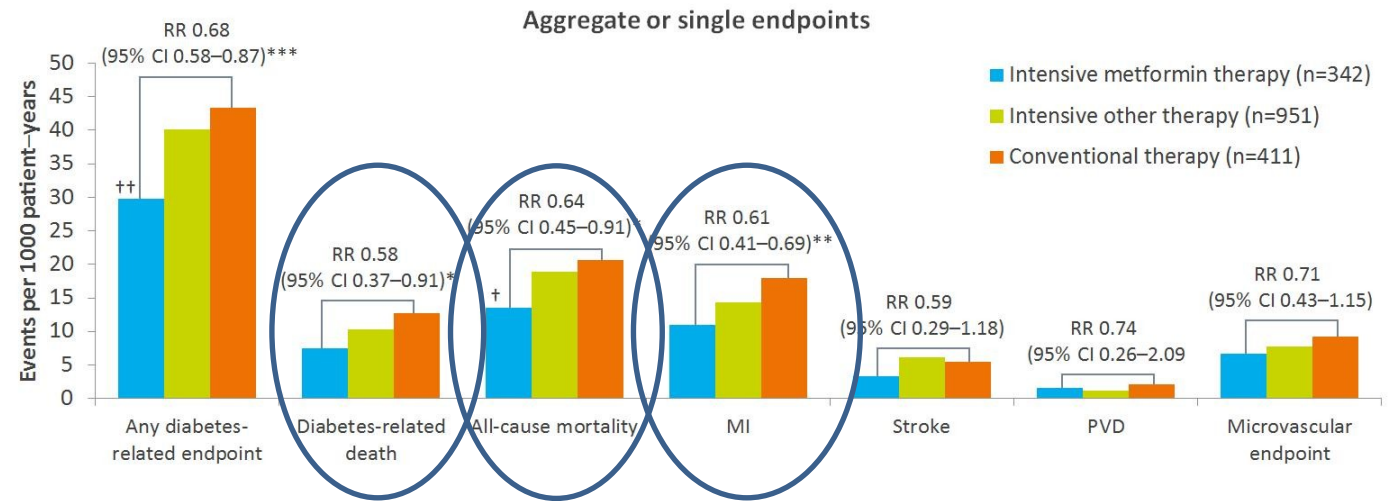
For educational use by healthcare professionals only. For commercial use, contact diabetes.medicinematters@springer.com
Medicine Matters is provided by Springer Healthcare, part of the **SPRINGER NATURE** group.

Aggregate or single endpoints

Aggregate or single endpoints



- The risk for any diabetes-related endpoint was 32% lower with intensive metformin vs conventional therapy ($p=0.0023$)



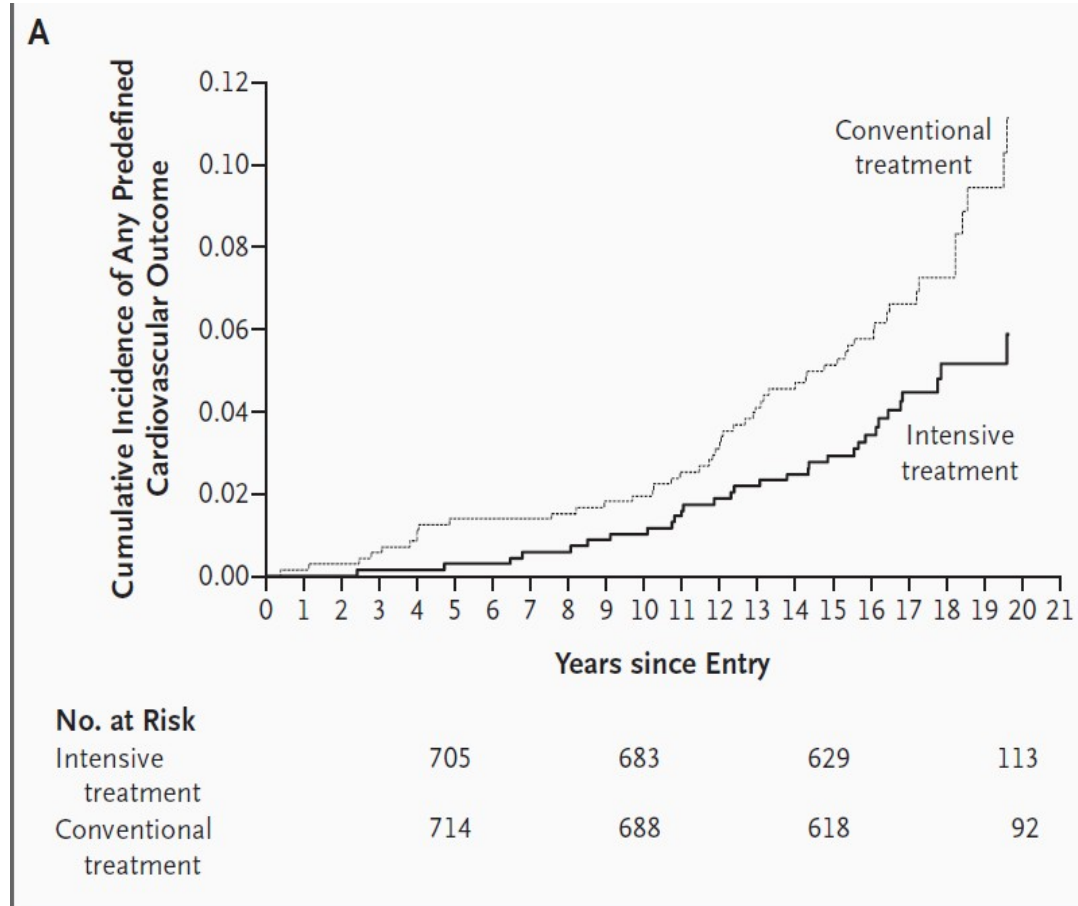
* $p \leq 0.05$ vs conventional therapy; ** $p \leq 0.01$ vs conventional therapy; *** $p \leq 0.001$ vs conventional therapy; † $p \leq 0.05$ vs intensive other therapy; †† $p \leq 0.01$ vs intensive other therapy.

RR values are for intensive metformin versus conventional therapy. Intensive other therapy = chlorpropamide, glibenclamide, or insulin. CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease; RR, relative risk.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854–865.

For educational use by healthcare professionals only. For commercial use, contact diabetes.medicinematters@springer.com. Medicine Matters is provided by Springer Healthcare, part of the **SPRINGER NATURE** group.

Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes



↓ 42%

Nonfatal **myocardial infarction** or **stroke**;

death due to cardiovascular disease;

Subclinical myocardial infarction;

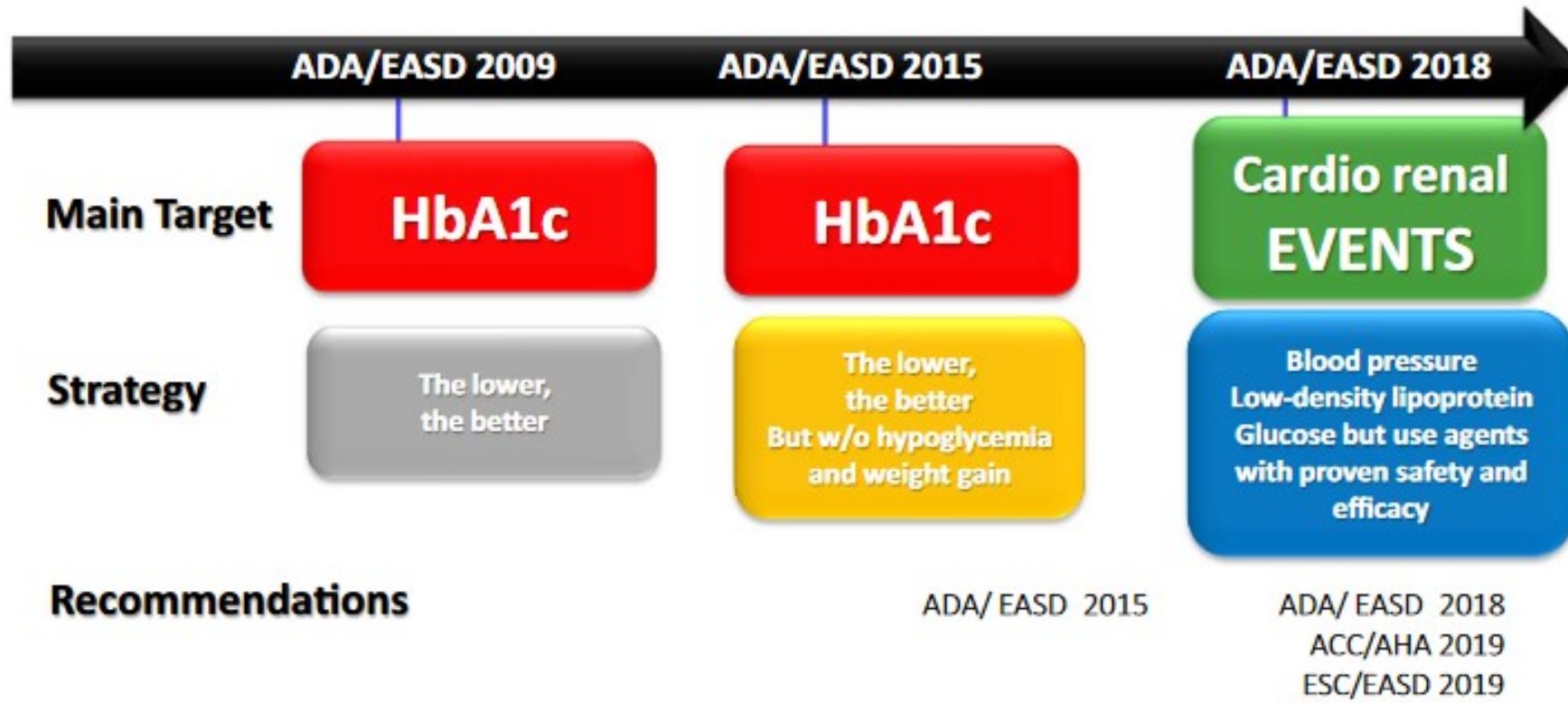
angina, confirmed by ischemic changes

on exercise tolerance testing or

by clinically significant obstruction on coronary angiography;

or the need for **revascularization** with angioplasty or coronary-artery bypass

Evolution of Type 2 Diabetes Management from a Gluco-centric Approach to Cardio-Renal Risk Reduction: The New Paradigm of Care



GLP-1 ανάλογα

- Λιραγλουτίδη ✓
 - Λιξιसेνατίδη ✓
 - Εξενατίδη (wk) ✓
 - Δουλαγλουτίδη
 - Σεμαγλουτίδη ✓
-
- Ενέσιμα
 - ↓ ΒΣ, ΑΠ

Evidence from CVOTs in patients with T2D has shown that SGLT2 inhibitors and GLP-1 RAs have beneficial effects on CV outcomes

	EMPA-REG OUTCOME ¹ (empagliflozin)	CANVAS Program ^{2,3} (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 ⁴ (dapagliflozin)	ELIXA ⁵ (liraglutide)	LEADER ⁶ (liraglutide)	EXSCEL ⁷ (exenatide)	SUSTAIN-6 ⁸ (injectable semaglutide)	Harmony Outcomes ⁹ (albiglutide)	PIONEER 6 (oral semaglutide) ¹⁰	REWIND (dulaglutide) ¹¹
3P-MACE	HR 0.86 (95% CI 0.74, 0.99) p=0.04	HR 0.86 (95% CI 0.75, 0.97) p=0.02†	HR 0.93 (95% CI 0.84, 1.03) p=0.17	HR 1.02 (4P-MACE) (95% CI 0.89, 1.17) p=0.81	HR 0.87 (95% CI 0.78, 0.97) p=0.01	HR 0.91 (95% CI 0.83, 1.00) p=0.06	HR 0.74 (95% CI 0.58, 0.95) p=0.02§	HR 0.78 (95% CI 0.68, 0.90) p=0.0006	HR 0.79 (95% CI 0.57, 1.11) p=0.17	HR 0.88 (95% CI 0.79, 0.99) p=0.026
CV death**	HR 0.62 (95% CI 0.49, 0.77) p<0.001*	HR 0.87 (95% CI 0.72, 1.06) [‡]	HR 0.93 (95% CI 0.82, 1.17) [‡]	HR 0.98 (95% CI 0.78, 1.22) p=0.85	HR 0.78 (95% CI 0.66, 0.93) p=0.007*	HR 0.88 (95% CI 0.76, 1.02) [‡]	HR 0.98 (95% CI 0.65, 1.48) p=0.92	HR 0.93 (95% CI 0.73, 1.19) p=0.578	HR 0.49 (95% CI 0.27, 0.92) [‡]	HR 0.91 (95% CI 0.78, 1.06) p=0.21
HHF	HR 0.65 (95% CI 0.50, 0.85) p=0.002*	HR 0.67 (95% CI 0.52, 0.87) p=0.002*	HR 0.73 (95% CI 0.61, 0.88) [‡]	HR 0.96 (95% CI 0.75, 1.23) p=0.75	HR 0.87 (95% CI 0.73, 1.05) p=0.14	HR 0.94 (95% CI 0.78, 1.13) [‡]	HR 1.11 (95% CI 0.77, 1.61) p=0.57	NR	HR 0.86 (95% CI 0.48, 1.55) [‡]	HR 0.93 (95% CI 0.77, 1.12) p=0.46
CV death or HHF	HR 0.66 (95% CI 0.55, 0.79) p<0.001*	HR 0.78 (95% CI 0.67, 0.91) p=0.002*	HR 0.83 (95% CI 0.73, 0.95) p=0.005	NR	NR	NR	NR	HR 0.85 (95% CI 0.70, 1.04) p=0.113	NR	NR
Non-fatal stroke	HR 1.24 (95% CI 0.92, 1.67) p=0.16	HR 0.90 (95% CI 0.71, 1.15) [‡]	HR 1.01 (95% CI 0.84, 1.21) ^{†††}	HR 1.12 (95% CI 0.79, 1.58) p=0.54	HR 0.89 (95% CI 0.72, 1.11) p=0.30	HR 0.85 (95% CI 0.70, 1.03) ^{†††}	HR 0.61 (95% CI 0.38, 0.99) p=0.04*	HR 0.86 (95% CI 0.66, 1.14) ^{††}	HR 0.74 (95% CI 0.35, 1.57) [‡]	HR 0.76 (95% CI 0.61, 0.95) p=0.017*
Non-fatal MI	HR 0.87 (95% CI 0.70, 1.09) p=0.22	HR 0.85 (95% CI 0.69, 1.05) [‡]	HR 0.89 (95% CI 0.77, 1.01) ^{†††}	HR 1.03 (95% CI 0.87, 1.22) p=0.71	HR 0.88 (95% CI 0.75, 1.03) p=0.11	HR 0.97 (95% CI 0.85, 1.10) ^{†††}	HR 0.74 (95% CI 0.51, 1.08) p=0.12	HR 0.75 (95% CI 0.61, 0.90) ^{††} p=0.003*	HR 1.18 (95% CI 0.73, 1.90) [‡]	HR 0.96 (95% CI 0.79, 1.16) p=0.65

Highlights indicate that the upper bound limit of the confidence interval for the active versus placebo comparison is below unity (<1.00)

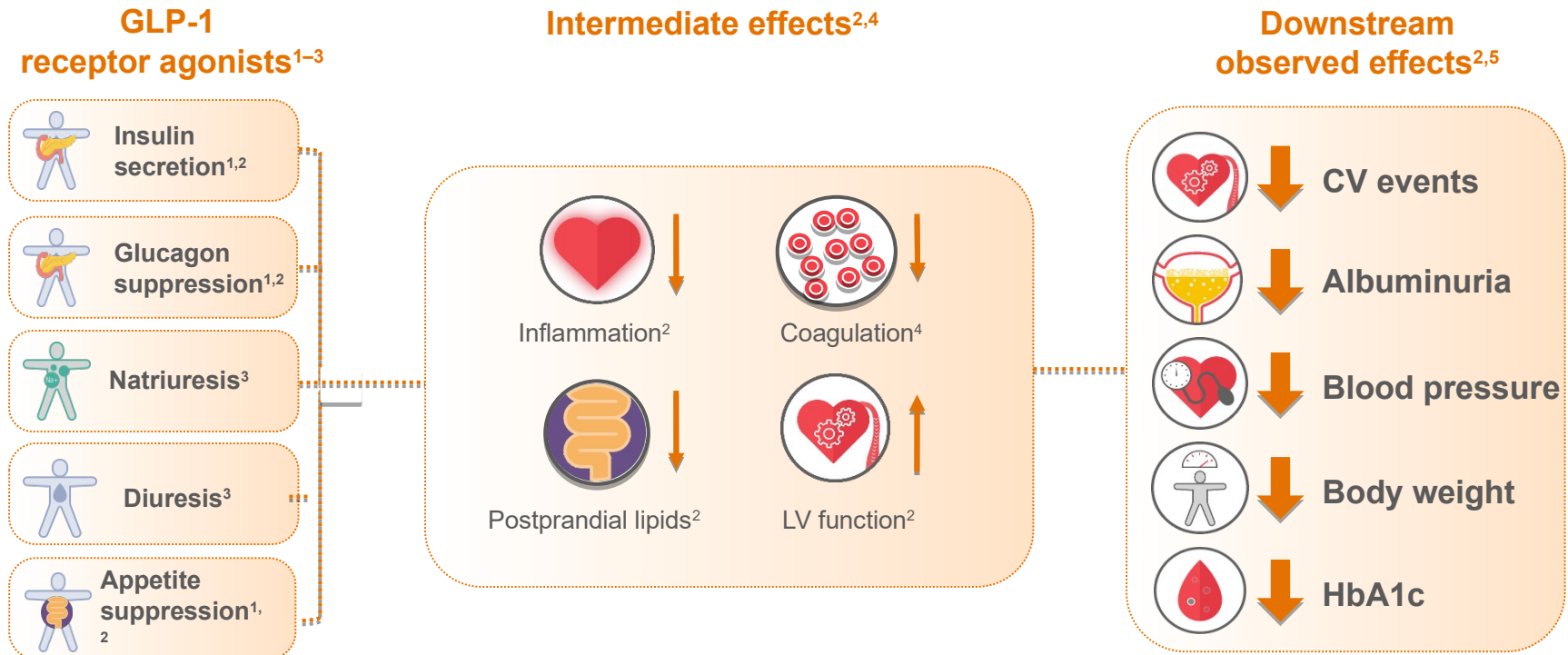
Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

Primary endpoint was 3P-MACE for all trials except DECLARE-TIMI 58, which had co-primary endpoints of 3P-MACE and CV death or HHF, and ELIXA, which had a primary endpoint of 4P-MACE; p-values are for superiority.

*Nominal p-value; †Testing for superiority for 3P-MACE was part of the statistical analysis plan, but was not part of the hierarchical testing strategy; ‡p-value not reported in publication; §Testing for superiority was neither

prespecified nor adjusted for multiplicity; **CV death included death from unknown cause in EXSCEL and REWIND; ††Fatal or non-fatal event; See slide notes for full list of abbreviations and references

Effects of GLP-1 receptor agonists on the Cardio-Renal-Metabolic systems



CRM, cardio-renal-metabolic. Adapted from Drucker¹ and Rizzo *et al.*²

1. Drucker DJ. *Cell Metab* 2018;27:740; 2. Rizzo M *et al. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864:2814; 3. Greco EV *et al. Medicina* 2019;55:233;

4. Cameron-Vendrig *et al. Diabetes* 2016;65:1714; 5. Zelniker TA *et al. Circulation* 2019;139:2022

SGLT-2 i

- Δαπαγλιφλοζίνη
 - Εμπαγλιφλοζίνη✓
 - Καναγλιφλοζίνη✓
-
- Απλό δοσολογικό σχήμα
 - ↓ ΒΣ, ΑΠ

Evidence from CVOTs in patients with T2D has shown that SGLT2 inhibitors and GLP-1 RAs have beneficial effects on CV outcomes

	EMPA-REG OUTCOME ¹ (empagliflozin)	CANVAS Program ^{2,3} (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 ⁴ (dapagliflozin)	ELIXA ⁵ (lixisenatide)	LEADER ⁶ (liraglutide)	EXSCEL ⁷ (exenatide)	SUSTAIN-6 ⁸ (injectable semaglutide)	Harmony Outcomes ⁹ (albiglutide)	PIONEER 6 (oral semaglutide) ¹⁰	REWIND (dulaglutide) ¹¹
3P-MACE	HR 0.86 (95% CI 0.74, 0.99) p=0.04	HR 0.86 (95% CI 0.75, 0.97) p=0.02†	HR 0.93 (95% CI 0.84, 1.03) p=0.17	HR 1.02 (4P-MACE) (95% CI 0.89, 1.17) p=0.81	HR 0.87 (95% CI 0.78, 0.97) p=0.01	HR 0.91 (95% CI 0.83, 1.00) p=0.06	HR 0.74 (95% CI 0.58, 0.95) p=0.02§	HR 0.78 (95% CI 0.68, 0.90) p=0.0006	HR 0.79 (95% CI 0.57, 1.11) p=0.17	HR 0.88 (95% CI 0.79, 0.99) p=0.026
CV death**	HR 0.62 (95% CI 0.49, 0.77) p<0.001*	HR 0.87 (95% CI 0.72, 1.06)‡	HR 0.98 (95% CI 0.82, 1.17)‡	HR 0.98 (95% CI 0.78, 1.22) p=0.85	HR 0.78 (95% CI 0.66, 0.93) p=0.007*	HR 0.88 (95% CI 0.76, 1.02)‡	HR 0.98 (95% CI 0.65, 1.48) p=0.92	HR 0.93 (95% CI 0.73, 1.19) p=0.578	HR 0.49 (95% CI 0.27, 0.92)‡	HR 0.91 (95% CI 0.78, 1.06) p=0.21
HHF	HR 0.65 (95% CI 0.50, 0.85) p=0.002*	HR 0.67 (95% CI 0.52, 0.87) p=0.002*	HR 0.73 (95% CI 0.61, 0.88)‡	HR 0.96 (95% CI 0.75, 1.23) p=0.75	HR 0.87 (95% CI 0.73, 1.05) p=0.14	HR 0.94 (95% CI 0.78, 1.13)‡	HR 1.11 (95% CI 0.77, 1.61) p=0.57	NR	HR 0.86 (95% CI 0.48, 1.55)‡	HR 0.93 (95% CI 0.77, 1.12) p=0.46
CV death or HHF	HR 0.66 (95% CI 0.55, 0.79) p<0.001*	HR 0.78 (95% CI 0.67, 0.91) p=0.002*	HR 0.83 (95% CI 0.73, 0.95) p=0.005	NR	NR	NR	NR	HR 0.85 (95% CI 0.70, 1.04) p=0.113	NR	NR
Non-fatal stroke	HR 1.24 (95% CI 0.92, 1.67) p=0.16	HR 0.90 (95% CI 0.71, 1.15)‡	HR 1.01 (95% CI 0.84, 1.21)†††	HR 1.12 (95% CI 0.79, 1.58) p=0.54	HR 0.89 (95% CI 0.72, 1.11) p=0.30	HR 0.85 (95% CI 0.70, 1.03)††	HR 0.61 (95% CI 0.38, 0.99) p=0.04*	HR 0.86 (95% CI 0.66, 1.14)††	HR 0.74 (95% CI 0.35, 1.57)‡	HR 0.76 (95% CI 0.61, 0.95) p=0.017*
Non-fatal MI	HR 0.87 (95% CI 0.70, 1.09) p=0.22	HR 0.85 (95% CI 0.69, 1.05)‡	HR 0.89 (95% CI 0.77, 1.01)†††	HR 1.03 (95% CI 0.87, 1.22) p=0.71	HR 0.88 (95% CI 0.75, 1.03) p=0.11	HR 0.97 (95% CI 0.85, 1.10)††	HR 0.74 (95% CI 0.51, 1.08) p=0.12	HR 0.75 (95% CI 0.61, 0.90)†† p=0.003*	HR 1.18 (95% CI 0.73, 1.90)‡	HR 0.96 (95% CI 0.79, 1.16) p=0.65

Highlights indicate that the upper bound limit of the confidence interval for the active versus placebo comparison is below unity (<1.00)

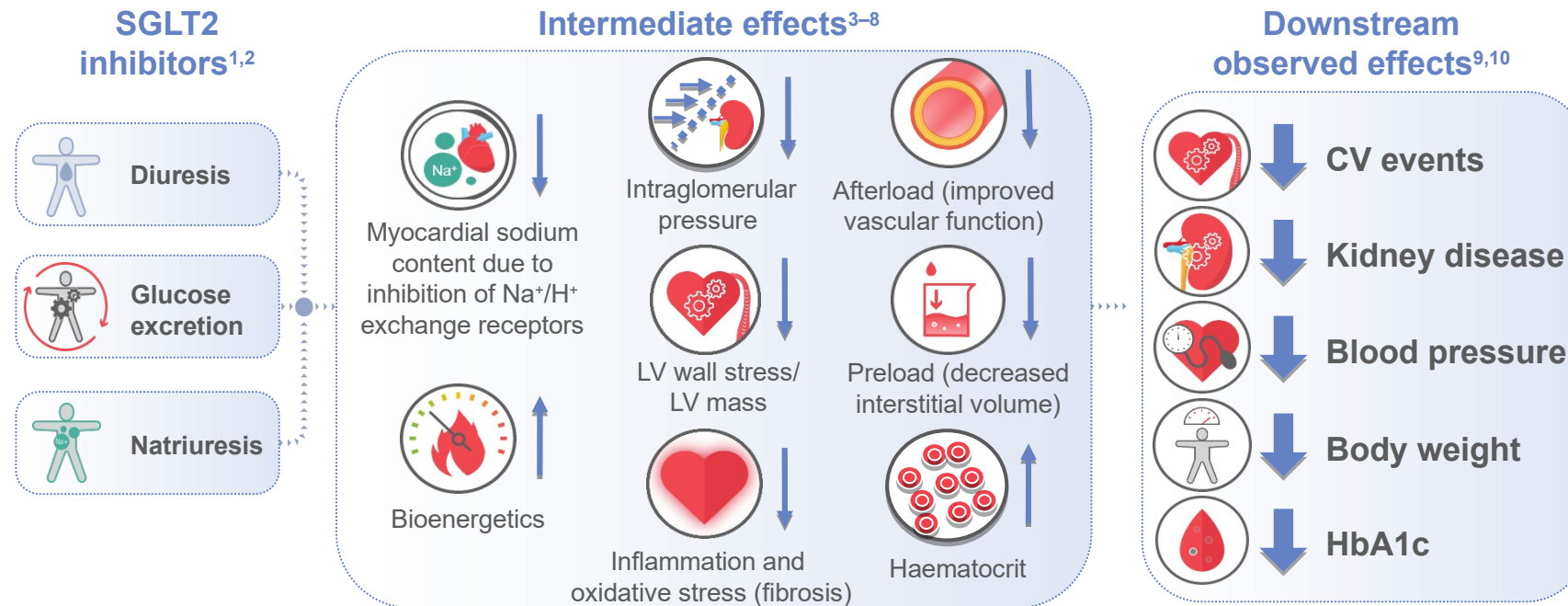
Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

Primary endpoint was 3P-MACE for all trials except DECLARE-TIMI 58, which had co-primary endpoints of 3P-MACE and CV death or HHF, and ELIXA, which had a primary endpoint of 4P-MACE; p-values are for superiority.

*Nominal p-value; †Testing for superiority for 3P-MACE was part of the statistical analysis plan, but was not part of the hierarchical testing strategy; ‡p-value not reported in publication; §Testing for superiority was neither

prespecified nor adjusted for multiplicity; **CV death included death from unknown cause in EXSCEL and REWIND; ††Fatal or non-fatal event; †††See slide notes for full list of abbreviations and references

Effects of SGLT2 inhibitors on the Cardio-Renal-Metabolic systems may be mediated via multiple mechanisms



CRM, cardio-renal-metabolic; LV, left ventricular

1. Vallon V & Thomson SC. *Diabetologia* 2017;60:215; 2. Heise T *et al. Clin Ther* 2016;38:2265; 3. Verma S *et al. Circulation* 2019;140:1693; 4. Verma S *et al. JAMA Cardiol* 2017;2:939; 5. Abdelgadir E *et al. J Clin Med Res* 2018;10:615; 6. Rajasekeran H *et al. Kidney Int* 2016;89:524; 7. Baartscheer A *et al. Diabetologia* 2017;60:568; 8. Garg V *et al. Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:349; 9. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117; 10. Wanner C *et al. N Engl J Med* 2016;375:323

DAPA-HF

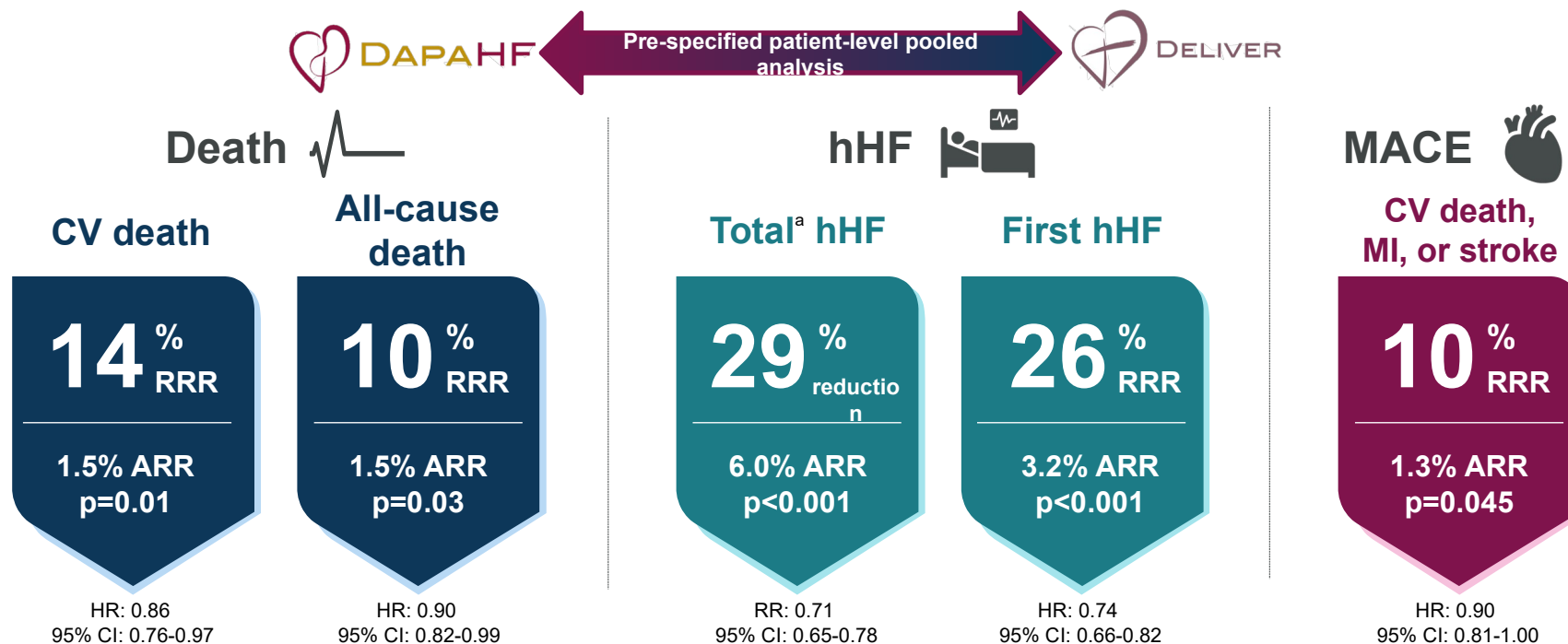
Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

John McMurray
BHF Cardiovascular Research Centre,
University of Glasgow & Queen Elizabeth
University Hospital, Glasgow



N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008

Dapagliflozin/Empagliflozin Significantly Reduced the Risk of Each Endpoint Across the Range of LVEF in patients with and without diabetes



Effect was consistent across the full range of LVEF

^aFirst and repeat.

Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης

2021 ESC Guidelines – Management of HFrEF

To reduce mortality – for all patients

ACEi/ARNI

Beta-Blocker

MRA

SGLT2i

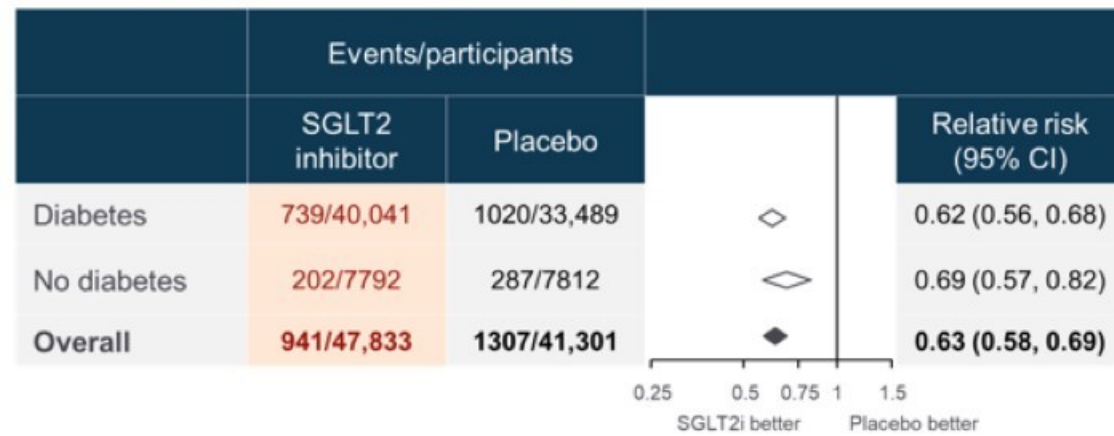


Recommendations	Class	Level
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	B

Major Cardiorenal Outcome Trials With SGLT2 Inhibitors

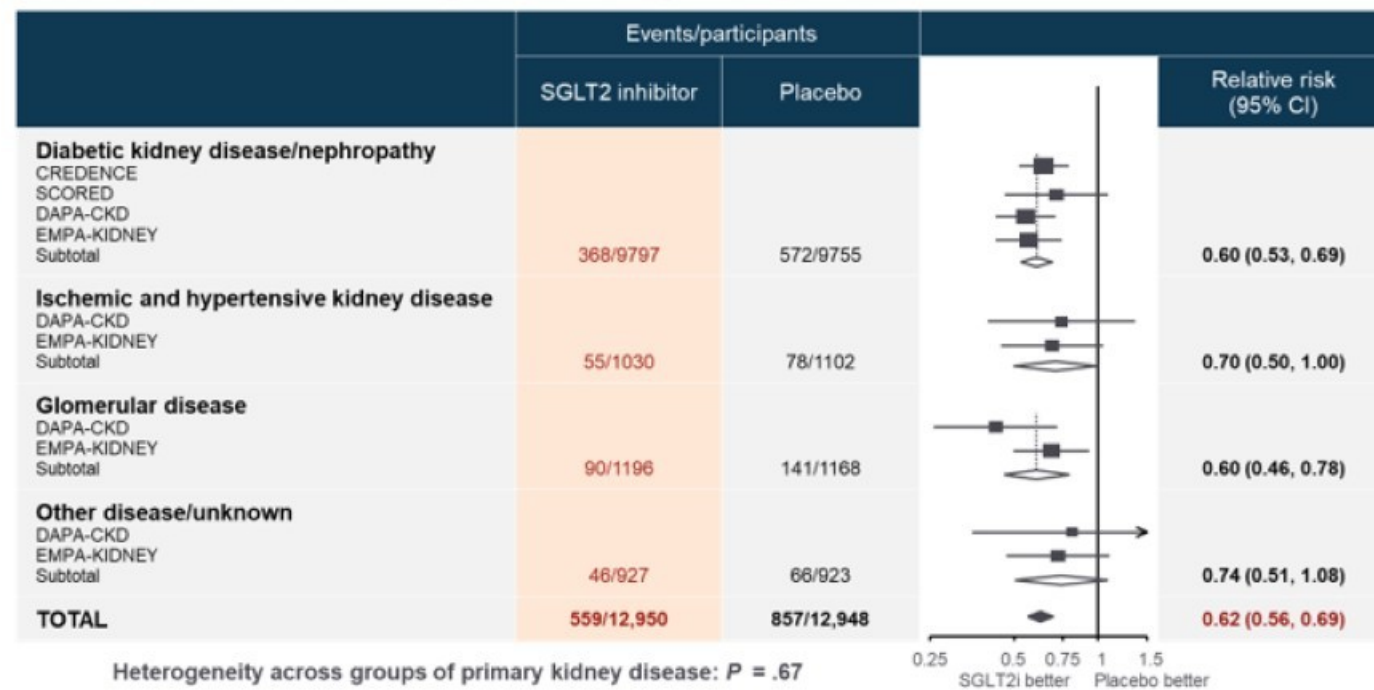
In the studied populations, SGLT2 inhibitors safely reduced risk of kidney disease progression and acute kidney injury irrespective of diabetes status AND these relative benefits do not appear to be modified by primary kidney diagnosis

Kidney Disease Progression*



Heterogeneity by diabetes status: $P = .31$

Kidney Disease Progression by Diagnosis



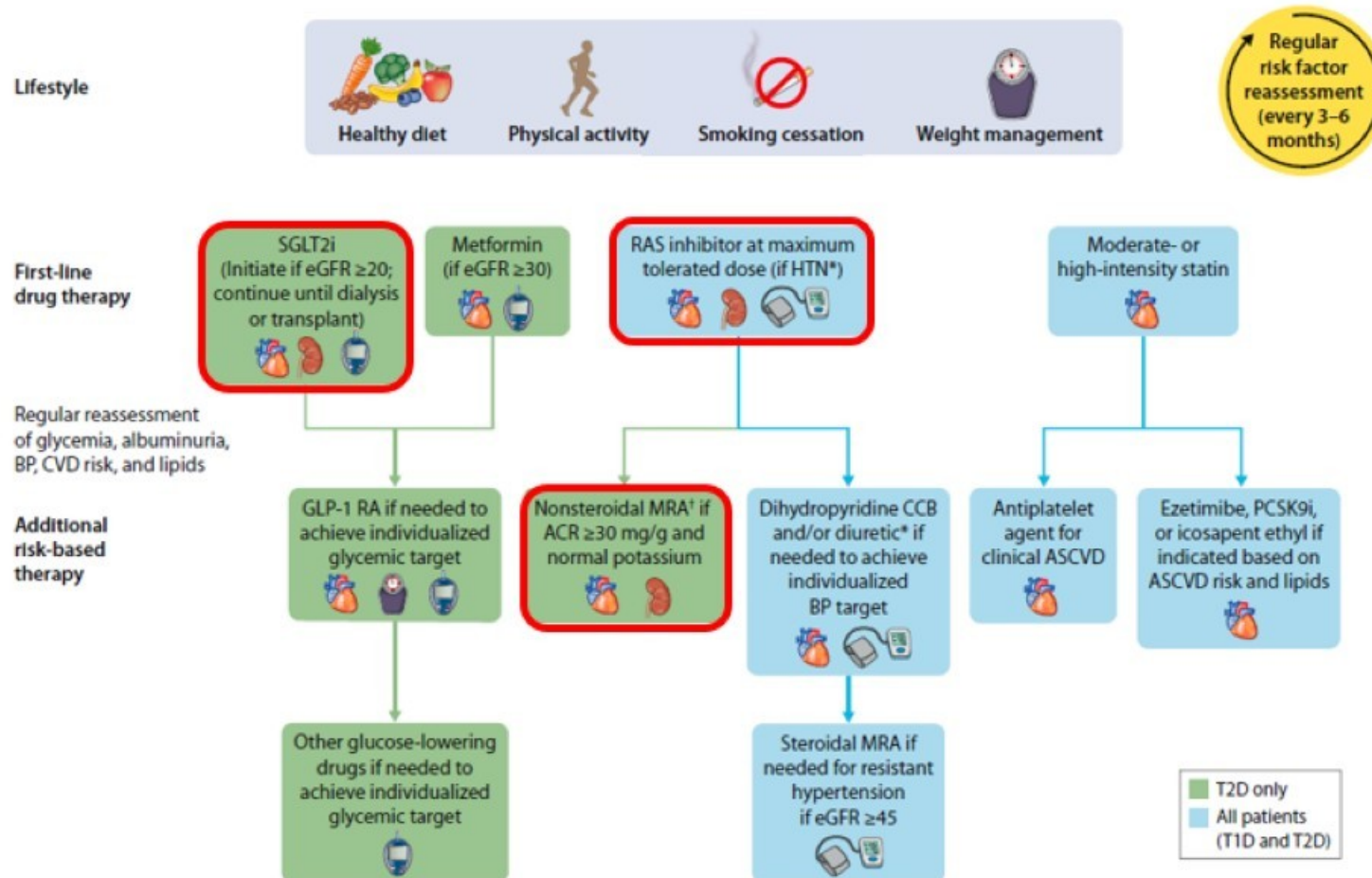
Heterogeneity across groups of primary kidney disease: $P = .67$

*Defined as a sustained decrease in eGFR ($\geq 50\%$) from randomization, a sustained low eGFR, end-stage kidney disease, or death from kidney failure in all presented trials. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Lancet. 2022;400:1788-1801.

Joint ADA-KDIGO Consensus Report

Individualized Management Recommendations

Holistic approach for improving outcomes in patients with diabetes and CKD



1. Unless contraindicated, start an ACEI or ARB for anyone with diabetes and hypertension and/or albuminuria
2. Start a SGLT2 inhibitor for anyone with diabetes with CKD, even if their HbA1c is at goal
3. Consider adding a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) if CKD is progressing in the face of controlled HbA1c and BP on maximally tolerated RASi and SGLT2i

The 3 pillars of therapy (RAS blockade + SGLT2 inhibition + nsMRA) are needed to maximally slow diabetic kidney disease and reduce HF risk

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

ΧΩΡΙΣ ΥΨΗΛΟ Κ/Α ΚΙΝΔΥΝΟ – ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΑΣΚΑΝ – ΧΝΝ – ΚΑ

ΧΩΡΙΣ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΔΟΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ / ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Στόχος: Επίτευξη και διατήρηση των στόχων (γλυκαιμίας και διαχείρισης βάρους)

Έναρξη αγωγής: Αλλαγή τρόπου ζωής (Δίαιτα, Άσκηση, Ρύθμιση βάρους) – Εκπαίδευση – Υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση + Μετφορμίνη

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Αν μετά ~3 μήνες με τις υγιεινοδιατροφικές οδηγίες δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη απώλεια βάρους

Εντατικοποίηση: Η επιλογή στην προσθήκη φαρμάκου καθορίζεται κυρίως από την αποτελεσματικότητα για βέλπστη ρύθμιση γλυκαιμίας και βάρους, τις ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. η αποφυγή υπογλυκαιμίας αποτελεί προτεραιότητα σε άτομα υψηλού κινδύνου και τις προτιμήσεις του ατόμου με διαβήτη

Εντατικοποίηση: Εξατομικευμένο – τεκμηριωμένο πρόγραμμα διαχείρισης βάρους και επιλογή αντιπεργλυκαιμικής αγωγής με υψηλή ή πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα στη ρύθμιση υπεργλυκαιμίας αλλά και του βάρους

Αποτελεσματικότητα αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων

Πολύ υψηλή
Σεμαγλουτιδη*

Συνδυασμός ανπιδιαβητικών δισκίων
Ινσουλίνη

Συνδυασμός GLP-1/ ινσουλίνης

Υψηλή

Ντουλαγλουτιδη**, Μετφορμίνη, Πιογλιταζόνη, Σουλφονουριές

Ενδιάμεση

Αναστολείς DPP-4, Αναστολείς SGLT2¹

Αποτελεσματικότητα αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων στη μείωση του σωματικού βάρους

Πολύ υψηλή
Σεμαγλουτιδη*

Υψηλή
Ντουλαγλουτιδη**, Λιραγλουτιδη

Μέση

Εξενατιδη, Λιξισενατιδη, Αναστολείς SGLT2¹

Ουδέτερη

Αναστολείς DPP-4, Μετφορμίνη

Στην επιλογή της θεραπείας σε κάθε επόμενο βήμα λαμβάνονται υπ' όψιν εκτός από την αποτελεσματικότητα, το κόστος και η ασφάλεια των αγωγών (απουσία υπογλυκαιμιών, ανεπιθύμητων ενεργειών)

Σε αποτυχία επίτευξης και διατήρησης των στόχων (ειδικά παχυσαρκία με αδυναμία διατήρησης γλυκαιμικών στόχων)

Εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταβολικής χειρουργικής

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής

- Έναρξη με 2ηλή αγωγή όταν η ρύθμιση απέχει μακράν του στόχου (π.χ. HbA1c 1,5-2% από την τιμή-στόχο).
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκτετασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη ≥300 mg/dL

* Στη δόση 1 mg (διατίθεται στη χώρα μας).

** Στη δόση 1,5 mg (διατίθεται στη χώρα μας). Η ντουλαγλουτιδη έδειξε καρδιαγγειακό όφελος σε άτομα με ΣΔ και παράγοντες κινδύνου.

¹ Η αποτελεσματικότητα των SGLT2 στη μείωση της γλυκόζης μειώνεται σε eGFR <45 και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας όταν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος.

² Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζιδη < Γλιμεπιριδη < Γλιβενκλαμίδη

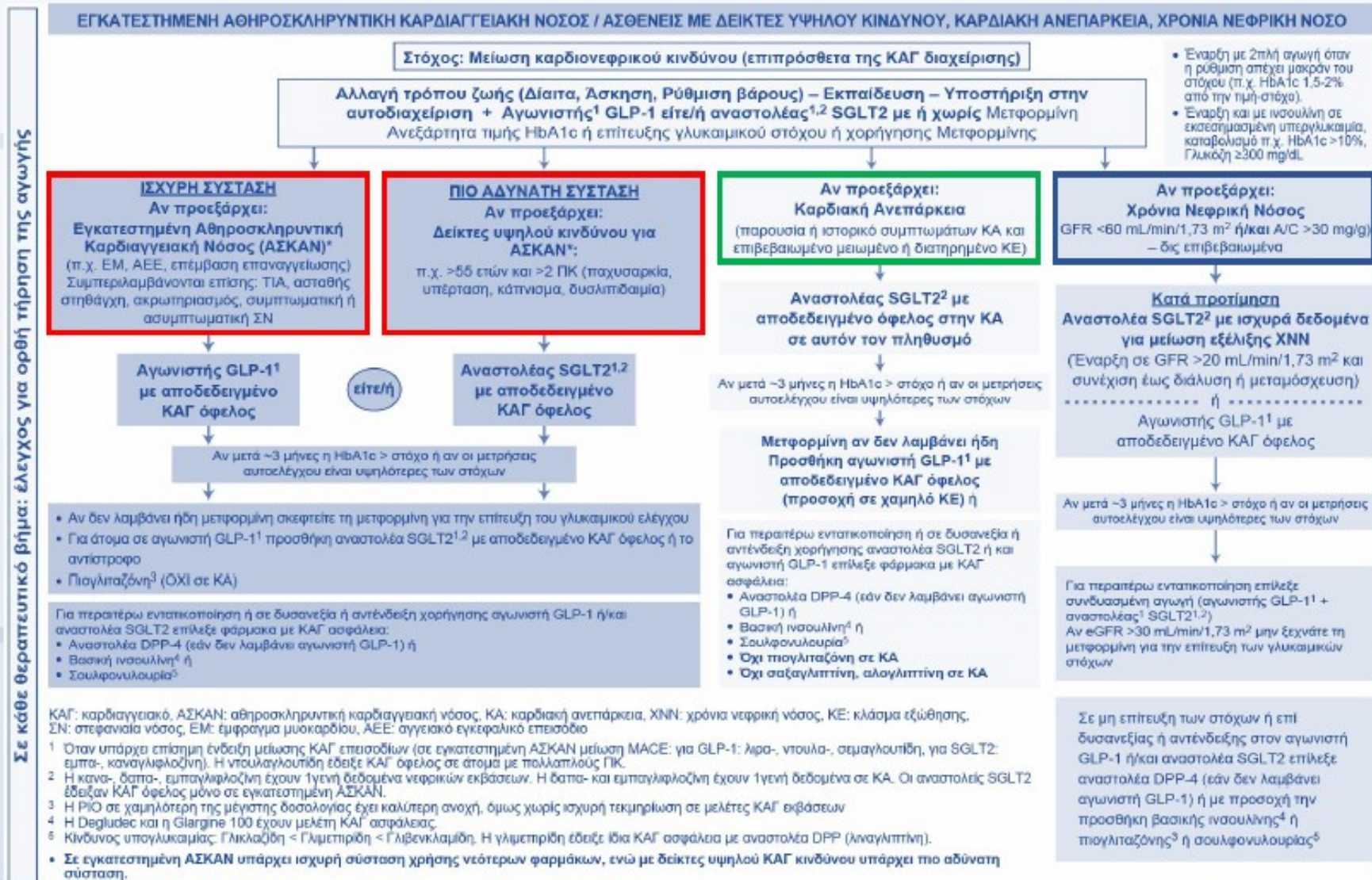
³ Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Degludec / Glargine U300 < Glargine U100 / Levemir < NPH

⁴ Σεμαγλουτιδη > Λιραγλουτιδη > Ντουλαγλουτιδη > Εξενατιδη > Λιξισενατιδη

⁵ NPH < Glargine 100 < Glargine 300 < Levemir < Degludec

ΠΙΟ: Πιογλιταζόνη

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 ΜΕ ΥΨΗΛΟ Κ/Α ΚΙΝΔΥΝΟ – ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΑΣΚΑΝ – ΧΝΝ – ΚΑ



Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η ρύθμιση απέχει μακρόν του στόχου (π.χ. HbA1c 1,5-2% από την τιμή-στόχο).
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκτετασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη ≥300 mg/dL

ΚΑΓ: καρδιαγγειακό, ΑΣΚΑΝ: αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΕΜ: εμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

¹ Όταν υπάρχει επίσημη ένδειξη μείωσης ΚΑΓ επεισοδίων (σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ μείωση MACE: για GLP-1: λιρα-, ντουλα-, σεμαγλουτιδίνη, για SGLT2: εμπτα-, κανάγλιφλοζίνη). Η ντουλαγλουτιδίνη έδειξε ΚΑΓ όφελος σε άτομα με πολλαπλούς ΠΚ.

² Η κανα-, δαπα-, εμπταγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα νεφρικών εκβάσεων. Η δαπα- και εμπταγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα σε ΚΑ. Οι αναστολέες SGLT2 έδειξαν ΚΑΓ όφελος μόνο σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ.

³ Η ΡΙΟ σε χαμηλότερη της μέγιστης δόσολογίας έχει καλύτερη ανοχή, όμως χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση σε μελέτες ΚΑΓ εκβάσεων

⁴ Η Degludec και η Gargine 100 έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφάλειας

⁵ Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεπριδία < Γλιβεγκλαμίδα. Η γλιμεπριδία έδειξε ίδια ΚΑΓ ασφάλεια με αναστολέα DPP (λινagliπτίνη).

• Σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ υπάρχει ισχυρή σύσταση χρήσης νεότερων φαρμάκων, ενώ με δείκτες υψηλού ΚΑΓ κινδύνου υπάρχει πιο αδύνατη σύσταση.

Περιστατικό

- Άνδρας 65 ετών
- Ιστορικό ΣΔτ2 από την ηλικία των 50 ετών και **στεφανιαίας νόσου**
- Αγωγή με **μετφορμίνη 2 g/d**
- BMI 32 Kg/m², κρεατινίνη 1,1 mg/dl, eGFR 71,4 ml/min/1,73 m²
- Σάκχαρο νηστείας >130 mg/dl, μεταγευματικά > 180 mg/dl, **HbA1c 6,5%**
- Αρτηριακή υπέρταση, αγωγή με ιρβεσαρτάνη+αμλοδιπίνη+ HCT
- Δυσλιπιδαιμία, ροσουβαστατίνη 20 mg X1, **LDL 52 mg/dl**

ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ / ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Στόχος: Μείωση καρδιονεφρικού κινδύνου (επιπρόσθετα της ΚΑΓ διαχείρισης)

Αλλαγή τρόπου ζωής (Δίαιτα, Άσκηση, Ρύθμιση βάρους) - Εκπαίδευση - Υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση +
Αγωνιστής¹ GLP-1 είτε/ή αναστολέας^{12*} SGLT2 με ή χωρίς Μετφορμίνη
 Ανεξάρτητα τιμής HbA1c ή επίτευξης γλυκαιμικού στόχου ή χορήγησης Μετφορμίνης

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: Έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής

Αν προεξάρχει:
 Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος (ΑΣΚΑΝ) (π.χ. ΕΜ, ΑΕΕ, επαναγγείωση)
 Συμπεριλαμβάνονται επίσης: ΤΙΑ, ασταθή στηθάγχη, ακρωτηριασμός, συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΣΝ

Αν προεξάρχει:
 Δείκτες υψηλού κινδύνου για ΑΣΚΑΝ: π.χ. >55 ετών και ≥ 2 ΠΚ (παχυσαρκία, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, λευκωματινουρία)

Αν προεξάρχει:
 Καρδιακή Ανεπάρκεια (παρουσία ή ιστορικό συμπτωμάτων ΚΑ και επιβεβαιωμένο μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕ)

Αν προεξάρχει:
 Χρόνια Νεφρική Νόσος
GFR < 60 ml/min/1.73m² ή/και A/C >30 mg/g) ↓ δις επιβεβαιωμένα

με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

είτε/ή

με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

Αναστολέας SGLT2² με αποδεδειγμένο όφελος στην ΚΑ σε αυτό τον πληθυσμό

Κατά προτίμηση Αναστολέα SGLT2² με ισχυρά δε-δομένα για μείωση εξέλιξης ΧΝΝ

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

(Έναρξη σε GFR >20 ml/min και συν-νέχιση έως διάλυση ή μεταμόσχευση)

- Για άτομα σε αγωνιστή GLP-1¹ προσθήκη αναστολέα SGLT2^{12*} με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος ή το αντίστροφο
- Πιογλιταζόνη³ (ΟΧΙ σε ΚΑ)

Προσθήκη αγωνιστή GLP-1¹ με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος ή

..... ή
Ανιστολής GLP-1¹ ή
 Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή αντένδειξη χορήγησης αγωνιστή GLP-1 ή/και αναστολέα SGLT2 επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
- Αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 - Βασική ινσουλίνη⁴ ή
 - Σουλφονουλουρία⁵

- Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή αντένδειξη χορήγησης αναστολέα SGLT2 ή και αγωνιστή GLP-1 επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
- Αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 - Βασική ινσουλίνη⁴ ή
 - Σουλφονουλουρία⁵
 - **Όχι πιογλιταζόνη σε ΚΑ**

Για περαιτέρω εντατικοποίηση επέλεξε συνδυασμένη αγωγή (αγωνιστής GLP-1¹ + αναστολέας¹ SGLT2^{12*})

Σε μη επίτευξη των στόχων ή επί δυσανεξίας ή αντένδειξης στον αγωνιστή GLP-1 ή/και αναστολέα SGLT2 επέλεξε αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει GLP-1) ή με προσοχή την προσθήκη βασικής ινσουλίνης⁴ ή πιογλιταζόνης³ ή σουλφονουλουρίας⁵

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η ρύθμιση απέχει μακριά του στόχου (πχ. HbA1c 1.5-2% από την τιμή-στόχο)
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκκροσημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό πχ HbA1c >10%, Γλυκόζη ≥300mg/dl

ΚΑΓ: καρδιαγγειακό, ΑΣΚΑΝ: αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΕ: κλάσμα εξώθη-σης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΕΜ: έμφραγμα μυο-καρδίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

¹. Όταν υπάρχει επίσημη ένδειξη μείωσης ΚΑΓ επεισοδίων. (σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ μείωση MACE:για GLP-1: λιρα-, ντουλα, σεμα-, γλουτιδίη, για SGLT2: εμπα-, καναγλιφλοζίνη). Η ντουλαγλουτιδίη έδειξε ΚΑΓ όφελος σε άτομα με πολλαπλούς ΠΚ.
². Η κανα- δαπα- εμπαγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα νεφρικών εκβάσεων. Η δαπα- και εμπαγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα σε ΚΑ.
 Οι αναστολείς SGLT2 έδειξαν ΚΑΓ όφελος μόνο σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ
³. Η ΡΙΟ σε χαμηλότερη της μέγιστης δοσολογίας έχει καλύτερη ανοχή, όμως χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση σε μελέτες ΚΑΓ εκβάσεων
⁴. Η Degludec και η Glargine 100 έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφάλειας
⁵. Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεριπιδίη < Γλιβενκλαμίδη. Η γλιμεπιδίη έδειξε ίδια ΚΑΓ ασφάλεια με αναστολέα DPP (λιναγλιπτίνη)-.

Θεραπευτικές επιλογές

- Μετφορμίνη + GLP-1 αγωνιστή
- Μετφορμίνη + SGLT-2 i

Περιστατικό #5

- Άνδρας 69 ετών
- Ιστορικό ΣΔτ2 από την ηλικία των 48 ετών και **καρδιακή ανεπάρκεια**
- Αγωγή με **μετφορμίνη 1 g/d + Σιταγλιπτίνη 100 mg X1**
- **BMI 27 Kg/m²**, κρεατινίνη 1,2 mg/dl, eGFR 63,8ml/min/1,73 m²,
Πρωτεϊνουρία (800 mg/24h)
- Σάκχαρο νηστείας >130 mg/dl, μεταγευματικά > 180 mg/dl, **HbA1c 6,4%**
- Δυσλιπιδαιμία, ατορβαστατίνη 20 mg X1, **LDL 54 mg/dl**

ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ / ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Στόχος: Μείωση καρδιονεφρικού κινδύνου (επιπρόσθετα της ΚΑΓ διαχείρισης)

Αλλαγή τρόπου ζωής (Δίαιτα, Άσκηση, Ρύθμιση βάρους) - Εκπαίδευση - Υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση
 +
Αγωνιστής¹ GLP-1 είτε/ή αναστολέας^{12*} SGLT2 με ή χωρίς Μετφορμίνη
 Ανεξάρτητα τιμής HbA1c ή επίτευξης γλυκαιμικού στόχου ή χορήγησης Μετφορμίνης

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: Έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής

Αν προεξάρχει:
Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος (ΑΣΚΑΝ) (π.χ. ΕΜ, ΑΕΕ, επαναγγείωση)
 Συμπεριλαμβάνονται επίσης: ΤΙΑ, ασταθή στηθάγχη, ακρωτηριασμός, συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΣΝ

Αν προεξάρχει:
Δείκτες υψηλού κινδύνου για ΑΣΚΑΝ:
 π.χ. >55 ετών και ≥ 2 ΠΚ (παχυσαρκία, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, λευκωματινουρία)

Αν προεξάρχει:
Καρδιακή Ανεπάρκεια
 (παρουσία ή ιστορικό συμπτωμάτων ΚΑ και επιβεβαιωμένο μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕ)

Αν προεξάρχει:
Χρόνια Νεφρική Νόσος
GFR < 60 ml/min/1.73m² ή/και A/C >30 mg/g) ↓ δις επιβεβαιωμένα

με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

Αναστολέας SGLT2² με αποδεδειγμένο όφελος στην ΚΑ σε αυτό τον πληθυσμό

Κατά προτίμηση Αναστολέα SGLT2² με ισχυρά δε-δομένα για μείωση εξέλιξης ΧΝΝ

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Ανιστολέας GLP-1¹ ή
 Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

• Για άτομα σε αγωνιστή GLP-1¹ προσθήκη αναστολέα SGLT2^{12*} με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος ή το αντίστροφο
 • Πιογλιταζόνη³ (ΟΧΙ σε ΚΑ)

Προσθήκη αγωνιστή GLP-1¹ με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος ή
 Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή αντένδειξη χορήγησης αναστολέα SGLT2 ή και αγωνιστή GLP-1 επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
 • Αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 • Βασική ινσουλίνη⁴ ή
 • Σουλφονουλουρία⁵
 • Όχι πιογλιταζόνη σε ΚΑ

Για περαιτέρω εντατικοποίηση επέλεξε συνδυασμένη αγωγή (αγωνιστής GLP-1¹ + αναστολέας¹ SGLT2^{12*})

Σε μη επίτευξη των στόχων ή επί δυσανεξίας ή αντένδειξης στον αγωνιστή GLP-1 ή/και αναστολέα SGLT2 επέλεξε αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει GLP-1) ή με προσοχή την προσθήκη βασικής ινσουλίνης⁴ ή πιογλιταζόνης³ ή σουλφονουλουρίας⁵

Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή αντένδειξη χορήγησης αγωνιστή GLP-1 ή/και αναστολέα SGLT2 επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
 • Αναστολέα DPP-4 (εάν δε λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 • Βασική ινσουλίνη⁴ ή
 • Σουλφονουλουρία⁵

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η ρύθμιση απέχει μακριά του στόχου (πχ. HbA1c 1.5-2% από την τιμή-στόχο)
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκκροσημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό πχ HbA1c >10%, Γλυκόζη ≥300mg/dl

ΚΑΓ: καρδιαγγειακό, ΑΣΚΑΝ: αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΕ: κλάσμα εξώθη-σης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

¹. Όταν υπάρχει επίσημη ένδειξη μείωσης ΚΑΓ επεισοδίων. (σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ μείωση MACE:για GLP-1: λιρα-, ντουλα, σεμα-γλουτίδη, για SGLT2: εμπα-, καναγλιφλοζίνη). Η ντουλαγλουτίδη έδειξε ΚΑΓ όφελος σε άτομα με πολλαπλούς ΠΚ.
². Η κανα-δαπα-εμπαγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα νεφρικών εκβάσεων. Η δαπα-και εμπαγλιφλοζίνη έχουν 1γενή δεδομένα σε ΚΑ.
 Οι αναστολείς SGLT2 έδειξαν ΚΑΓ όφελος μόνο σε εγκατεστημένη ΑΣΚΑΝ
³. Η ΡΙΟ σε χαμηλότερη της μέγιστης δόσολογίας έχει καλύτερη ανοχή, όμως χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση σε μελέτες ΚΑΓ εκβάσεων
⁴. Η Degludec και η Glargine 100 έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφάλειας
⁵. Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεριπίδη < Γλιβενκλαμίδη. Η γλιμεπιρίδη έδειξε ίδια ΚΑΓ ασφάλεια με αναστολέα DPP (λιναγλιπτίνη)-.

Θεραπευτικές επιλογές

- ~~Μετφορμίνη + GLP-1 αγωνιστή~~
- Μετφορμίνη + SGLT-2 i

Background

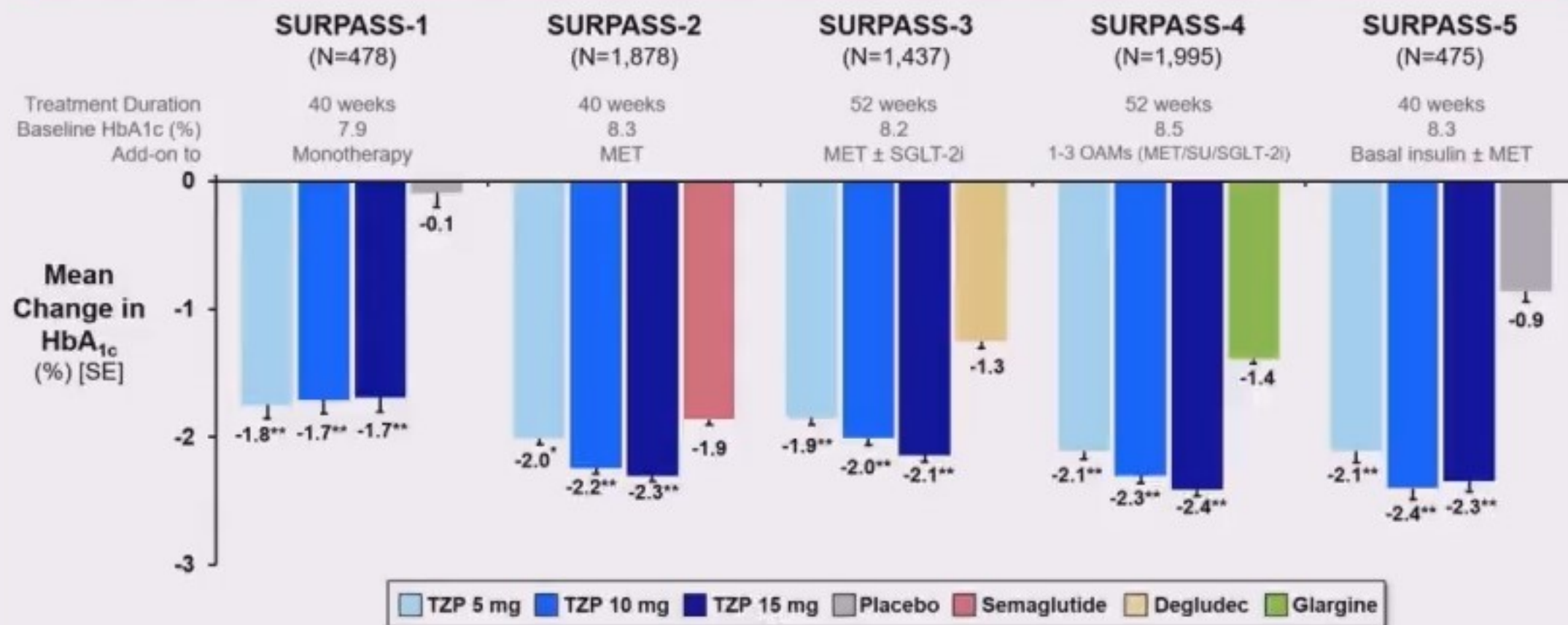
Novel GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide

Juan Pablo Frías, MD

Medical Director and Principal Investigator
Velocity Clinical Research
Los Angeles, CA



Tirzepatide at all Doses Significantly Reduced HbA_{1c} versus Placebo or Active Comparators

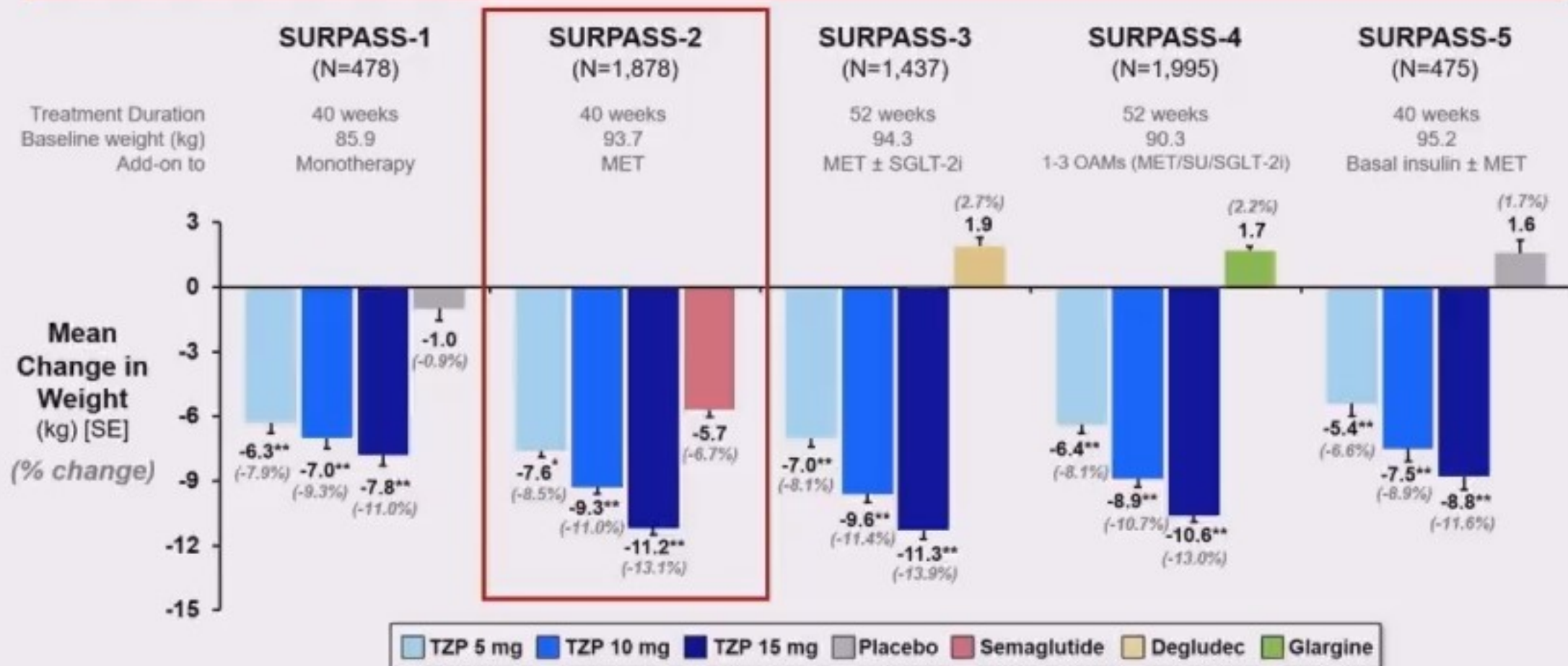


Treatment-regimen estimand. Superiority vs placebo or active comparator: *p < 0.05; **p < 0.001

1. Rosenstock J et al. *Lancet*. 2021;398:143-155. 2. Frias JP et al. *N Engl J Med*. 2021;385:503-515. 3. Ludvik B et al. *Lancet*. 2021;398:583-598.

4. Del Prato S et al. *Lancet*. 2021;398:1811-1824. 5. Dahl D et al. *JAMA*. 2022;327:534-545.

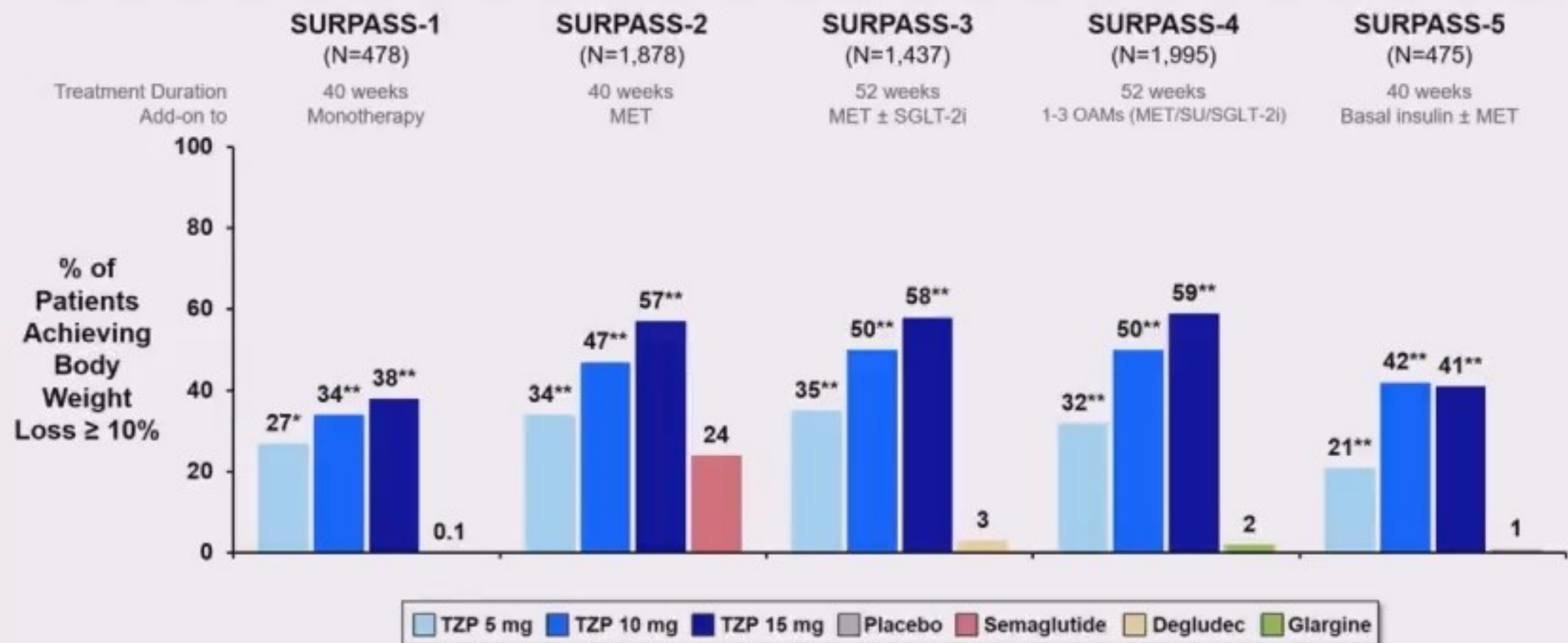
Tirzepatide at all Doses Significantly Reduced Body Weight versus Placebo or Active Comparators



Treatment-regimen estimand. Superiority vs placebo or active comparator: *p < 0.05; **p < 0.001

- Rosenstock J et al. *Lancet*. 2021;398:143-155.
- Frias JP et al. *N Engl J Med*. 2021;385:503-515.
- Ludvik B et al. *Lancet*. 2021;398:583-598.
- Del Prato S et al. *Lancet*. 2021;398:1811-1824.
- Dahl D et al. *JAMA*. 2022;327:534-545.

Weight Loss $\geq 10\%$ was Achieved by up to 59% of Tirzepatide-treated Patients

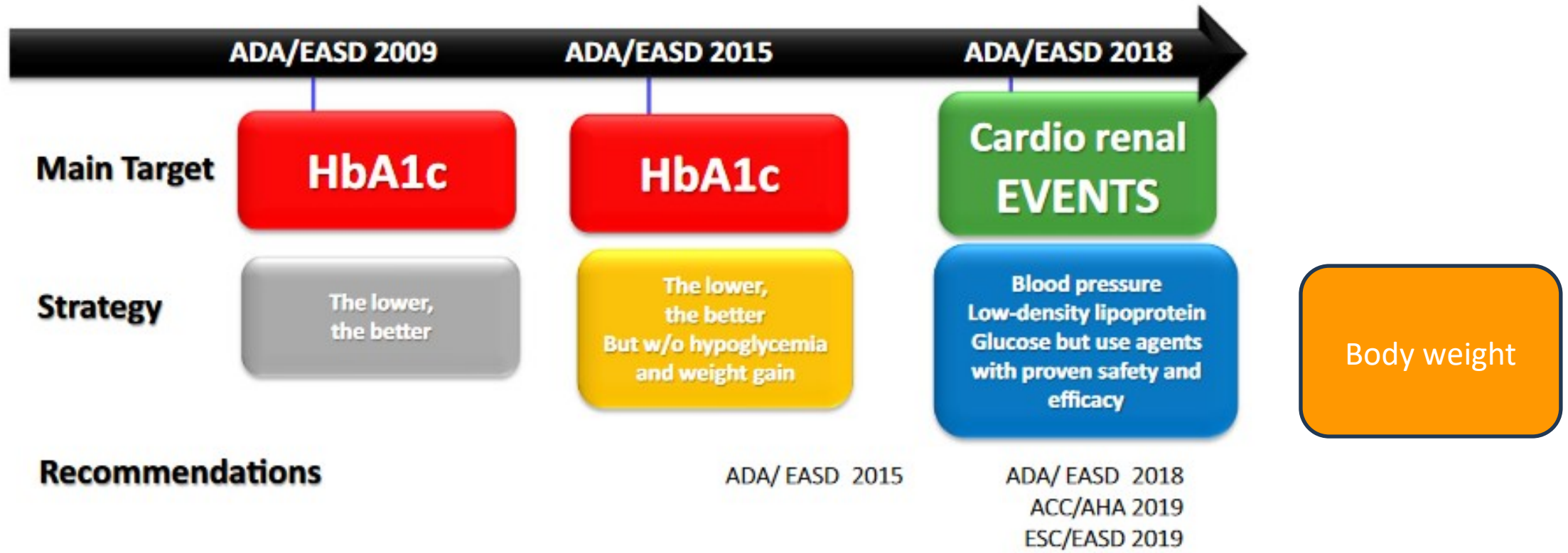


Treatment-regimen estimated. Superiority vs placebo or active comparator: *p < 0.05; **p < 0.001

1. Rosenstock J et al. *Lancet*. 2021;398:143-155. 2. Frias JP et al. *N Engl J Med*. 2021;385:503-515. 3. Ludvik B et al. *Lancet*. 2021;398:583-598.

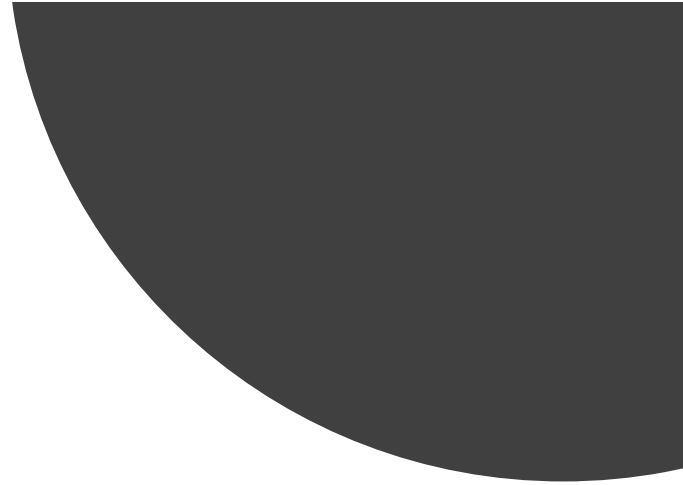
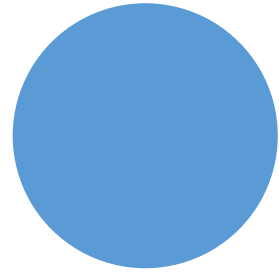
4. Del Prato S et al. *Lancet*. 2021;398:1811-1824. 5. Dahl D et al. *JAMA*. 2022;327:534-545.

Evolution of Type 2 Diabetes Management from a Gluco-centric Approach to Cardio-Renal Risk Reduction: The New Paradigm of Care



Συμπεράσματα

- Συχνότητα ΣΔ 12%, προδιαβήτη 12%
- Ο προδιαβήτης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη σε ΣΔΤ2 και για καρδιοαγγειακή νόσο
- Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας για την πρόληψη των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών
- Πολυπαραγοντική προσέγγιση για την πρόληψη των μακροαγγειοπαθητιών επιπλοκών, επιλογή σε παράγοντες με τεκμηριωμένο καρδιοαγγειακό όφελος σε ασθενείς με ASCVD ή σε ασθενείς πολύ αυξημένου κινδύνου
- Νεότερα αντιδιαβητικά:
- SGLT2-i: τεκμηριωμένο όφελος σε ασθενείς με ΧΝΝ και καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και σε ασθενείς με ASCVD
- GLP-1, διπλοί GLP-1/GIP αγωνιστές: τεκμηριωμένο όφελος σε ασθενείς με ASCVD, οι διπλοί αγωνιστές μείωση σωματικού βάρους



Ευχαριστώ για την
προσοχή σας

