
6 – 7 Οκτωβρίου 2017, 1^η Διημερίδα για το Σακχαρώδη Διαβήτη

Αλγόριθμος αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη. Τι νεότερο;

Ελένη Μπεκιάρη, MD PhD MSc
Λέκτορας ΑΠΘ

Σύγκρουση συμφερόντων

- Έχω συμμετάσχει σε κλινικές δοκιμές ή έχω λάβει υποστήριξη από τις AstraZeneca, GSK, Novo Nordisk και Sanofi.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

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

Μονο-θεραπεία

Αποτελεσματικότητα*
Κίνδυνος υπογλυκαιμίας
Βάρος
Ανεπιθύμητες ενέργειες
Κόστος



Διπλή θεραπεία†

Αποτελεσματικότητα*
Κίνδυνος υπογλυκαιμίας
Βάρος
Ανεπιθύμητες ενέργειες
Κόστος



Τριπλή θεραπεία



Θεραπεία με συνδυασμό ενέσιμων*

Μετφορμίνη

υψηλή
χαμηλός
ουδέτερη/απώλεια
ΓΕΣ / γαλακτική οξέωση
χαμηλό

Αν ο στόχος της HbA_{1c} δεν επιτευχθεί μετά από ~3 μήνες μονοθεραπείας, προχωρήστε σε 2πλό συνδυασμό (η σειρά δεν υποδηλοί καμία προτίμηση □ η επιλογή εξαρτάται από μία σειρά παραμέτρων που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο):

Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +
Σουλφο-νυλουρία	Γλιταζόνη	DPP-4 αναστολέας	SGLT2 αναστολέας	GLP-1 αγωνιστής	Ινσουλίνη (βασική)
υψηλή μέτριος αύξηση υπογλυκαιμία χαμηλό	υψηλή χαμηλός αύξηση οίδημα, KA, # χαμηλό	ενδιάμεση χαμηλός ουδέτερος σπάνια υψηλό	ενδιάμεση χαμηλός απώλεια ο/γ, αφυδάτ. υψηλό	υψηλή χαμηλός απώλεια ΓΕΣ υψηλό	υψηλότερη υψηλός αύξηση υπογλυκαιμία κυμαίνεται

Αν ο στόχος της HbA_{1c} δεν επιτευχθεί μετά από ~3 μήνες διπλής θεραπείας, προχωρήστε σε 3πλό συνδυασμό (η σειρά δεν υποδηλοί καμία προτίμηση □ η επιλογή εξαρτάται από μία σειρά παραμέτρων που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο):

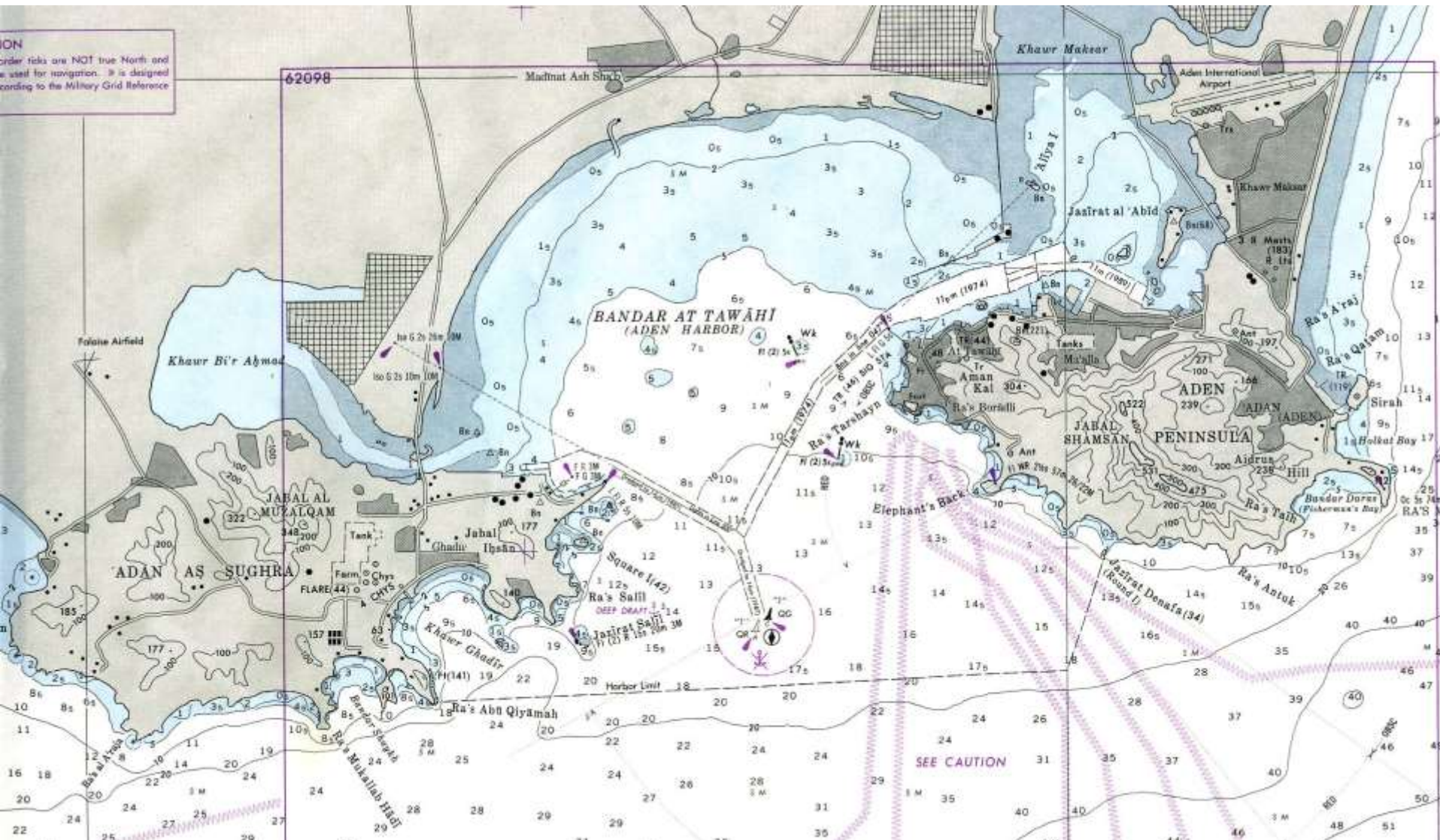
Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +
Σουλφο-νυλουρία	Γλιταζόνη	DPP-4 αναστολέας	SGLT-2 αναστολέας	GLP-1 αγωνιστής	Ινσουλίνη (βασική)
+ TZD	+ SU	+ SU	+ SU	+ SU	+ TZD
ή DPP-4-i	ή DPP-4-i	ή TZD	ή TZD	ή TZD	ή DPP-4-i
ή SGLT2-i	ή SGLT2-i	ή SGLT2-i	ή DPP-4-i	ή Ινσουλίνη §	ή SGLT2-i
ή GLP-1-RA	ή GLP-1-RA	ή Ινσουλίνη §	ή Ινσουλίνη §		ή GLP-1-RA
ή Ινσουλίνη §	ή Ινσουλίνη §				

Αν ο στόχος της HbA_{1c} δεν επιτευχθεί μετά από ~3 μήνες τριπλής θεραπείας, και ο ασθενής είναι σε αγωγή με (1) συνδυασμό per os αντιδιαβητικών, προχωρήστε σε ενέσιμα, (2) GLP-1 RA, προσθέστε βασική ινσουλίνη, ή (3) καλά τιτλοποιημένη βασική ινσουλίνη, προσθέστε GLP-1-RA ή γευματική ινσουλίνη. Σε ανθεκτικά περιστατικά σκεφτείτε την προσθήκη TZD ή SGLT2-αναστολέα.

Μετφορμίνη +

Βασική ινσουλίνη + Γευματική ινσουλίνη ή **GLP-1-RA**

Ναυτικός χάρτης



“Χρειαζόμαστε μια “διακριτική” ιατρική”

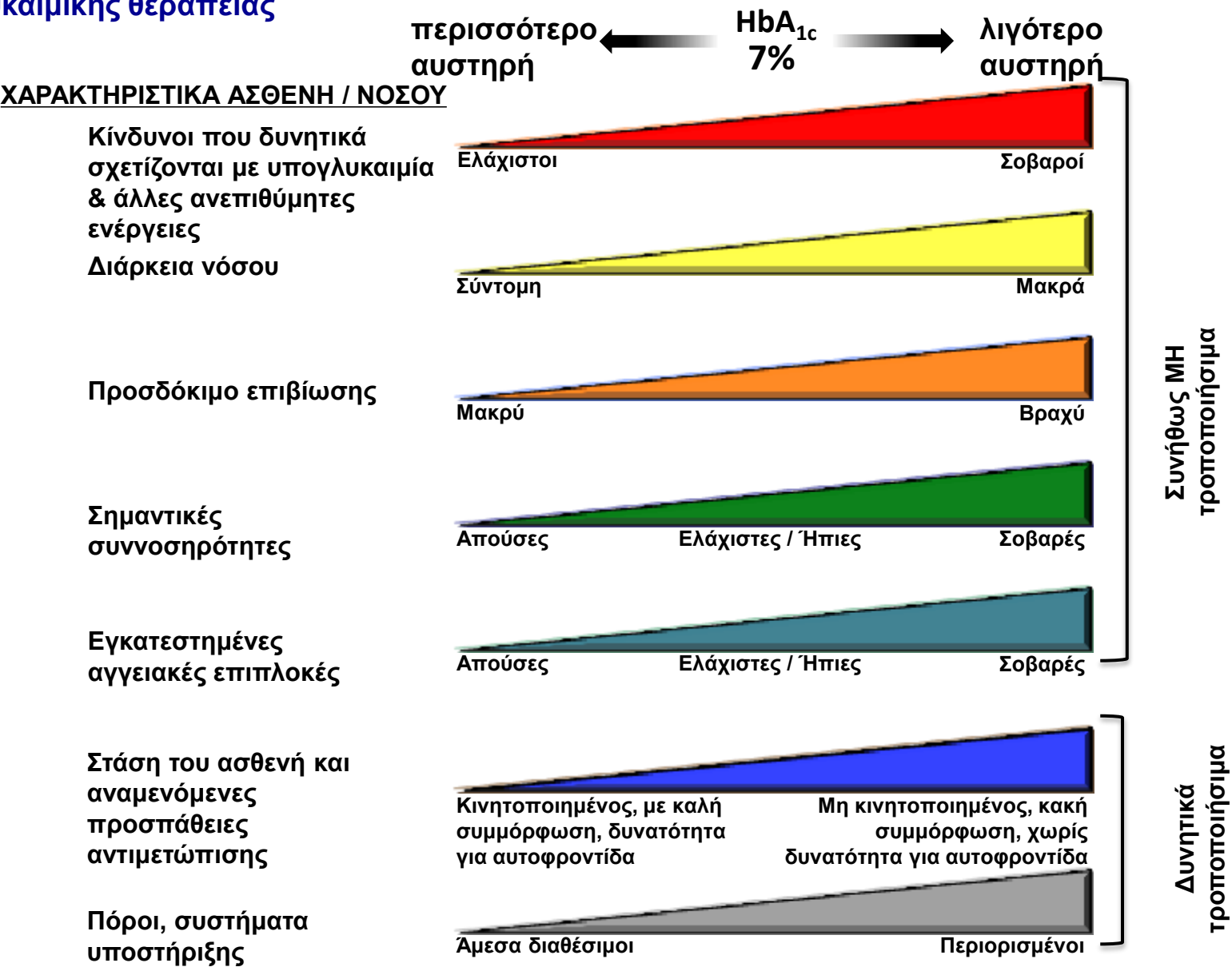


Το θεραπευτικό φορτίο για πολλούς ασθενείς με σύνθετα, χρόνια νοσήματα ελαττώνει την ικανότητά τους για συνεργασία στη θεραπεία τους.

1. Προσδιορισμός του θεραπευτικού φορτίου
2. Ενθάρρυνση της συνεργασίας στην κλινική πράξη.
3. Αναγνώριση της σημασίας της συννοσηρότητας.
4. Προτεραιότητες από τη σκοπιά του ασθενή.

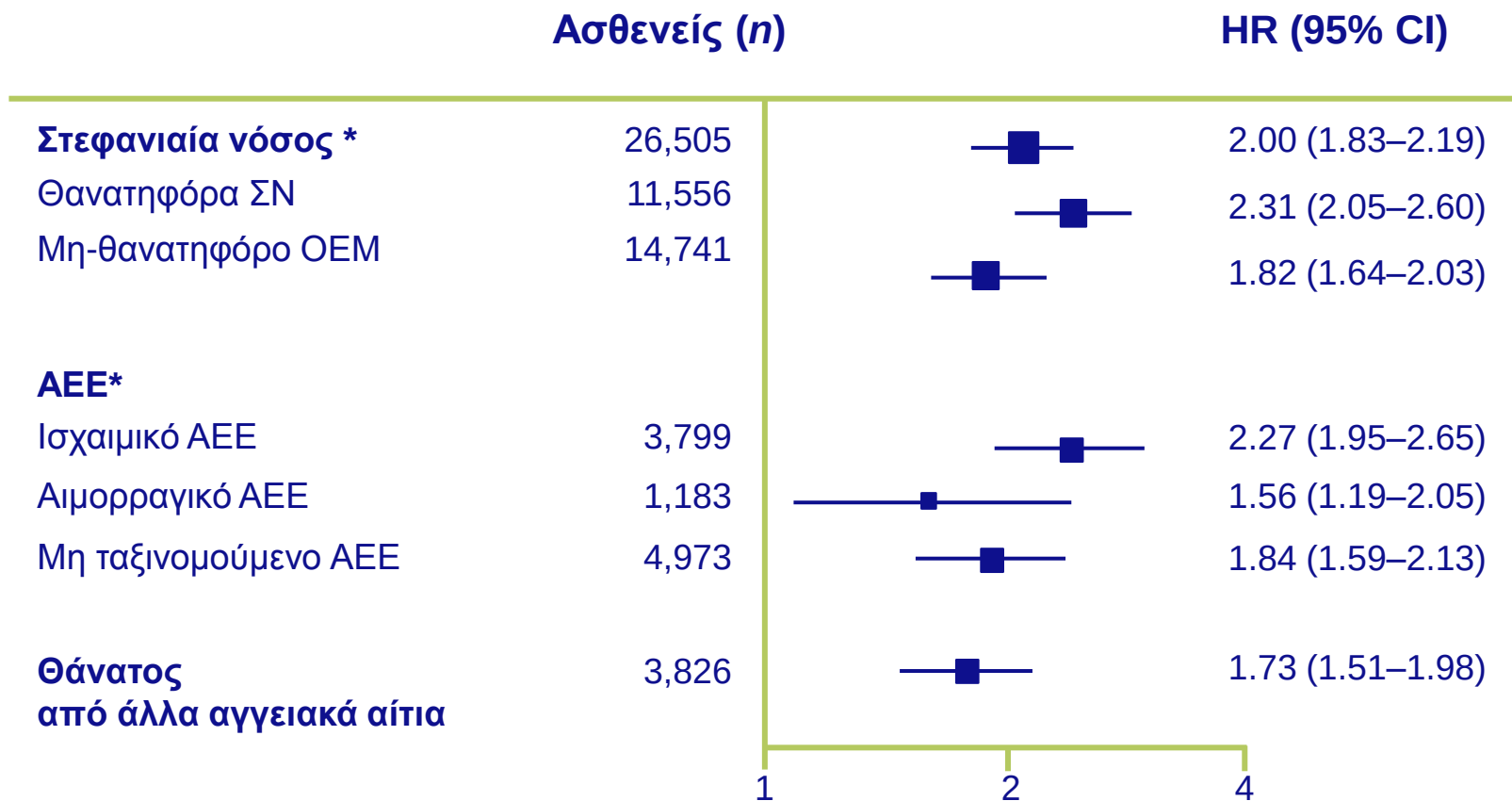
Σχήμα 1. Εξατομίκευση γλυκαιμικών στόχων
Τροποποίηση της εντατικοποίησης της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας

Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας



Τι άλλαξε τα τελευταία δυο χρόνια;
Τι νεότερο;

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων



Hazard ratios για αγγειακές εκβάσεις (ΣΔ vs Μη ΣΔ)

Οδηγία FDA για μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας πριν την έγκριση νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων

Guidance for Industry **Diabetes Mellitus — Evaluating** **Cardiovascular Risk in New** **Antidiabetic Therapies to** **Treat Type 2 Diabetes**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

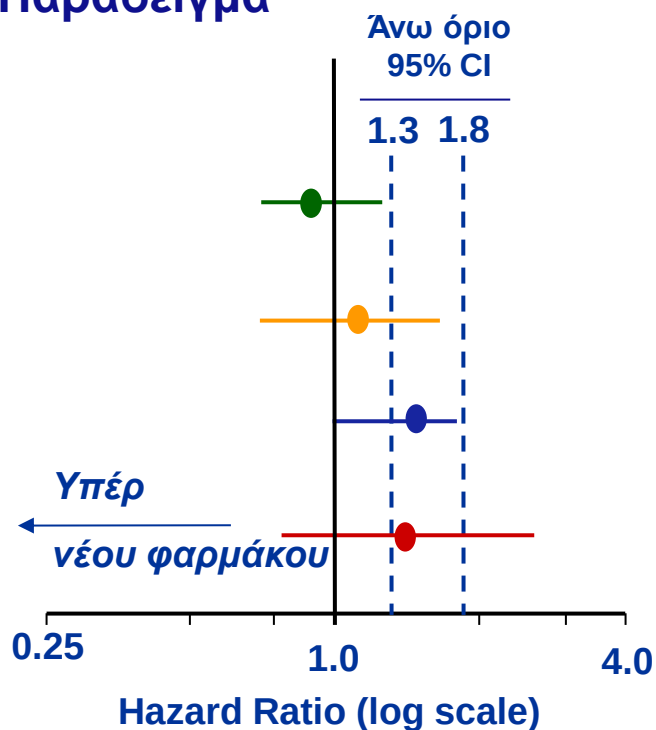
December 2008
Clinical/Medical

**Συστάσεις σχετικά με το πώς να
δείξει κανείς ότι μία νέα
αντιδιαβητική θεραπεία ΔΕΝ
σχετίζεται με ΜΗ αποδεκτή αύξηση
του καρδιαγγειακού κινδύνου**

Οδηγία FDA για καρδιαγγειακή ασφάλεια αντιδιαβητικών φαρμάκων

Άνω όριο του 95% CI του Risk Ratio	Συμπέρασμα / Απαιτούμενες δράσεις
<1.3	Δεν απαιτούνται μετεγκριτικές μελέτες
1.3 ως <1.8	Για διαλεύκανση ΚΑ κινδύνου απαιτούνται μετεγκριτικές μελέτες
≥1.8	Στοιχεία ΔΕΝ επαρκούν για την έγκριση

Παράδειγμα



HR (95% CI)	Άνω όριο 95% CI	Συμπέρασμα/Αποτέλεσμα
0.80 (0.69 ως 1.23)	<1.3	ΔΕΝ απαιτούνται μετεγκριτικές μελέτες
1.10 (0.68 ως 1.57)	1.3 ως <1.8	Για τη διαλεύκανση ΚΑ κινδύνου απαιτούνται μετεγκριτικές μελέτες
1.50 (0.99 ως 1.75)	1.3 ως <1.8 FDA-specific	Η σημειακή εκτίμηση 1.5 ΔΕΝ είναι ικανοποιητική
1.4 (0.76 ως 2.57)	≥1.8	ΔΕΝ επαρκεί για έγκριση φαρμάκου

Προ-εγκριτικός ουδός: 80% αυξημένος κίνδυνος
Μετεγκριτικός ουδός: 30% αυξημένος κίνδυνος

Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων (DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT-2i)

Μελέτη	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	CAROLINA	CARMELINA	NCT01703208
DPP-4i	saxagliptin	alogliptin	sitagliptin	linagliptin	linagliptin	omarigliptin
Σύγκριση	placebo	placebo	placebo	sulfonylurea	placebo	placebo
n	16,500	5,400	14,000	6,000	8,300	4,200
Αποτελέσματα	2013	2013	2015	2017	2017	ΔΙΑΚΟΠΗΚΕ

Trial	LEADER	ELIXA	SUSTAIN 6	EXSCEL	REWIND	HARMONY Outcomes	ITCA 650
GLP1-RA	liraglutide	lixisenatide	semaglutide	exenatide LR	dulaglutide	albiglutide	exenatide ITCA 650
Σύγκριση	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo
n	16,500	14,000	6,000	5,400	8,300	9,400	4,000
Αποτελέσματα	2016	2015	2016	2017	2019	2019	2018

Trial	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	NCT01986881
SGLT-2i	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
Σύγκριση	placebo	placebo	placebo	placebo
n	7300	4,300	22,200	3,900
Αποτελέσματα	2015	2017	2019	2020



Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR) – TIMI 53

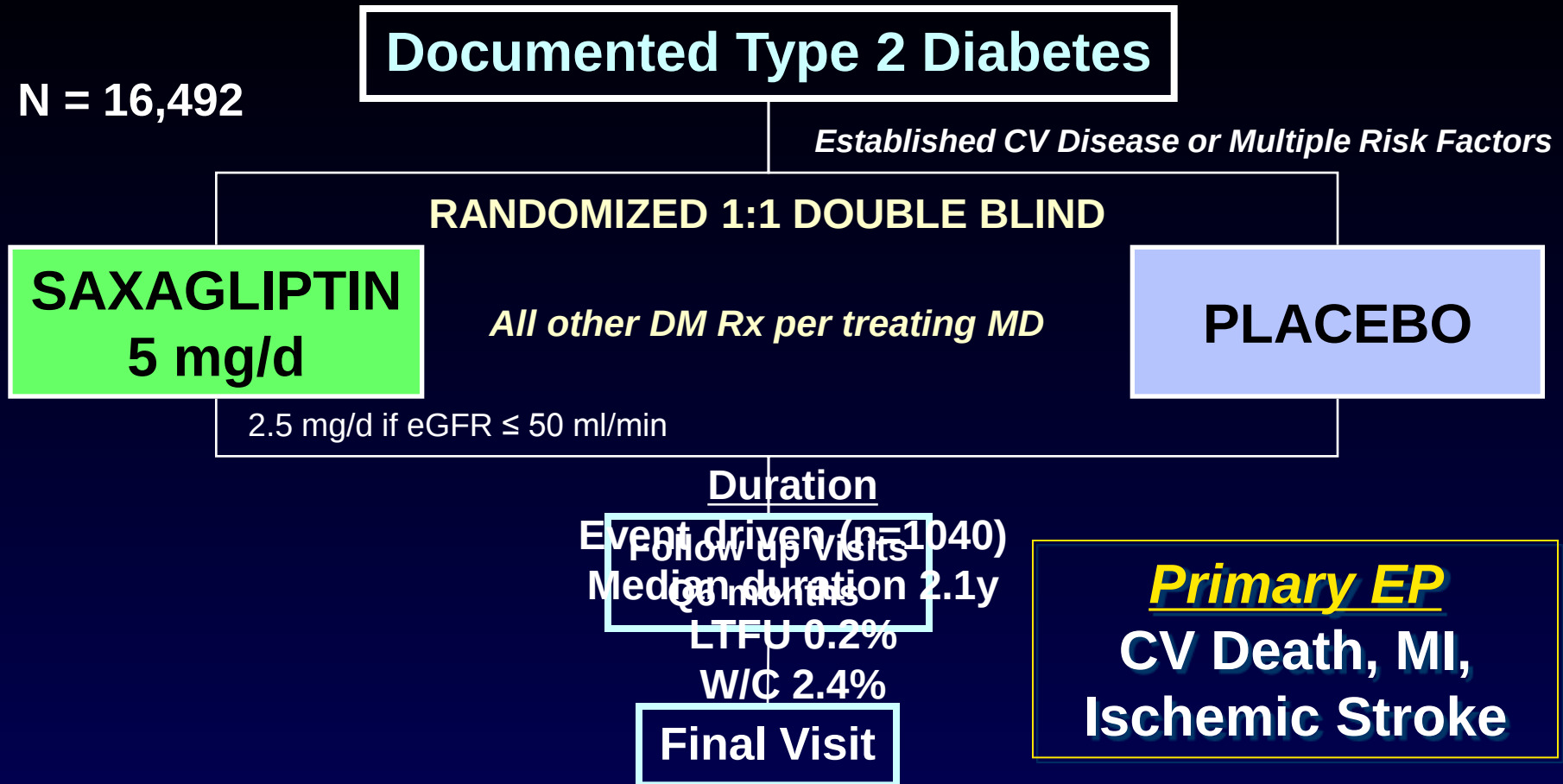
Deepak L. Bhatt, MD, MPH
On behalf of the SAVOR-TIMI 53
Steering Committee and Investigators

European Society of Cardiology,
Amsterdam - September 2, 2013

NCT01107886; Funded by AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb

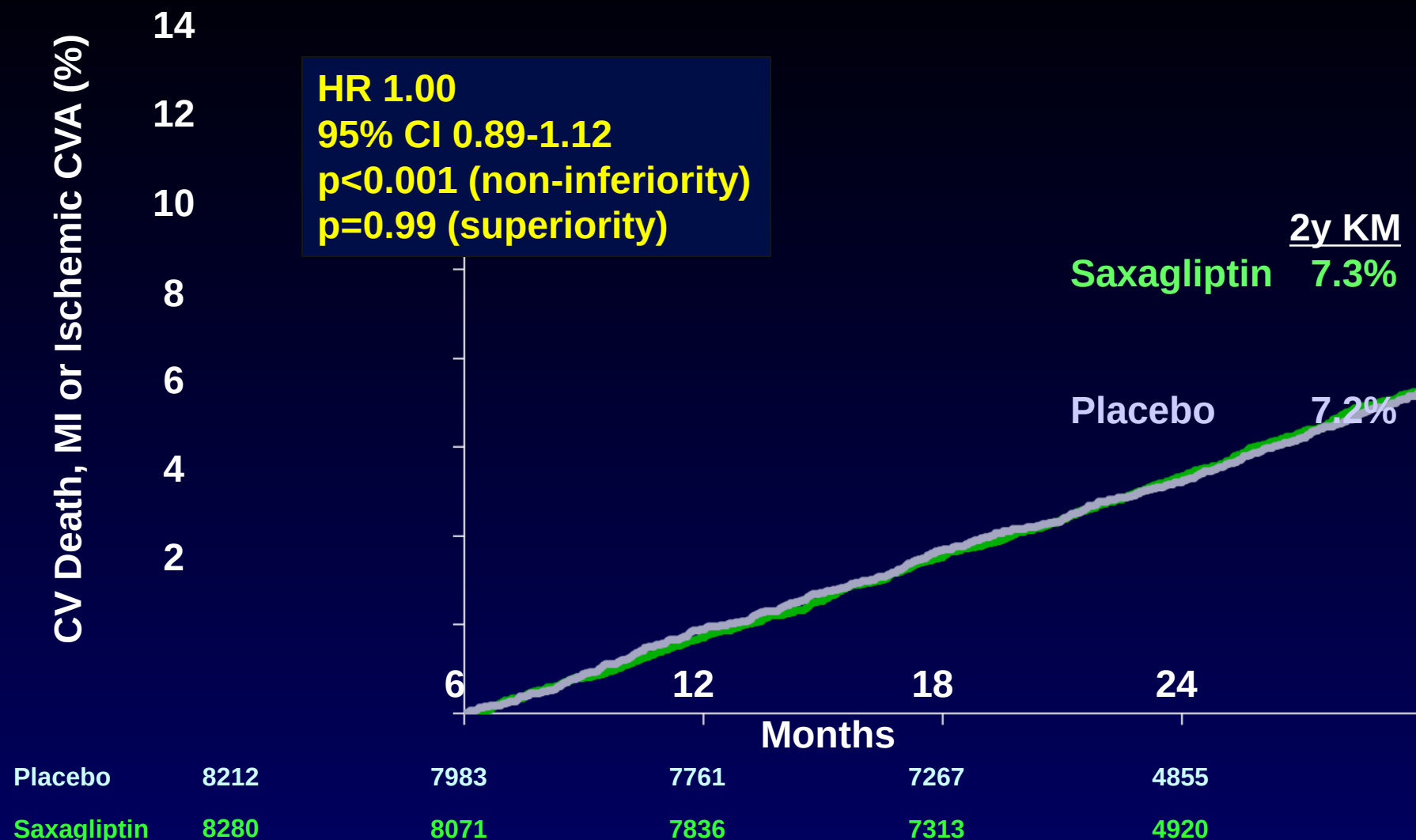


Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with DM - TIMI 53



Major Secondary EP: CV death, MI, ischemic stroke, or hosp. for heart failure, unstable angina, or coronary revascularization

Primary Endpoint



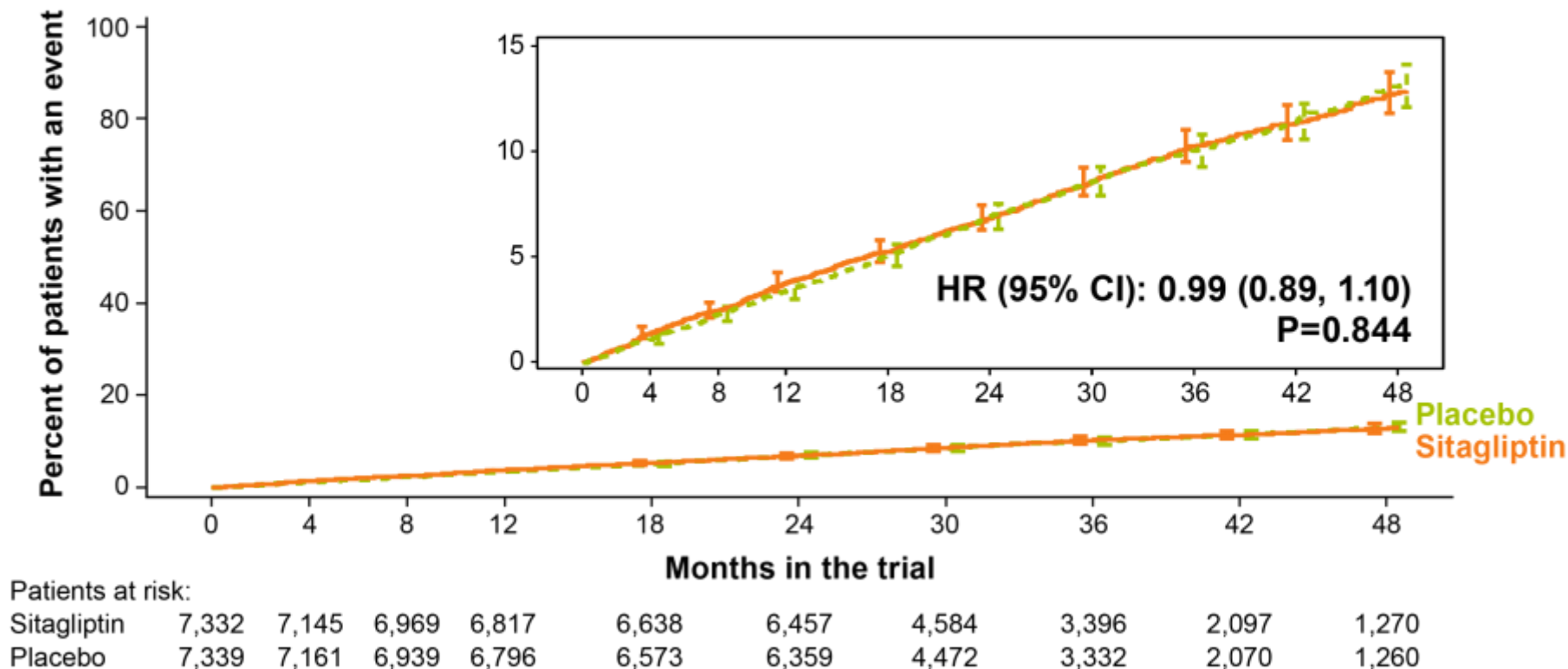


Primary Results

8th June 2015

Secondary Composite Cardiovascular Outcome*

ITT Analysis for Superiority



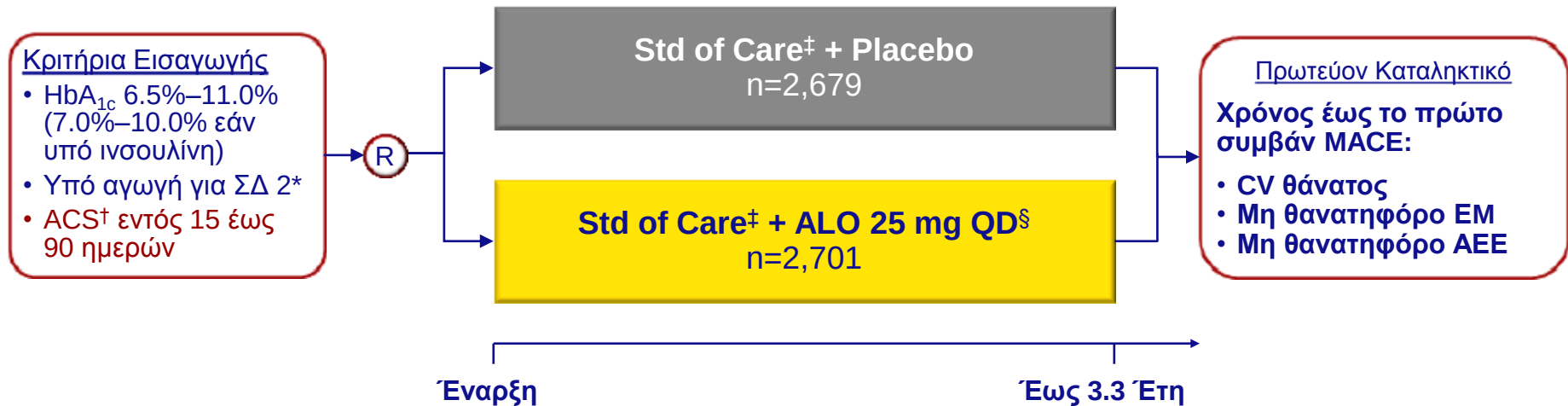
* CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke

Green JB et al. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

EXAMINE

Σχεδιασμός Μελέτης

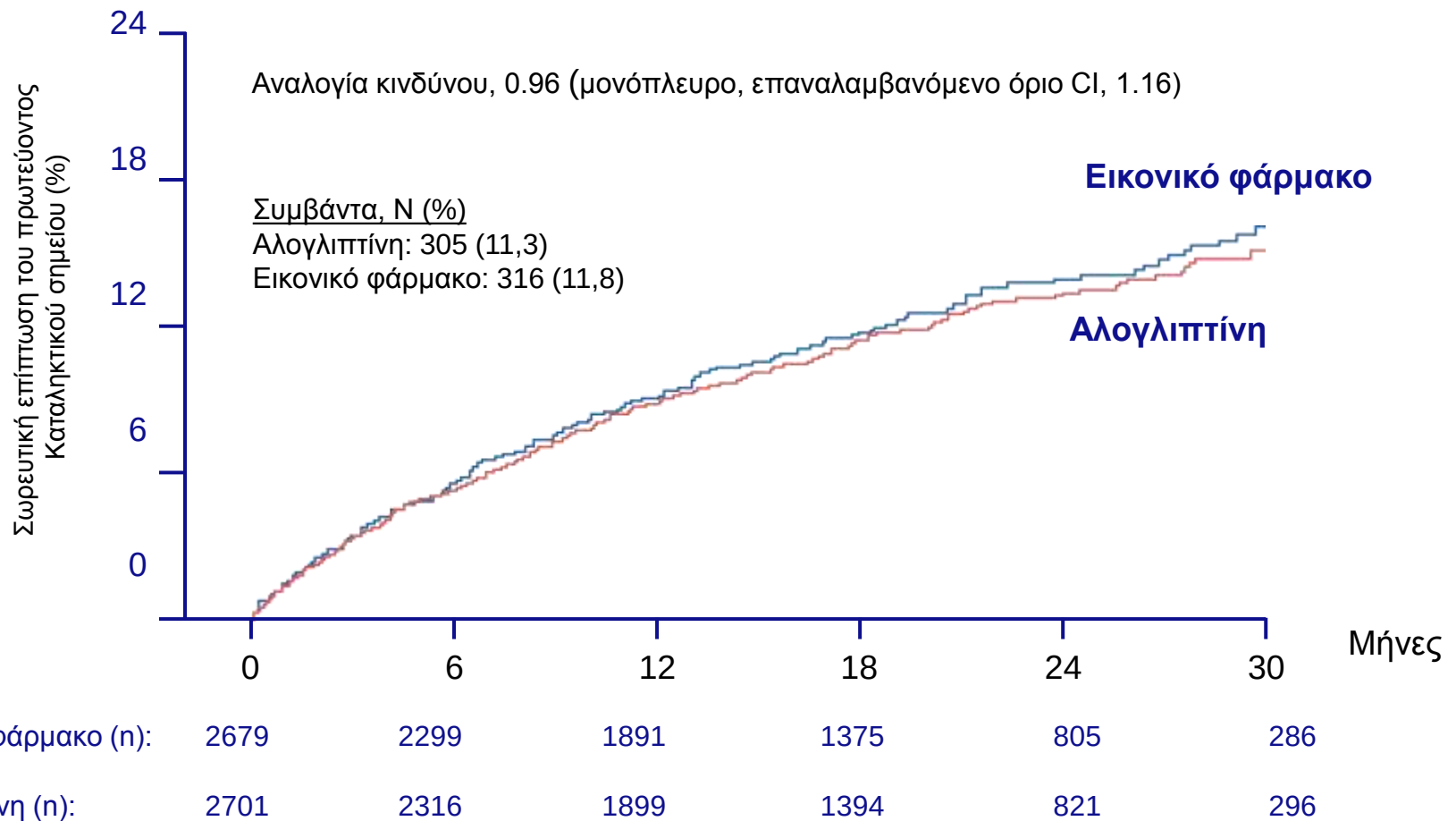
Διεθνής, τυχαιοποιημένη, προοπτική, διπλά τυφλή μελέτη Φάσης 3 (N=5,380)



*Other than DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists; †MI or unstable angina requiring hospitalization; ‡For T2DM based on clinical consensus guidelines specific for each geographical region; §Dosage adjustment based on renal function: 25 mg QD for eGFR >60 mL/min, 12.5 mg QD for eGFR 30–60 mL/min, and 6.25 mg QD for eGFR <30 mL/min; ACS=acute coronary syndrome; ALO=αλογλιπτίνη; CV=cardiovascular; CVOT=CV outcomes trial; DPP=dipeptidyl peptidase; eGFR=estimated glomerular filtration rate; EXAMINE=EXamination of cArDiovascular outcoMes with αλογλιπτίνη vs standard of carE in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome; GLP=glucagon-like peptide- HbA_{1c}=glycosylated hemoglobin; MACE=major adverse cardiac events; MI=myocardial infarction; QD=once daily; R=randomization; Std=standard; T2DM=type 2 diabetes mellitus

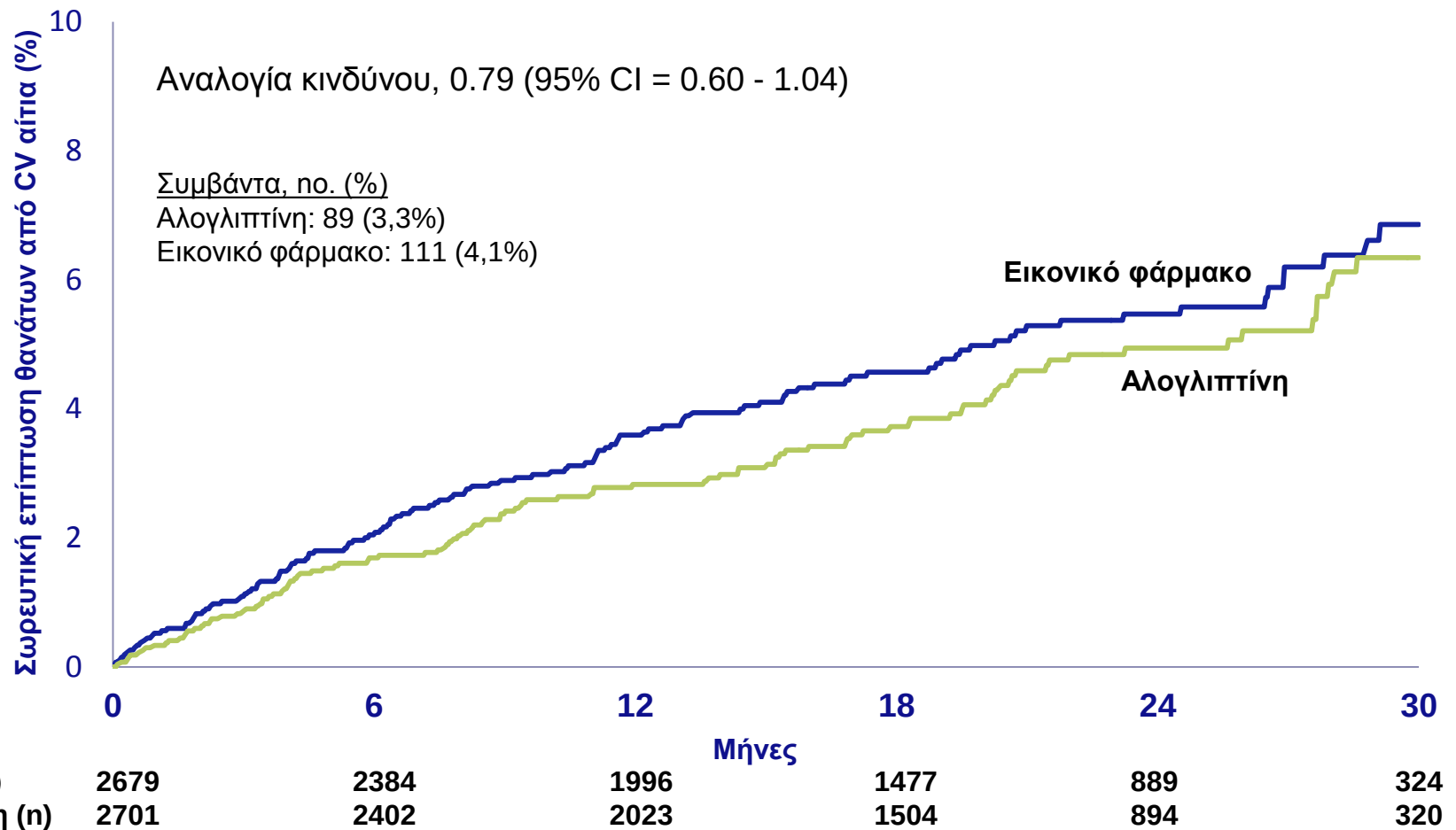
Πρωτεύον καταληκτικό

ΚΑ θάνατος, μη-θανατηφόρο ΕΜ ή ΑΕΕ

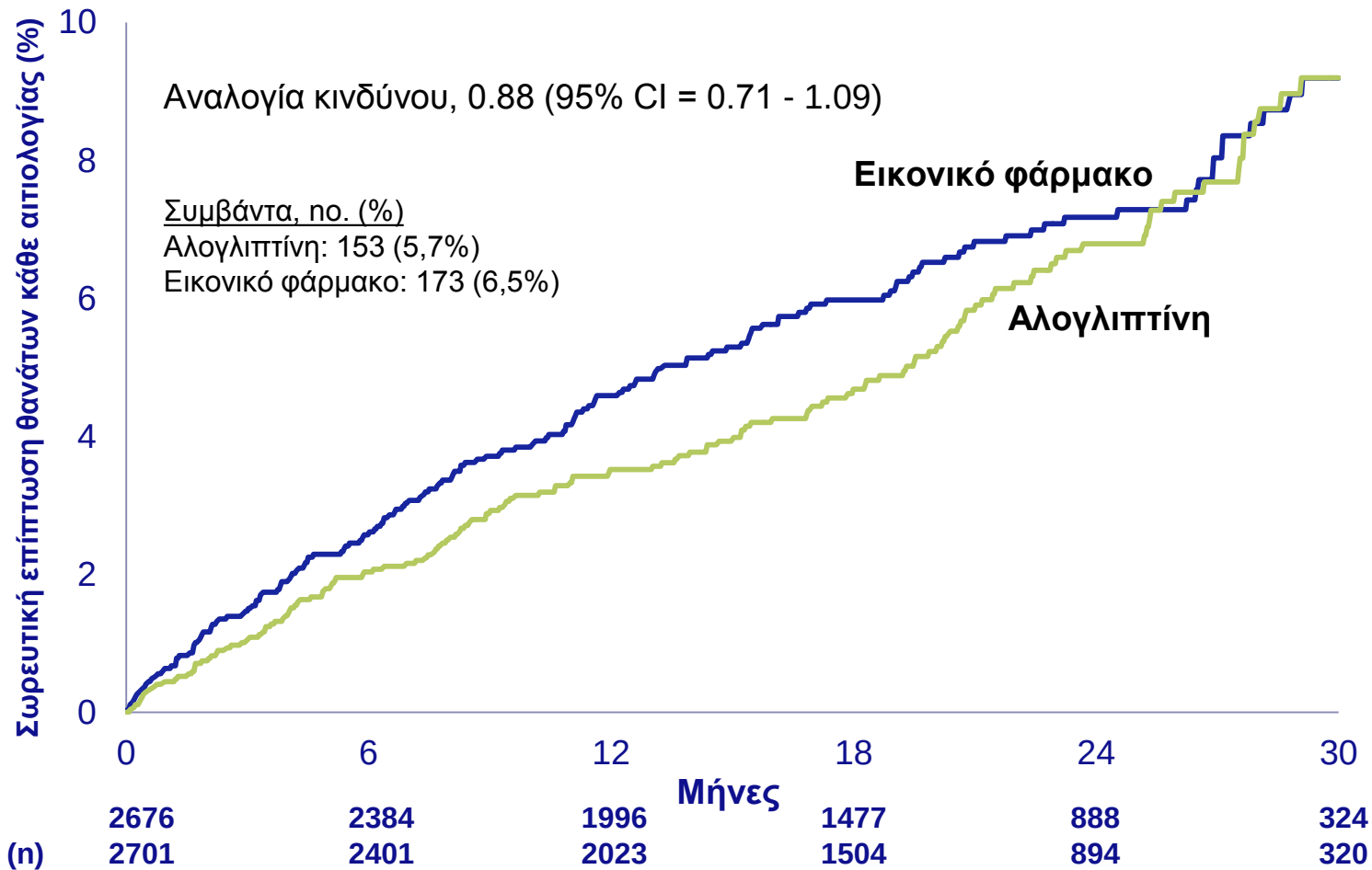


*MACE=μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα τα οποία ορίζονται ως θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, μη μοιραίο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη μοιραίο εγκεφαλικό επεισόδιο

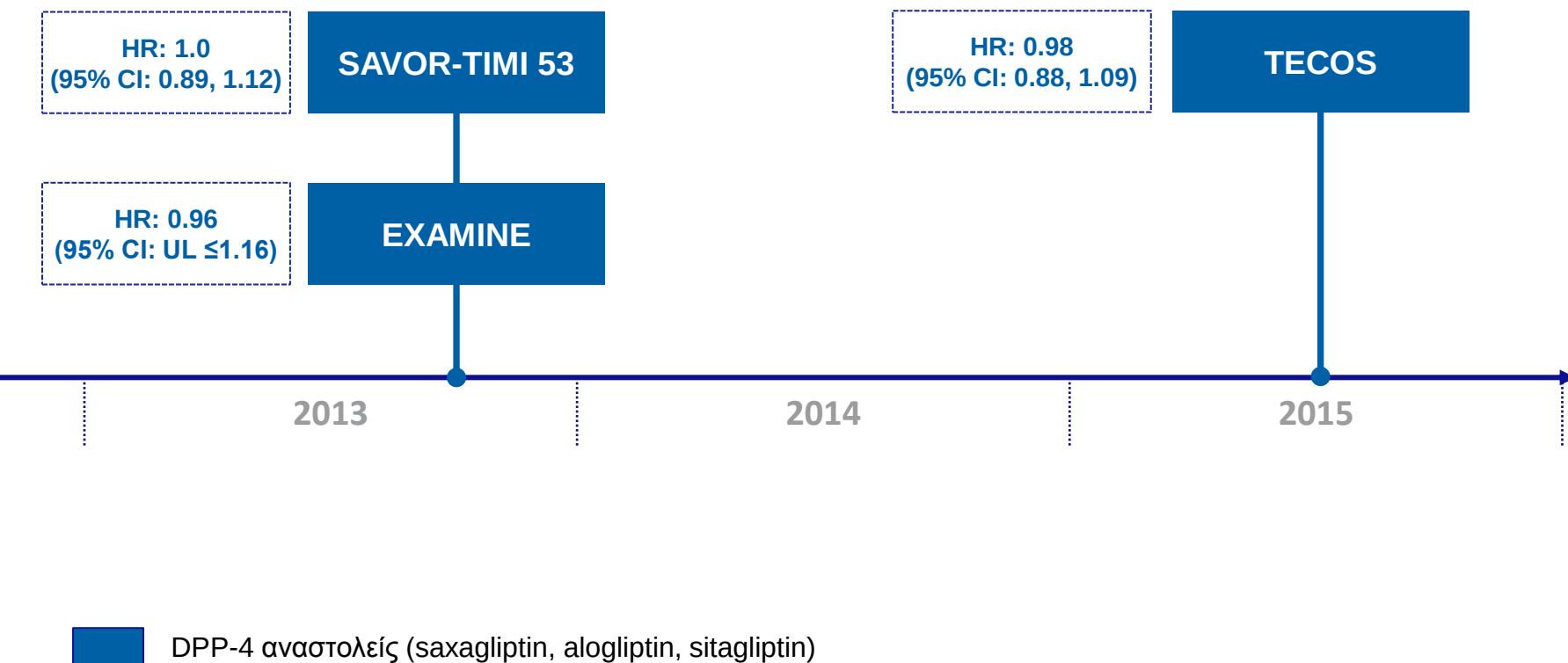
Καρδιαγγειακός θάνατος



Ολική θνησιμότητα

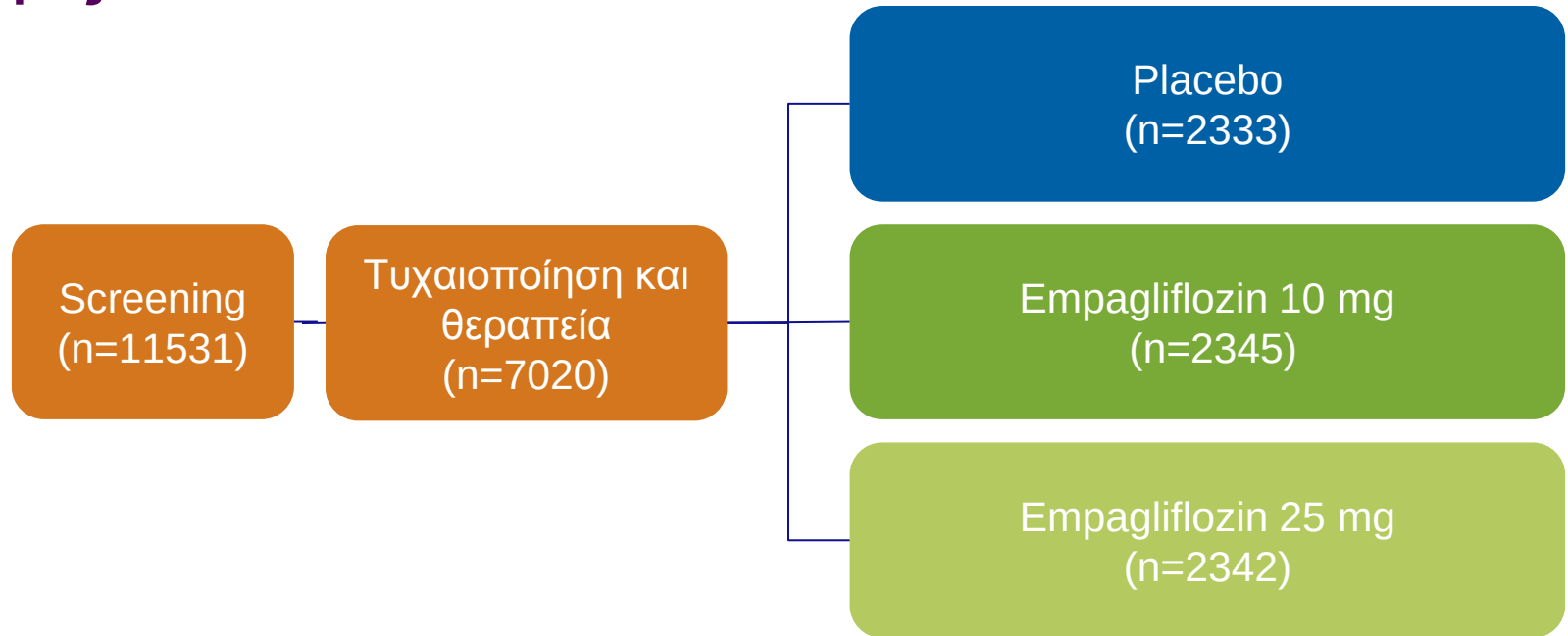


DPP-4i είχαν ουδέτερη επίδραση στο πρωτεΐον ΚΑ καταληκτικό



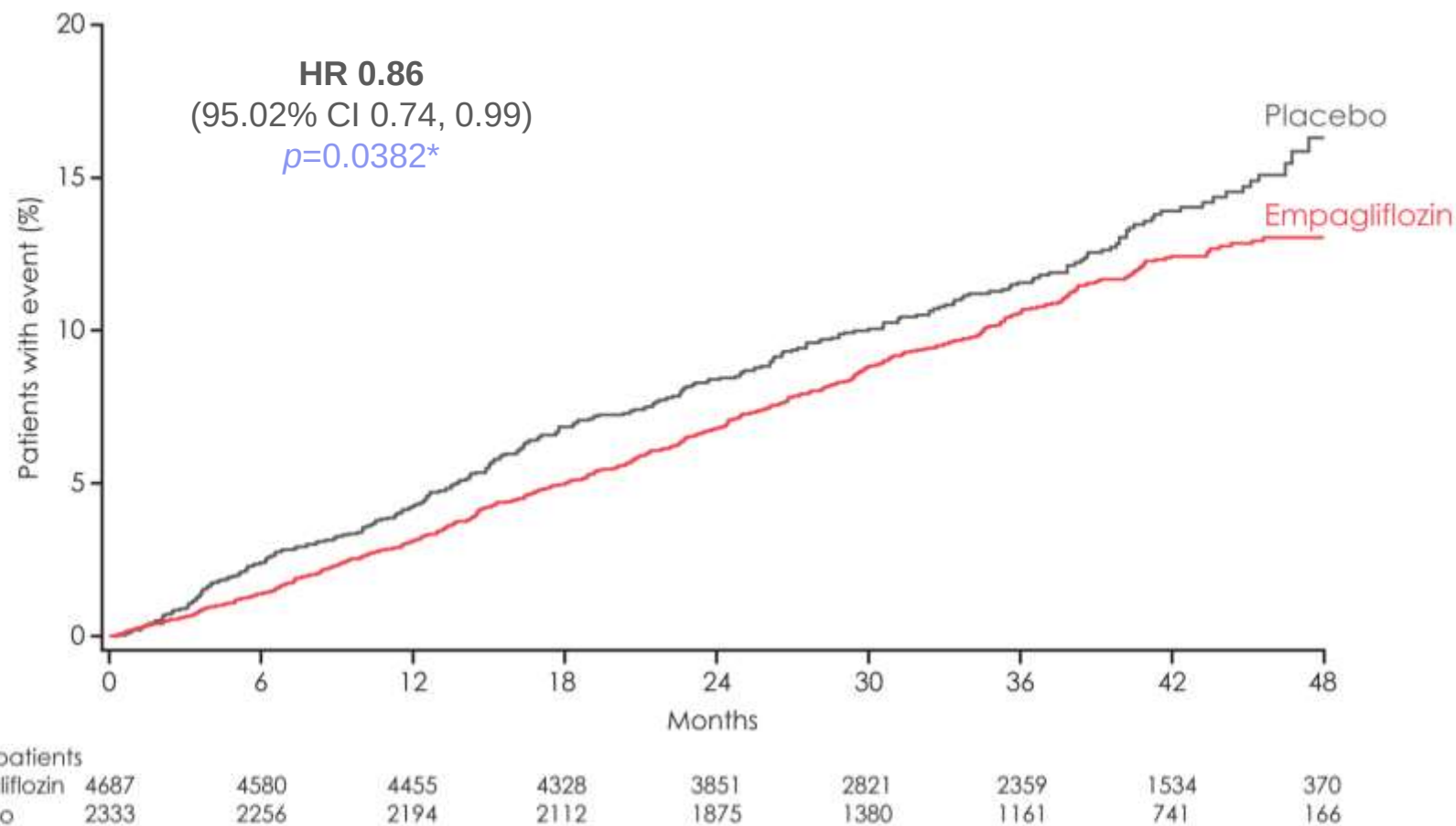
EMPA-REG OUTCOME

Σχεδιασμός



- Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας
- **Σκοπός:** Να διερευνήσει την μακροχρόνια επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με το placebo, ως θεραπεία προσθήκης, στην ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και υψηλό κίνδυνο ΚΑ νόσου
- Η αγωγή χορηγήθηκε επιπρόσθετα της συνήθους αντιδιαβητικής αγωγής

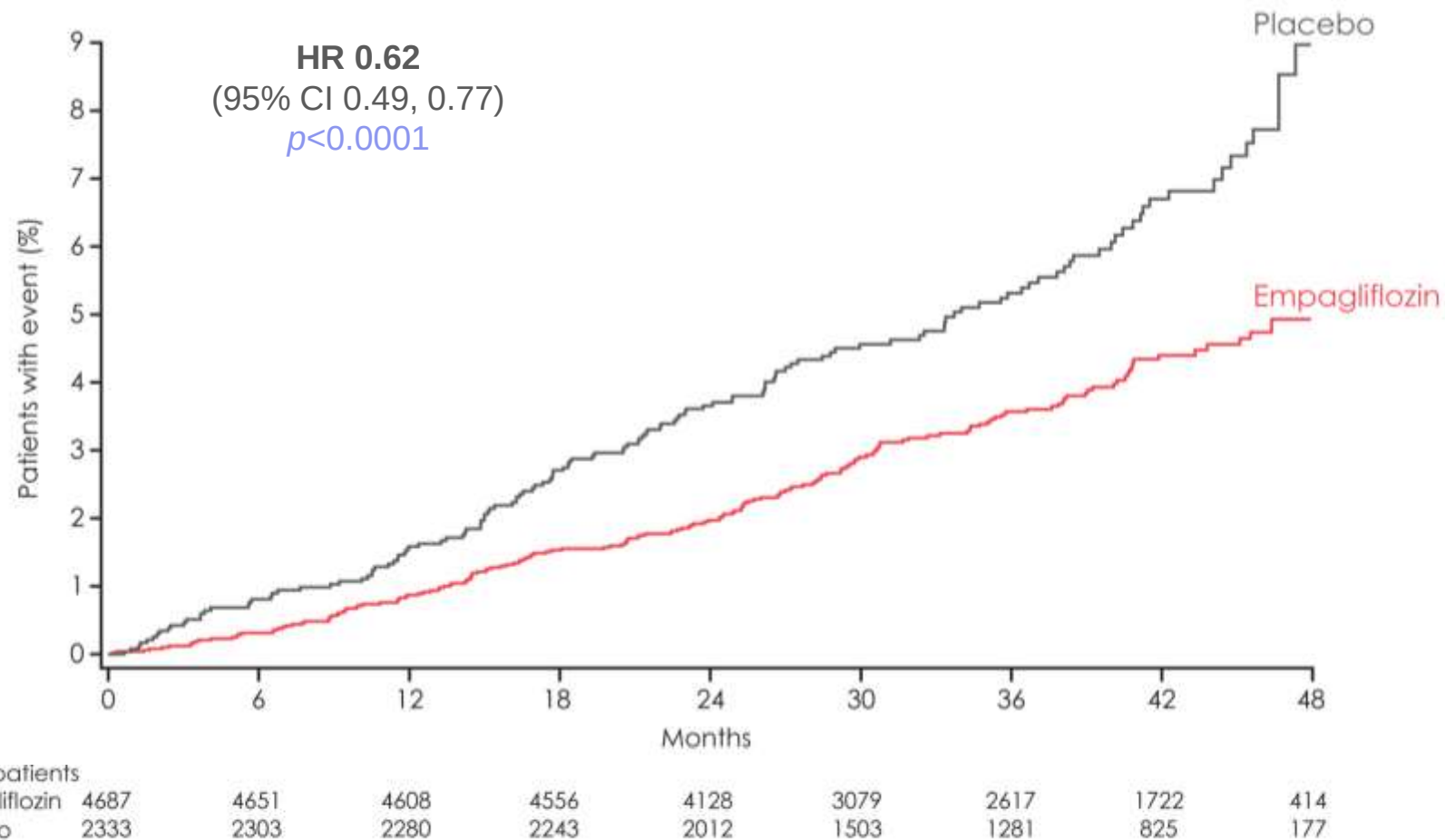
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: MACE 3-σημείων



Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

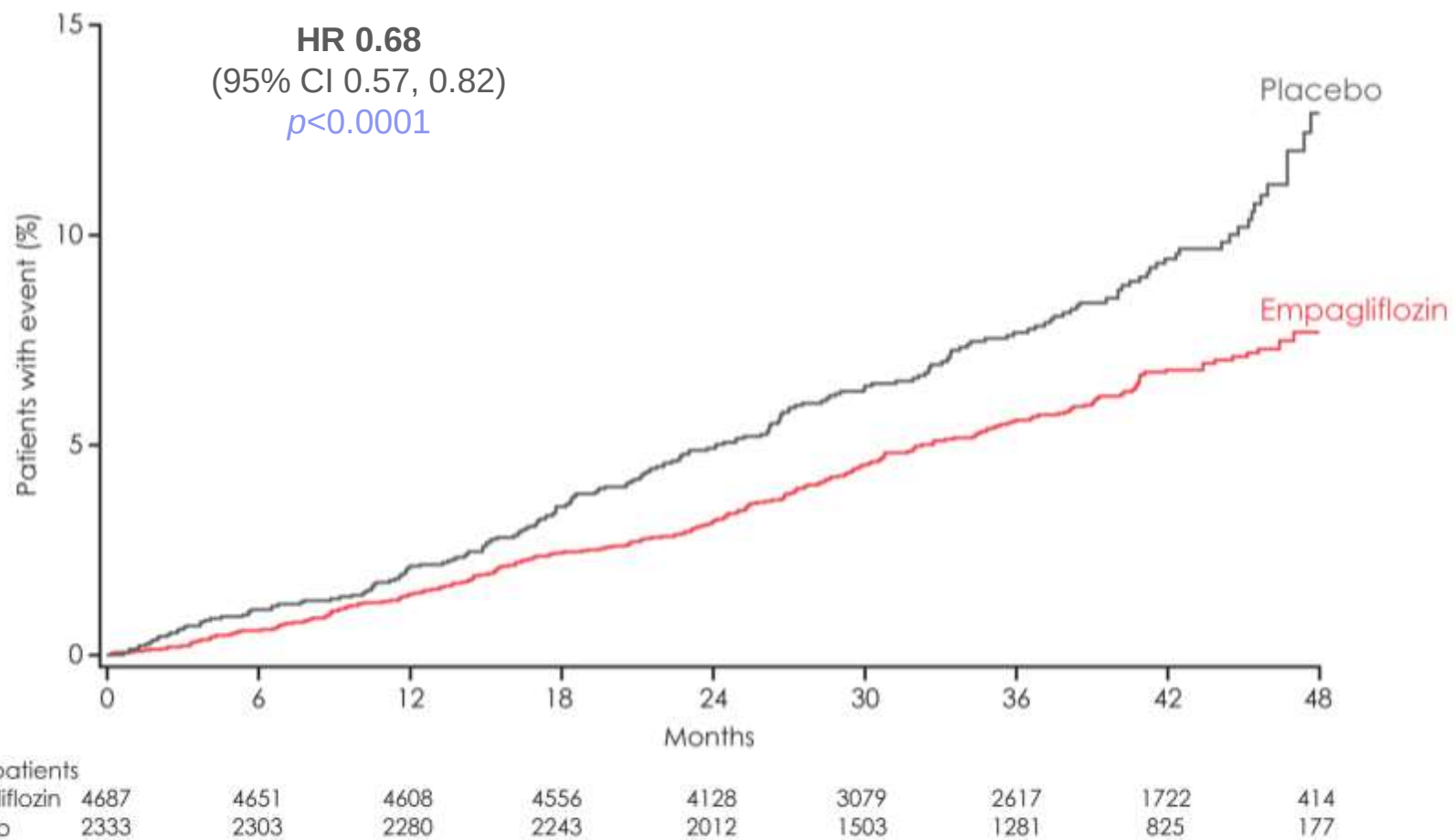
* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)

Καρδιαγγειακοί θάνατοι



Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

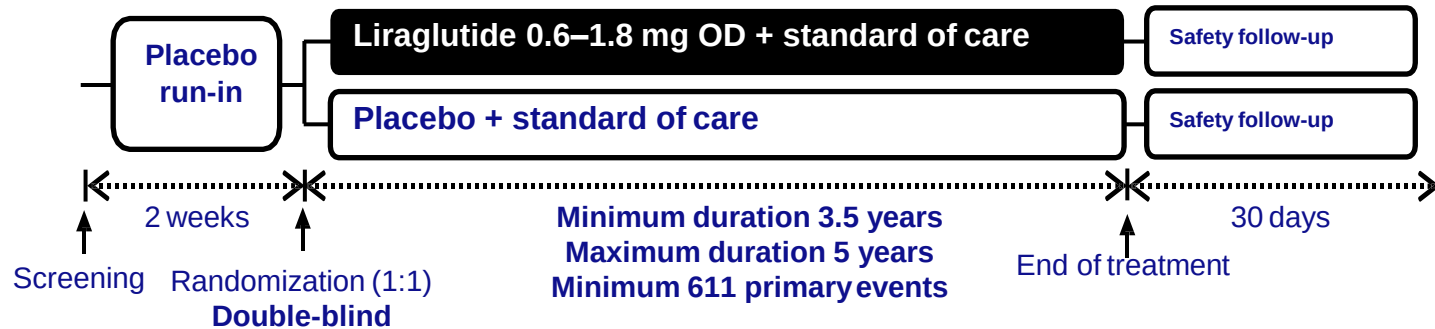
Ολική θνησιμότητα



Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio

LEADER

Σχεδιασμός μελέτης



Primary outcome

- Time to first occurrence of 3-point MACE composed of: CV death, Non-fatal MI, and Non-fatal stroke

Key inclusion criteria

- T2DM, HbA_{1c} ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and established CV disease or chronic renal failure
or
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

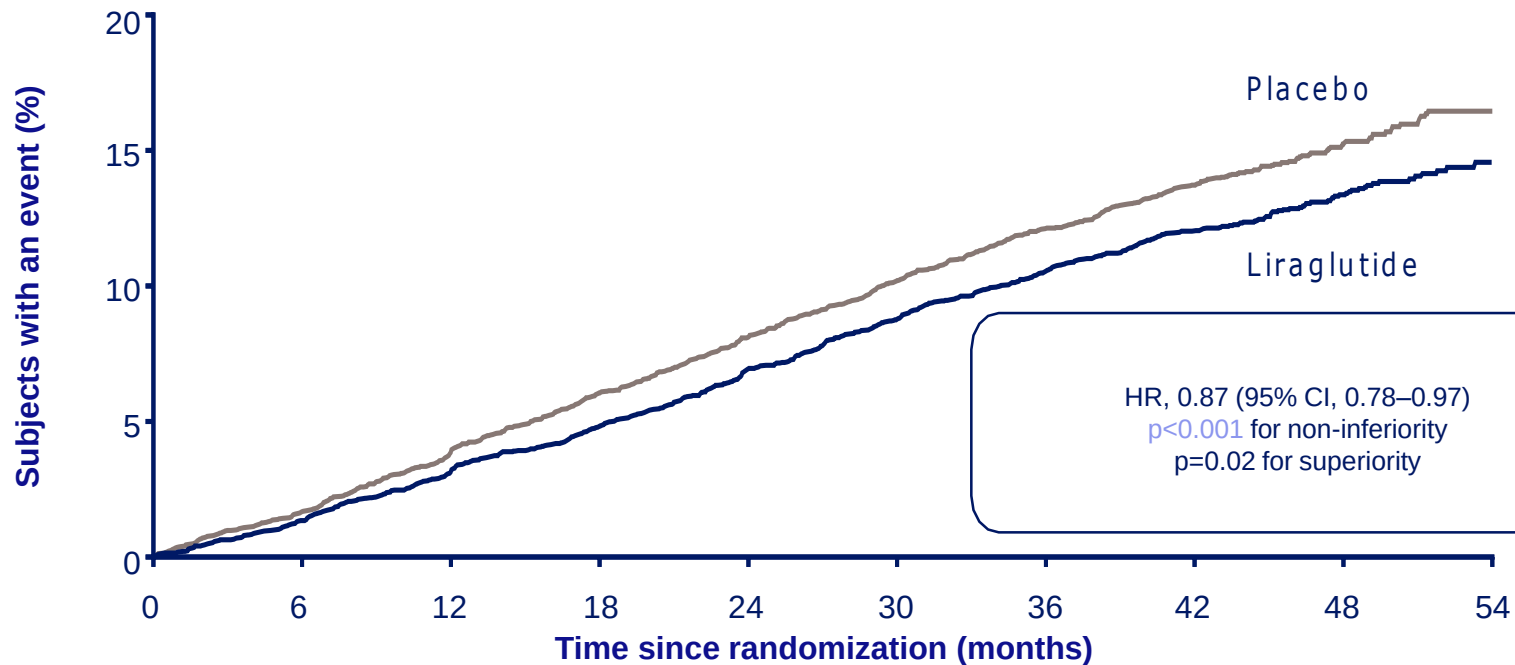
Key exclusion criteria

- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

CV: cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}: glycated hemoglobin; MACE: major adverse cardiovascular event; MEN-2: multiple endocrine neoplasia type 2; MI: myocardial infarction; MTC: medullary thyroid cancer; OAD: oral antidiabetic drug; OD: once daily; T2DM: type 2 diabetes mellitus

Πρωτεύον καταληκτικό

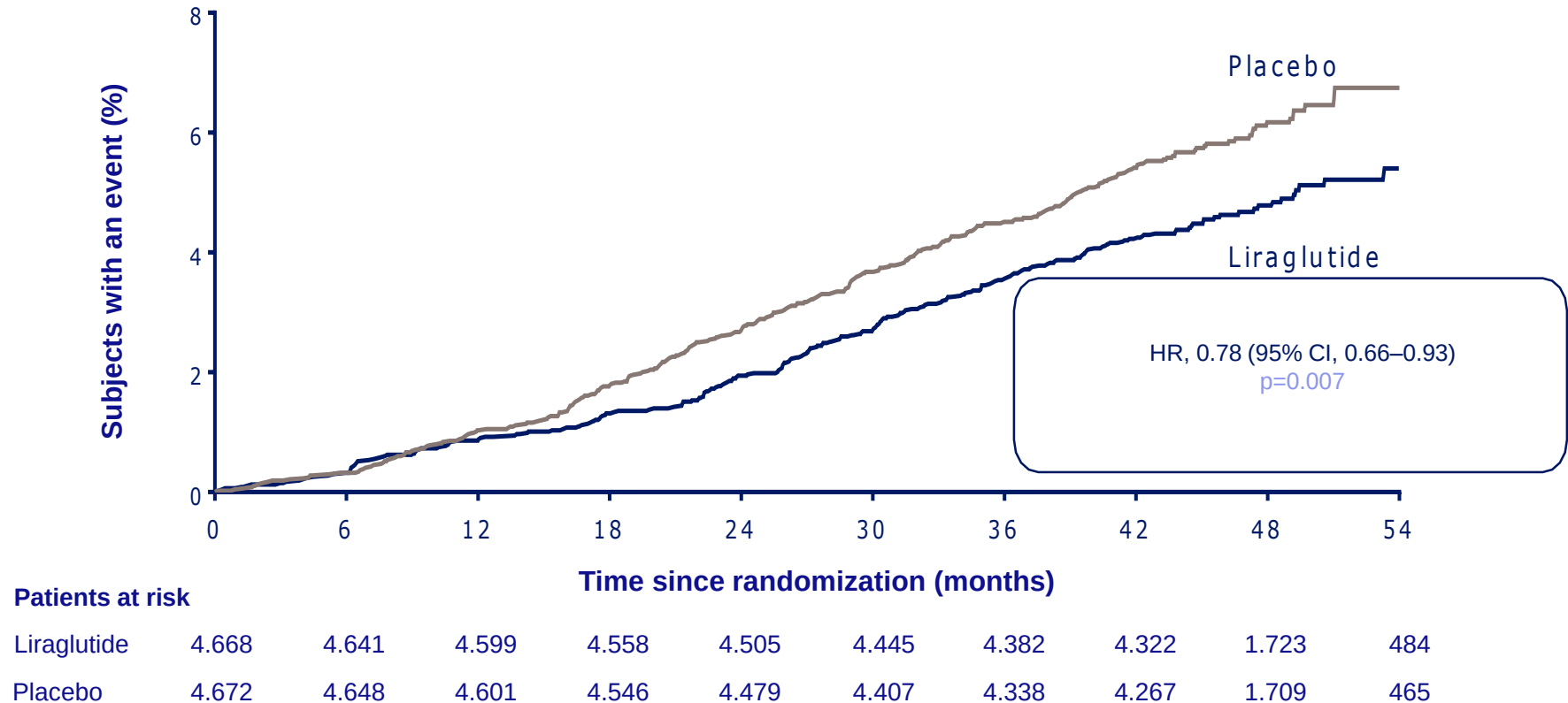
ΚΑ θάνατος, μη-θανατηφόρο ΕΜ ή ΑΕΕ



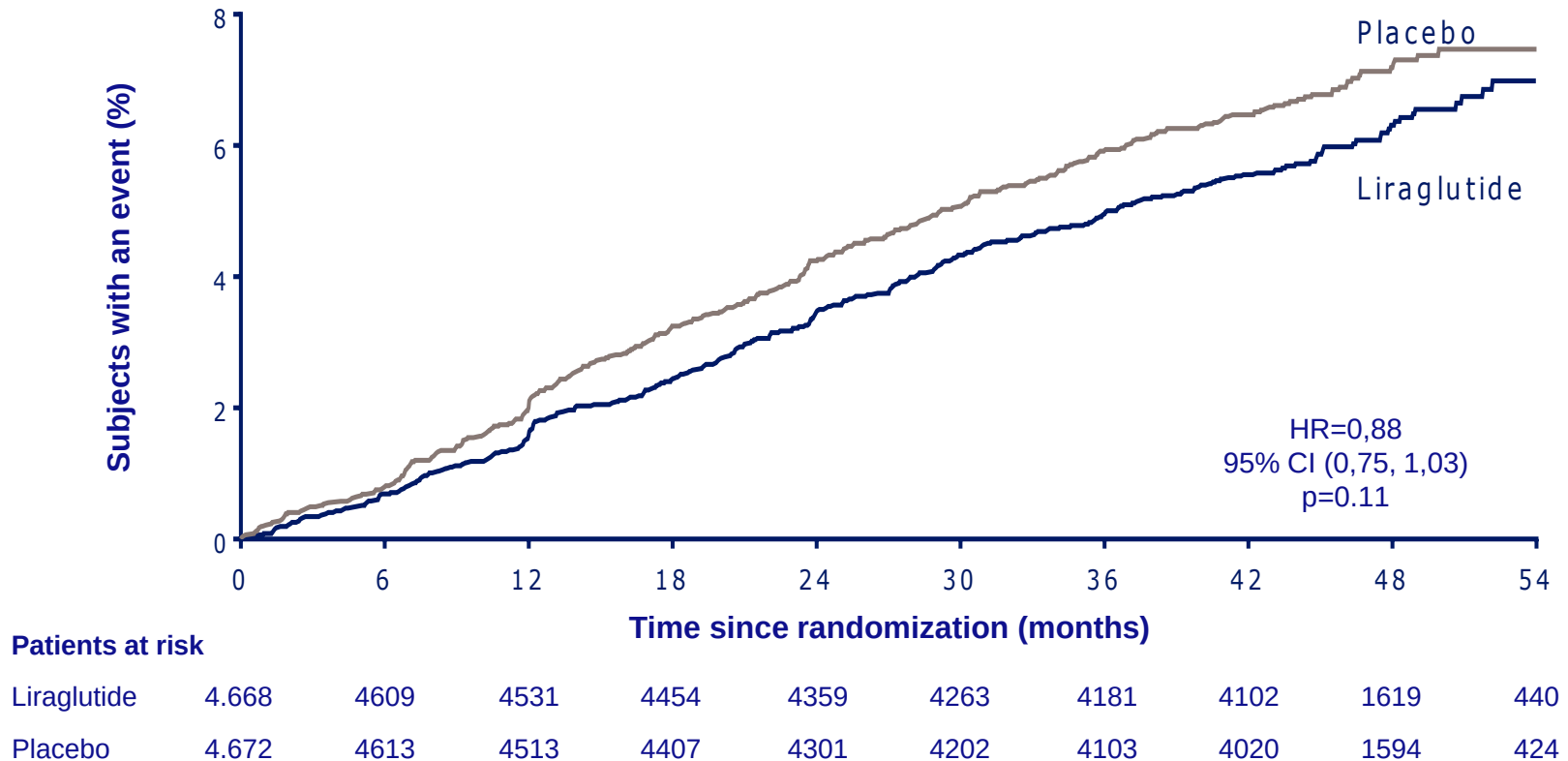
Patients at risk

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

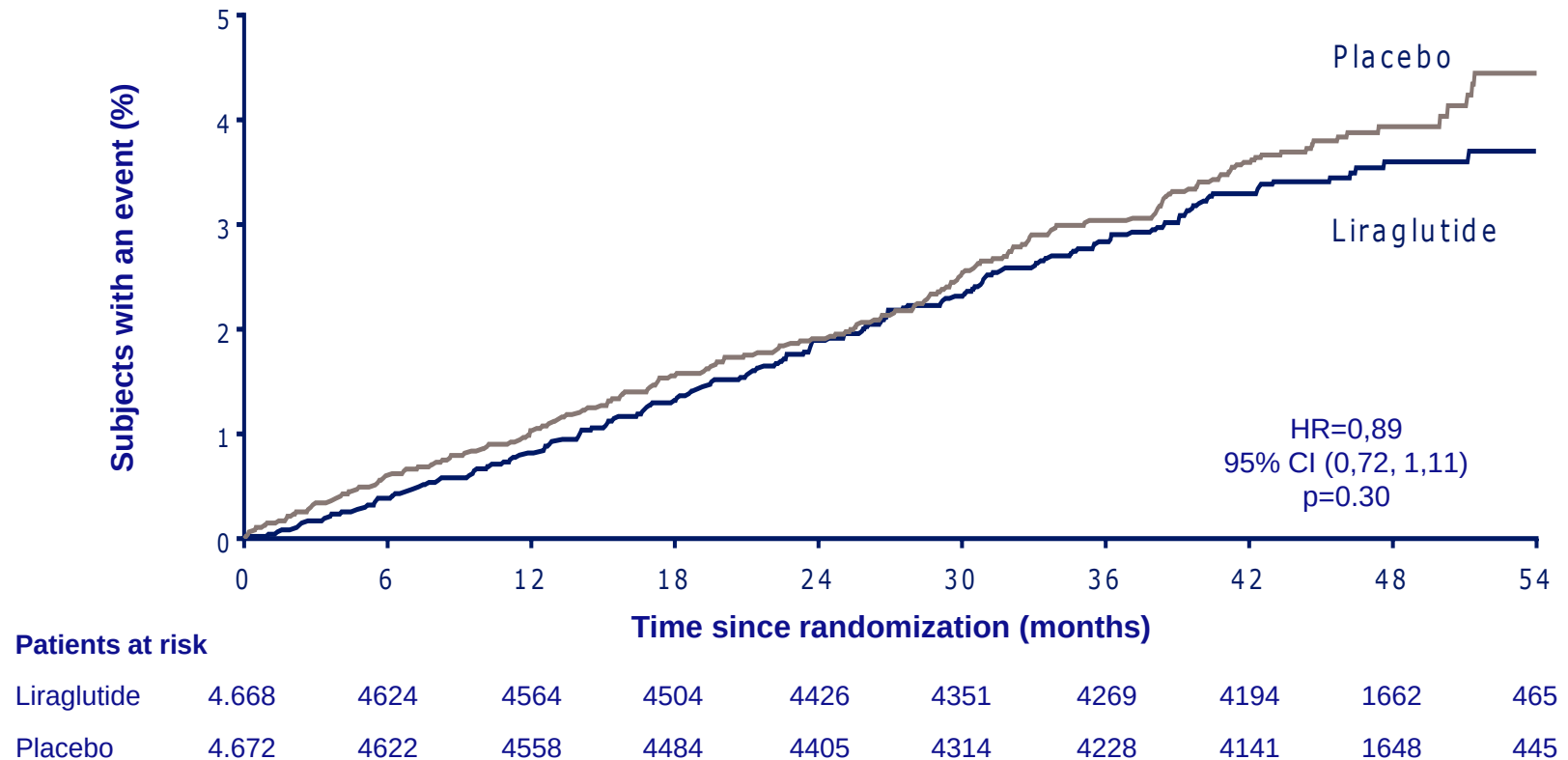
Θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο



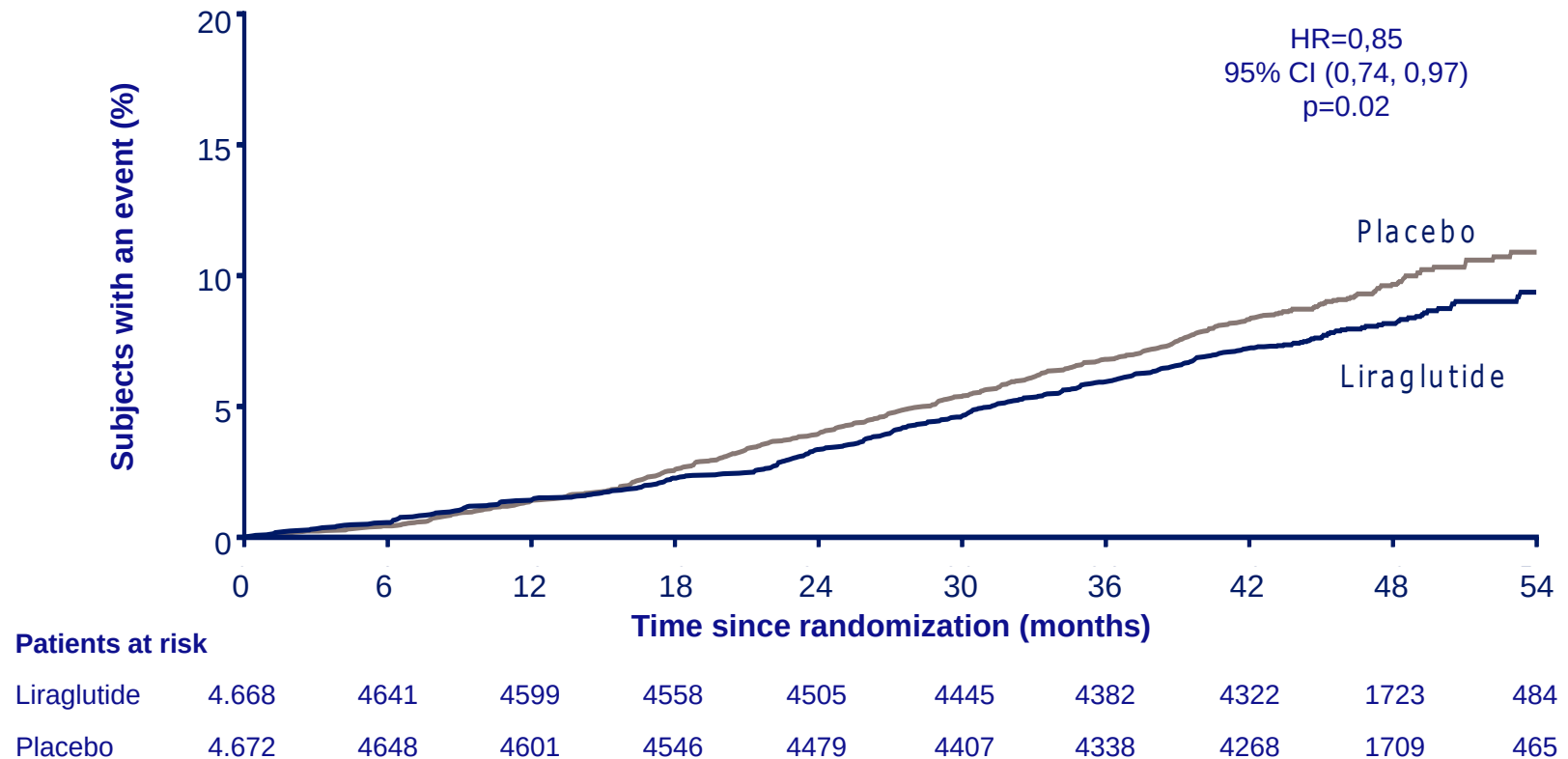
Μη θανατηφόρο ΕΜ



Μη θανατηφόρο ΑΕΕ

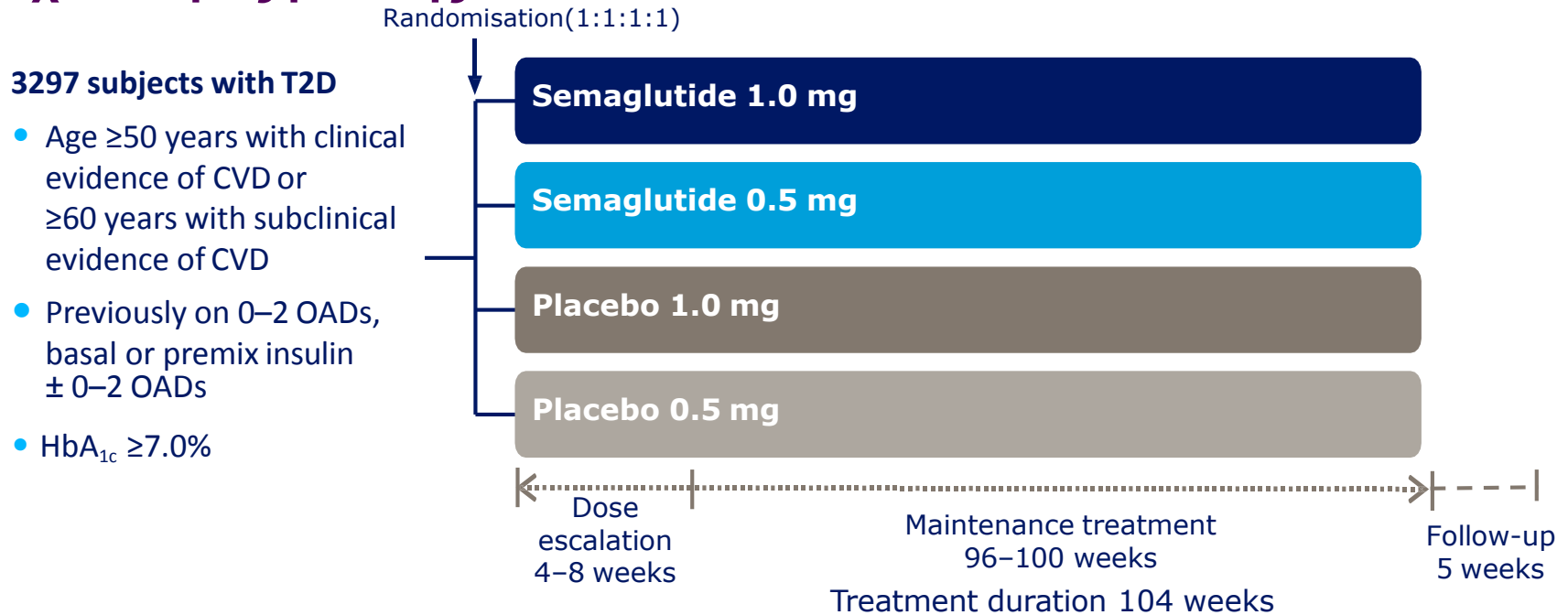


Ολική θνησιμότητα



SUSTAIN-6

Σχεδιασμός μελέτης



Trial information

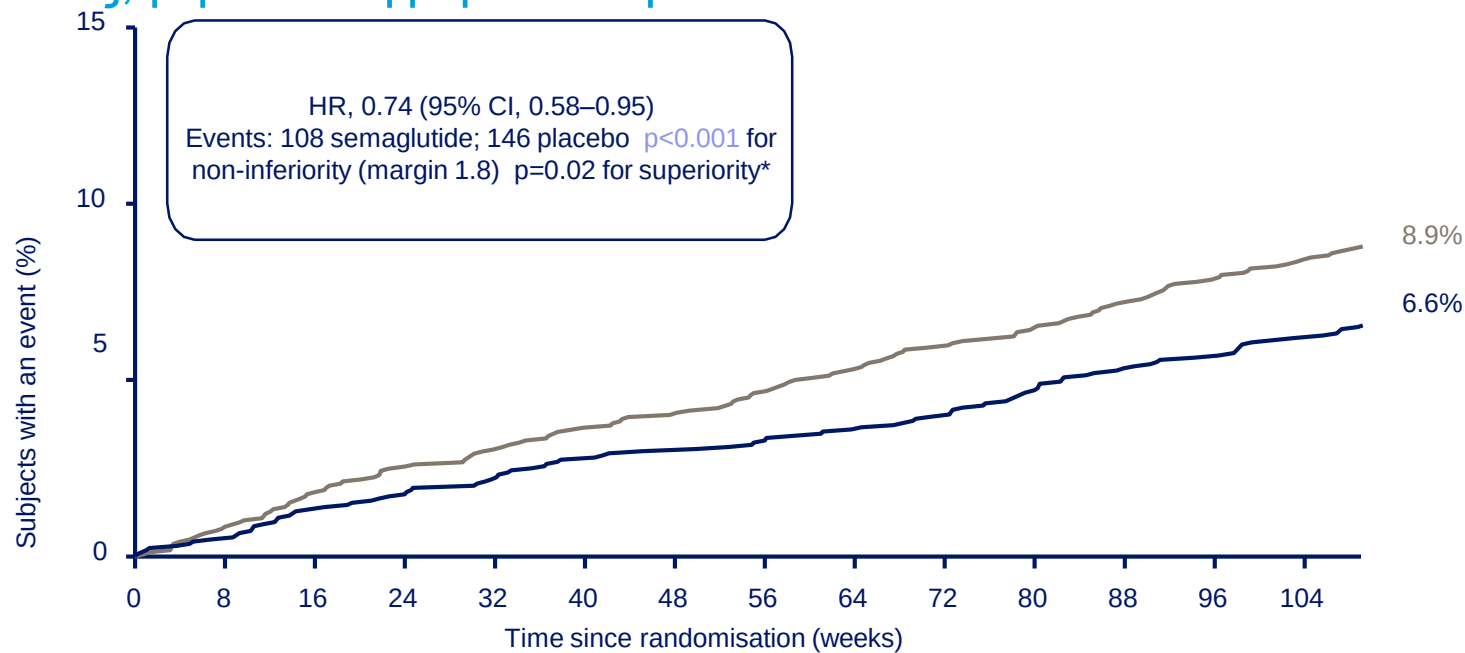
- Trial product was given in addition to standard of care and investigators were encouraged to treat according to local guidelines to achieve optimal glycemic control
- Subjects were randomised to semaglutide or volume-matched placebo and stratified according to CVD status, insulin treatment and eGFR
- Included a planned observation period of 109 weeks for all subjects (a 104-week treatment period with a 5-week follow-up period), with at least 122 events of the primary outcome
- Dose escalation from a starting dose of 0.25 mg, dose doubled every 4 weeks until trial dose achieved

CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OAD, oral antidiabetic drug.

SUSTAIN-6

Πρωτεύον καταληκτικό

ΚΑ θάνατος, μη-θανατηφόρο ΕΜ ή ΑΕΕ



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

— Semaglutide

— Placebo

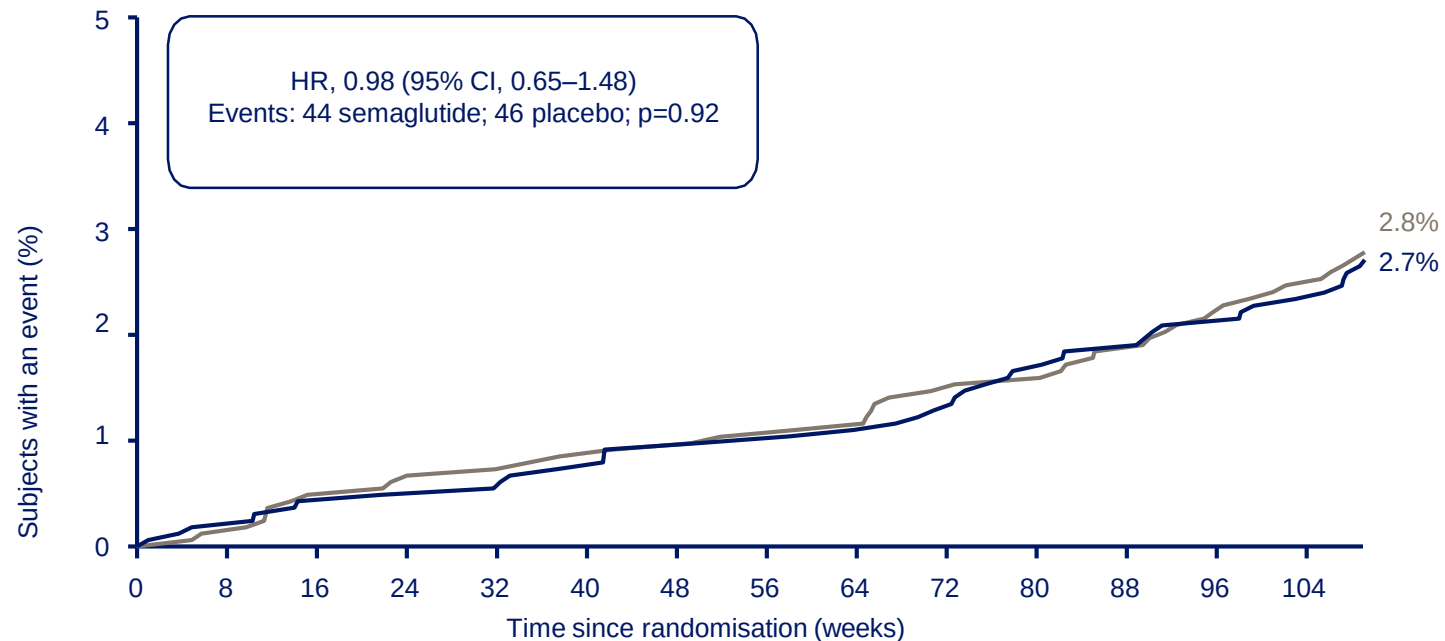
Kaplan Meier plot for first event adjudication committee-confirmed CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set.

*Not prespecified.

CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

SUSTAIN-6

Θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579	1572
Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566	1558

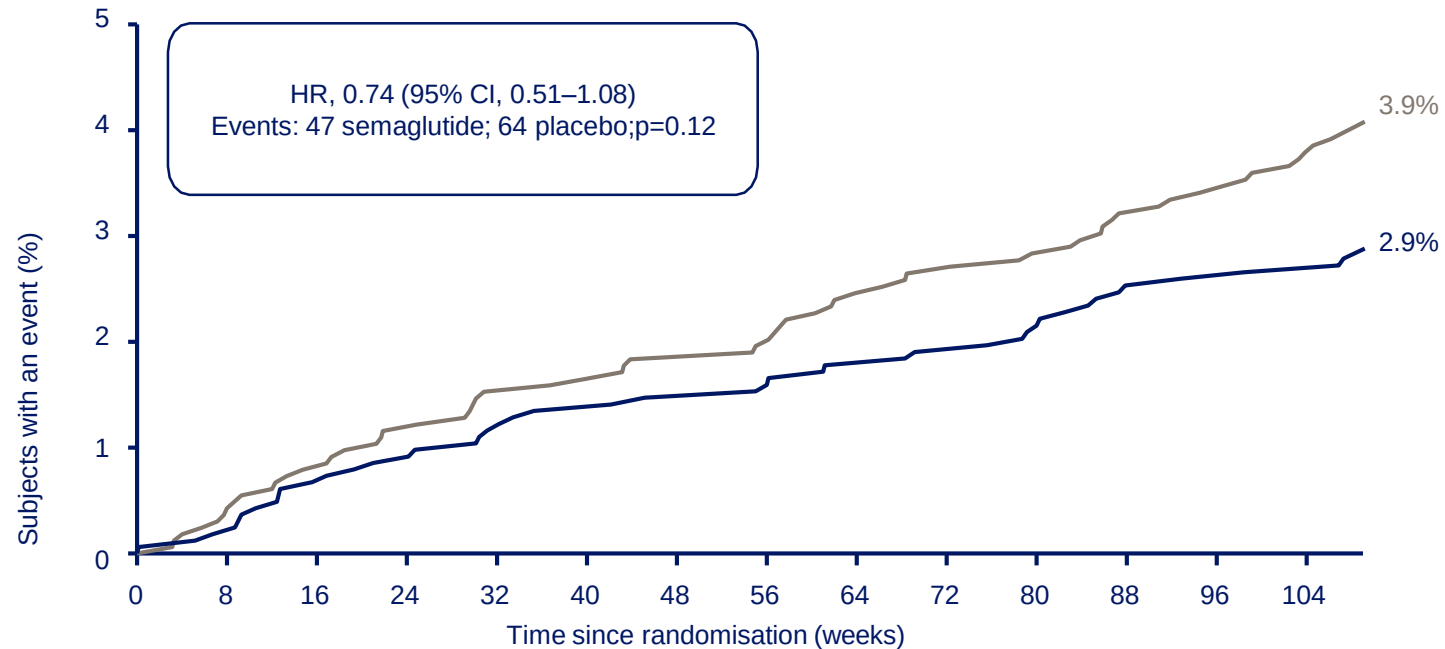
— Semaglutide — Placebo

Kaplan Meier plot for time from randomisation to event adjudication committee-confirmed cardiovascular death using "in-trial" data from subjects in the full analysis set. HR is from a stratified proportional hazard model.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

SUSTAIN-6

Μη θανατηφόρο ΕΜ



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543	1535
Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516	1502

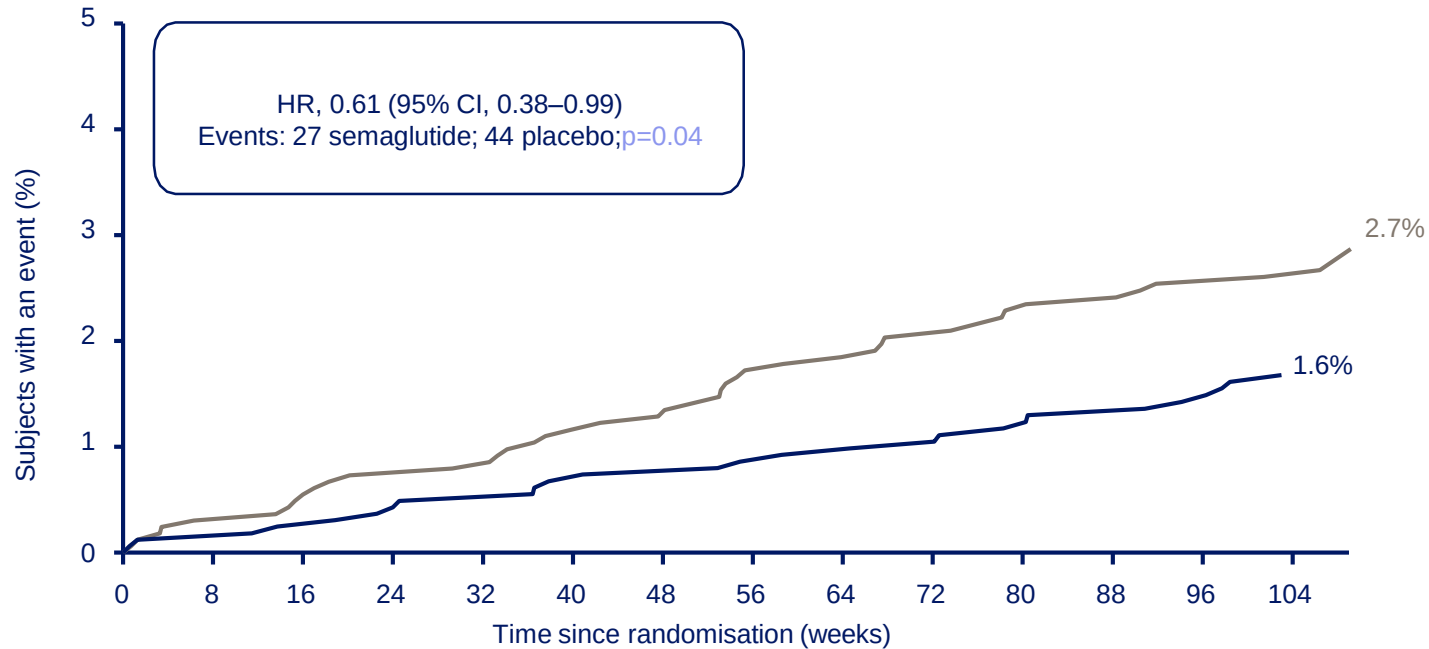
— Semaglutide — Placebo

Kaplan Meier plot for time from randomisation to first event adjudication committee-confirmed non-fatal MI using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set. HR is from a stratified proportional hazard model.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

SUSTAIN-6

Μη θανατηφόρο ΑΕΕ



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558	1558
Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528	1521

— Semaglutide

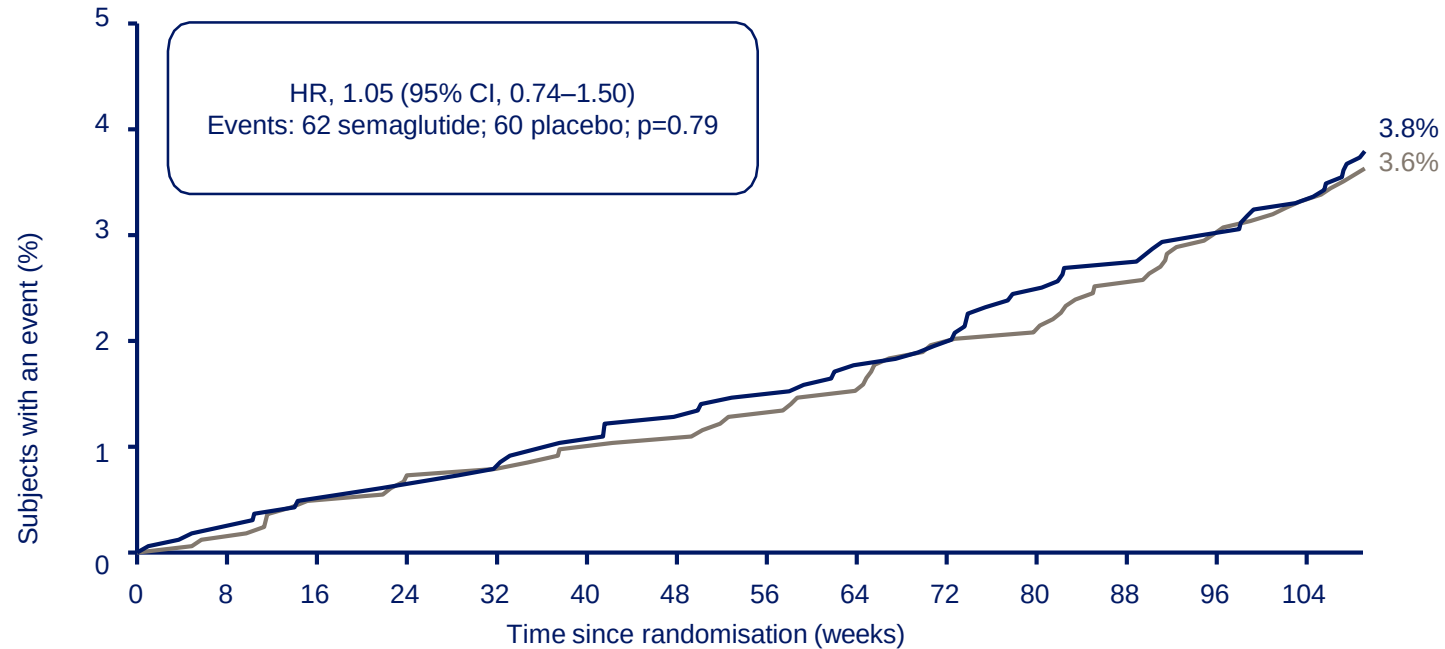
— Placebo

Kaplan Meier plot for time from randomisation to first event adjudication committee-confirmed non-fatal stroke using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set. HR is from a stratified proportional hazard model.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

SUSTAIN-6

Ολική θνησιμότητα



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579	1572
Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566	1558

— Semaglutide — Placebo

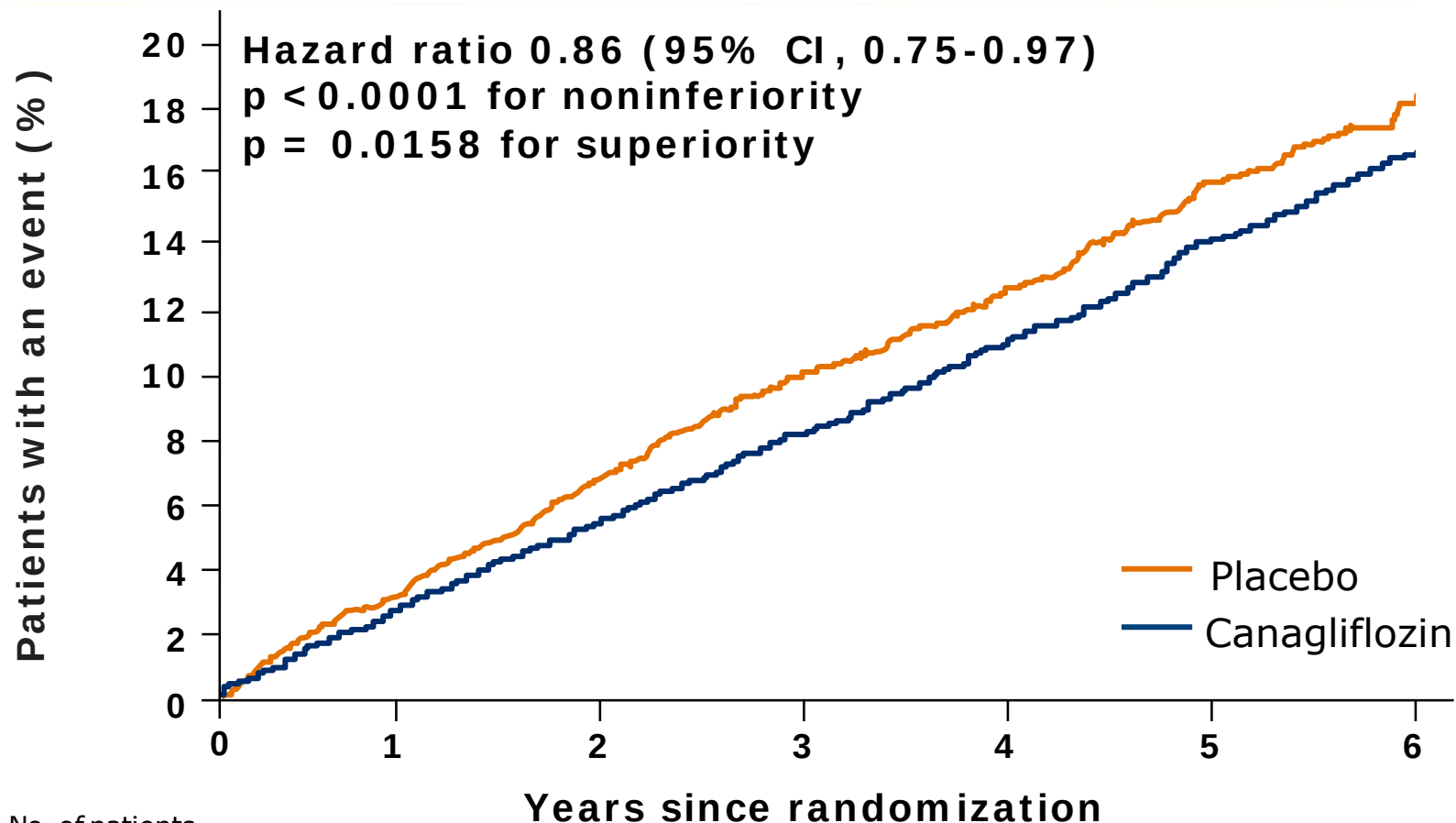
Kaplan Meier plot for time from randomisation to first event adjudication committee-confirmed all-cause death using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set. HR is from a stratified proportional hazard model.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

CANVAS

Πρωτεύον καταληκτικό

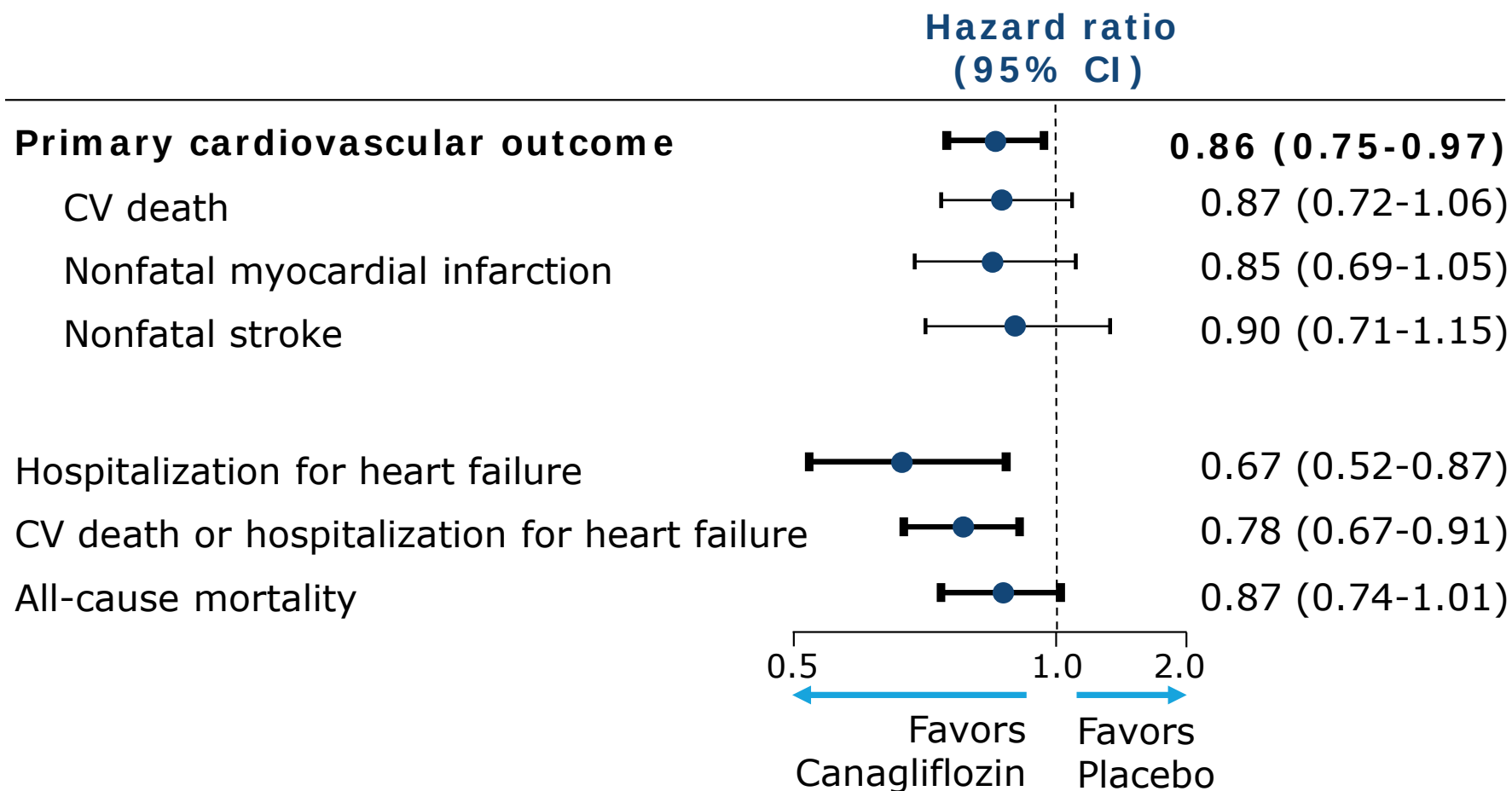
MACE 3 σημείων (ΚΑ θάνατος, μη-θανατηφόρο ΕΜ ή ΑΕΕ)

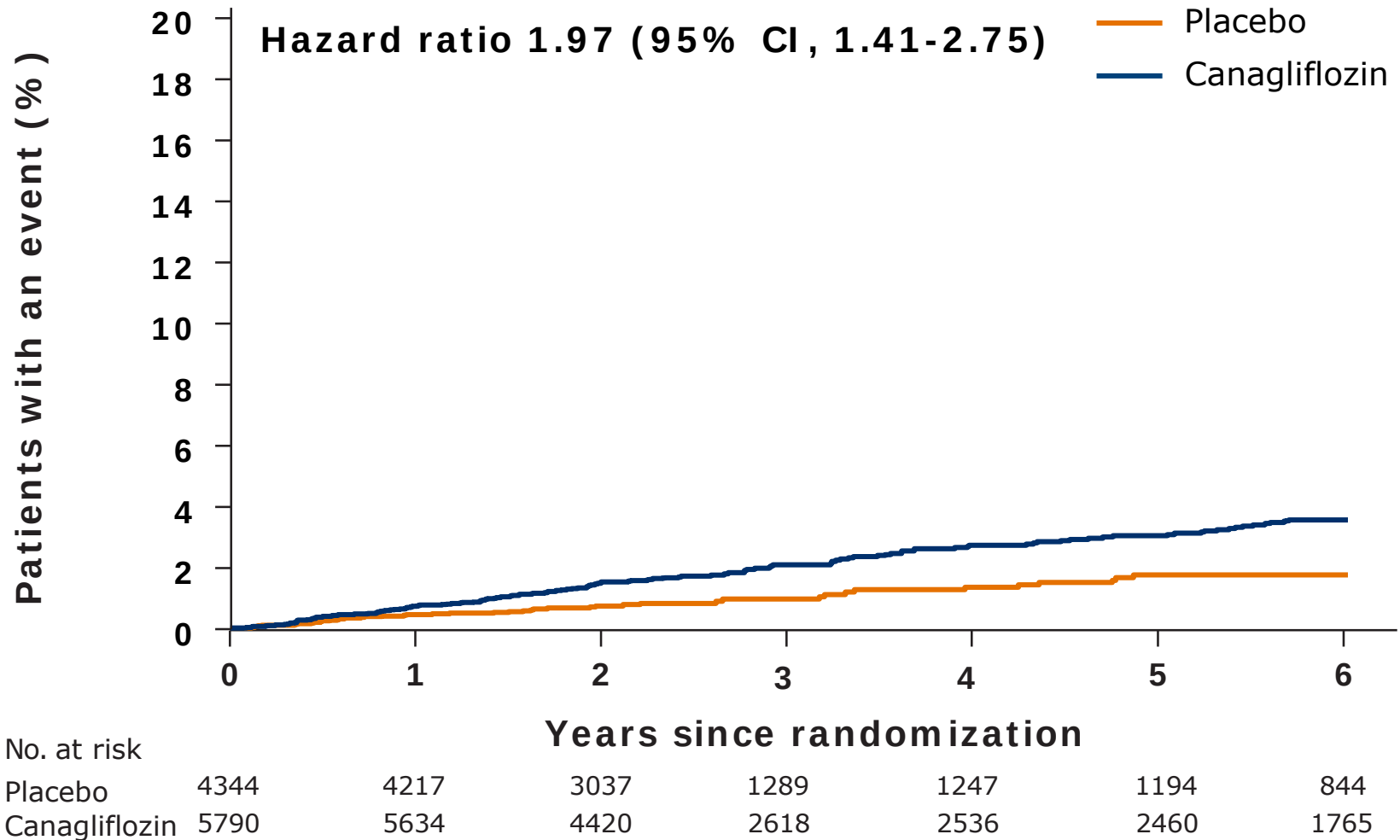


No. of patients

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

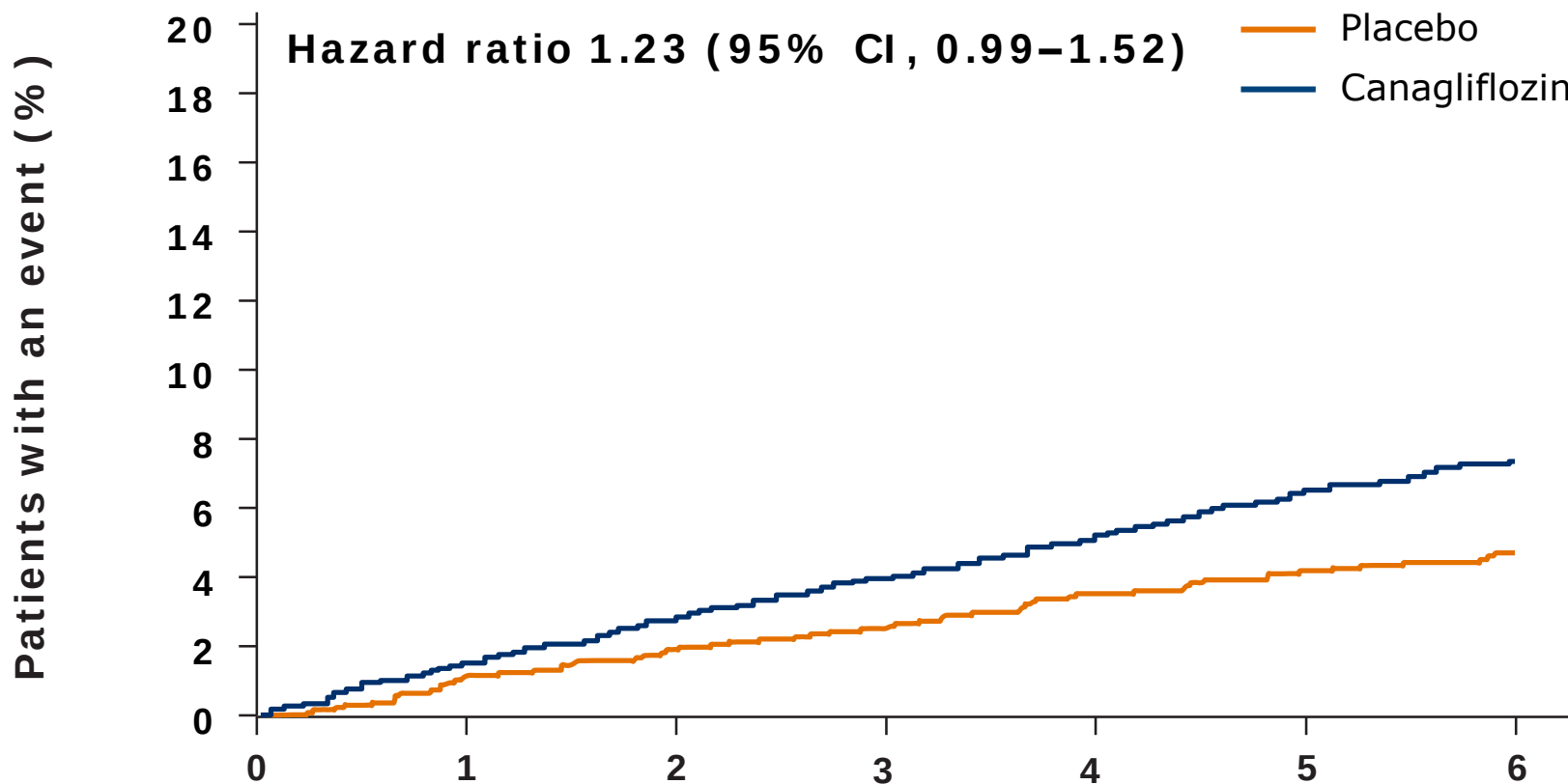
Σύνοψη καρδιαγγειακών εκβάσεων CANVAS





CANVAS

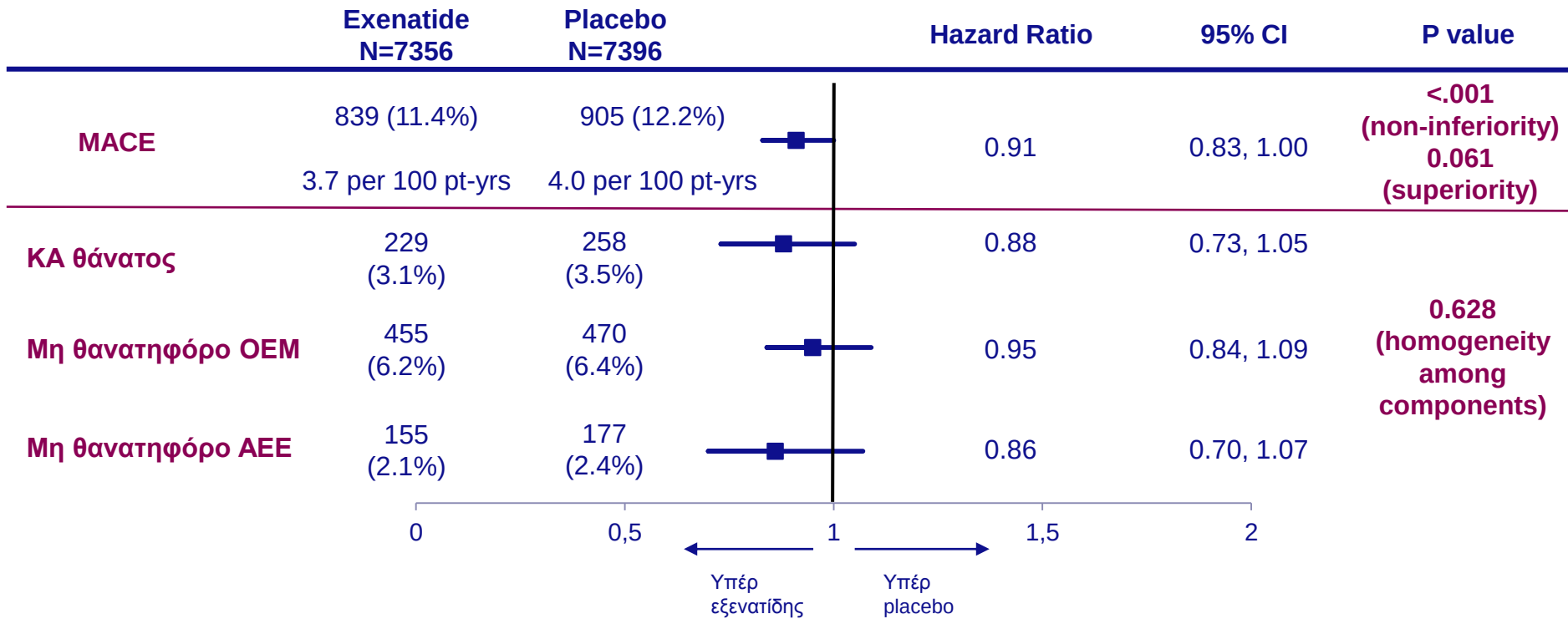
Κατάγματα



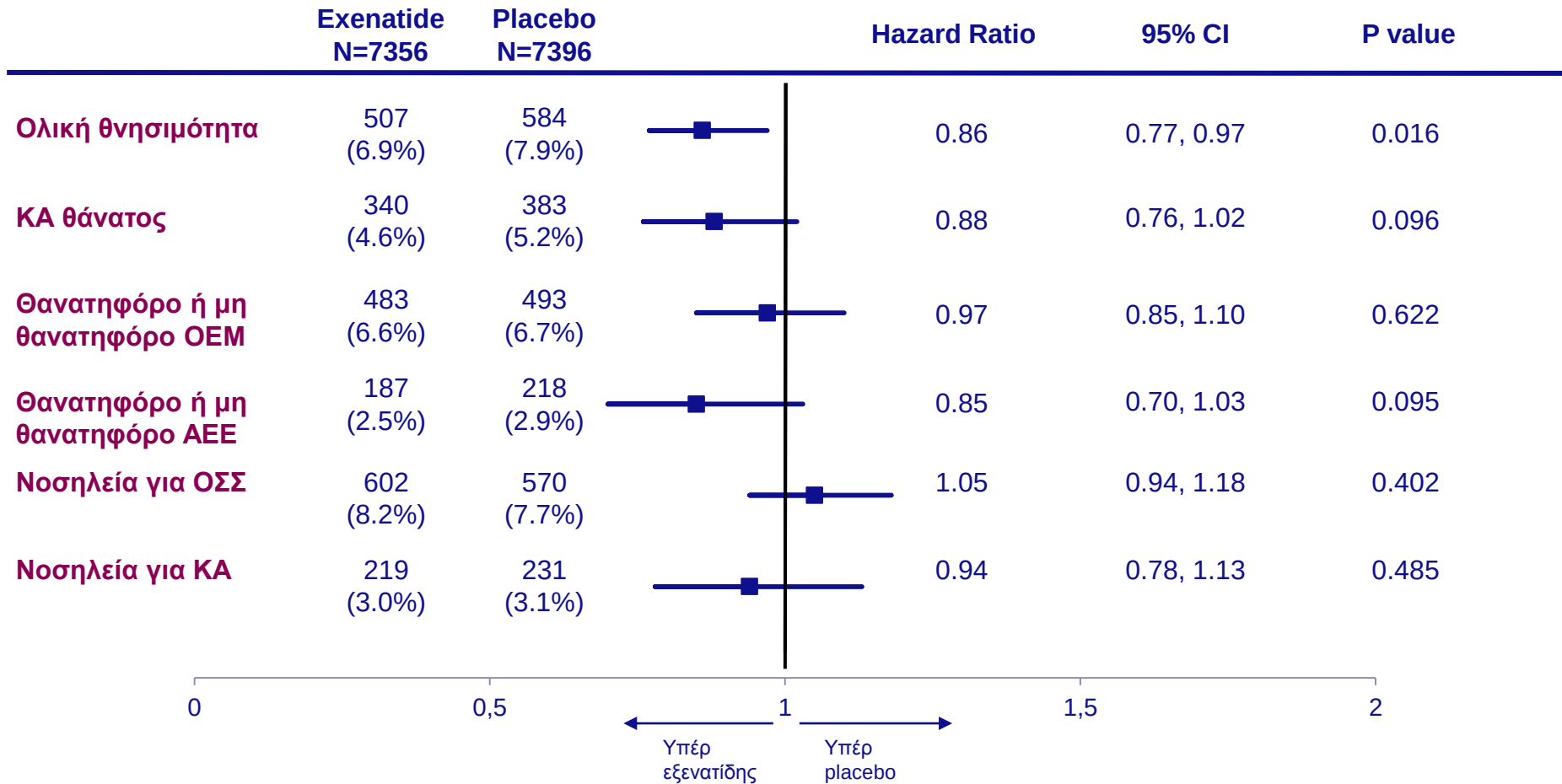
No. of patients

Placebo	4344	4182	2987	1263	1217	1162	817
Canagliflozin	5790	5606	4376	2566	2467	2373	1692

EXCSEL MACE 3: υπο-ανάλυση



EXCSEL Σύνοψη καρδιαγγειακών εκβάσεων



Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων (DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT-2i)

Μελέτη	SAVOIR ✓		EXAMINE ✓	TELOS ✓	CAROLINA	CARMELINA	NCT01703208
DPP-4i	saxagliptin		alogliptin	sitagliptin	linagliptin	linagliptin	omarigliptin
Σύγκριση	placebo		placebo	placebo	sulfonylurea	placebo	placebo
n	16,500		5,400	14,000	6,000	8,300	4,200
Αποτελέσματα	2013		2013	2015	2019	2017	ΔΙΑΚΟΠΗΚΕ
Trial	LEADER ✓	ELIXA ✓	SUSTAIN 6 ✓	EXSCITE ✓	REWIND	HARMONY Outcomes	ITCA 650
GLP1-RA	liraglutide	lixisenatide	semaglutide	exenatide LR	dulaglutide	albiglutide	exenatide ITCA 650
Σύγκριση	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo
n	3,400	3,400	3,400	3,400	8,300	9,400	4,000
Αποτελέσματα	2016	2015	2016	2017	2019	2019	2018
Trial	EMPA-REG OUTCOME ✓			CANVAS ✓	DECLARE-TIMI 58		NCT01986881
SGLT-2i	empagliflozin			canagliflozin	dapagliflozin		ertugliflozin
Σύγκριση	placebo			placebo	placebo		placebo
n	7,000			10,000	22,200		3,900
Αποτελέσματα	2015			2017	2019		2020

ΟΥΔΕΤΕΡΗ

ΟΥΔΕΤΕΡΗ

ΟΥΔΕΤΕΡΗ

ΘΕΤΙΚΗ

ΟΥΔΕΤΕΡΗ

ΘΕΤΙΚΗ?

ΘΕΤΙΚΗ?

ΘΕΤΙΚΗ

ΘΕΤΙΚΗ?

Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας – Σύνοψη σκληρών εκβάσεων

Εκβάσεις	SAVOR-TIMI 53 HR (95% CI)	EXAMINE HR (95% CI)	TECOS HR (95% CI)	ELIXA HR (95% CI)	LEADER HR (95% CI)	SUSTAIN-6 HR (95% CI)	EXSCEL HR (95% CI)	EMPA-REG HR (95% CI)	CANVAS HR (95% CI)
Φάρμακο	Σαξαγλιπτίνη	Αλογλιπτίνη	Σιταγλιπτίνη	Λιξισενατίδη	Λιραγλουτίδη	Σεμαγλουτίδη	Εξενατίδη LAR	Εμπαγλιφλοζίνη	Καναγλιφλοζίνη
MACE – 3	1.00 (0.89 – 1.12)	0.96 (≤ 1.16)	0.99 (0.89 – 1.11)		0.87 (0.78 – 0.97)	0.74 (0.58 – 0.95)	0.91 (0.83 – 1.00)	0.86 (0.74 – 0.99)	0.86 (0.75 – 0.97)
ΚΑ θάνατος	1.03 (0.87 – 1.22)	0.79 (0.60 – 1.04)	1.03 (0.89 – 1.19)	0.98 (0.78 – 1.22)	0.78 (0.66 – 0.93)	0.98 (0.65 – 1.48)	0.88 (0.76 – 1.02)	0.62 (0.49 – 0.77)	0.87 (0.72 – 1.06)
Μη θανατηφόρο OEM		1.08 (0.88 – 1.33)			0.88 (0.75 – 1.03)	0.74 (0.51 – 1.08)	0.95 (0.84 – 1.09)	0.87 (0.70 – 1.09)	0.85 (0.69 – 1.05)
Μη θανατηφόρο AEE		0.91 (0.55 – 1.50)			0.89 (0.72 – 1.11)	0.61 (0.38 – 0.99)	0.86 (0.70 – 1.07)	1.24 (0.92 – 1.67)	0.90 (0.71 – 1.15)
Ολική θνησιμότητα	1.11 (0.96 – 1.27)	0.88 (0.71 – 1.09)	1.01 (0.90 – 1.14)	0.94 (0.78 – 1.13)	0.85 (0.74 – 0.97)	1.05 (0.74 – 1.50)	0.86 (0.77 – 0.97)	0.68 (0.57 – 0.82)	0.87 (0.74 – 1.01)
Νοσηλεία για καρ ανεπάρκεια	1.27 (1.07 – 1.51)	1.19 (0.90 – 1.58)	1.00 (0.83 – 1.20)	0.96 (0.75 – 1.23)	0.87 (0.73 – 1.05)	1.11 (0.77 – 1.61)	0.94 (0.78 – 1.13)	0.65 (0.50 – 0.85)	0.67 (0.52 – 0.87)
Αμφιβληστροειδ					1.15 (0.87 – 1.52)	1.76 (1.11 – 2.78)			
Νεφροπάθεια	1.08 (0.88 – 1.32)				0.78 (0.67 – 0.92)	0.64 (0.46 – 0.88)		0.61 (0.53 – 0.70)	0.60 (0.47 – 0.77)
Ακρωτηριασμοί									1.97 (1.41 – 2.75)



Ιούνιος 2016

- Σε ενήλικες με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η εμπαγλιφλοζίνη ενδείκνυται για την ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Οδηγίες ESC 2016 για πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Recommendations for management of diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Lifestyle changes including smoking cessation, low fat diet, high fibre diet, aerobic physical activity, and strength training are recommended.	I	A	387
Reduction in energy intake is recommended to patients to help achieve lower weight or prevent weight gain.	I	B	387
A target HbA1c for the reduction in risk of CVD and microvascular complications in DM of <7.0% (<53 mmol/mol) is recommended for the majority of non-pregnant adults with either type 1 or type 2 DM.	I	A	388, 389
For patients with a long duration of DM, the elderly, frail, or those with existing CVD, a relaxing of the HbA1c targets (i.e. less stringent) should be considered.	IIa	B	389
A target HbA1c of ≤6.5% (≤48 mmol/mol) should be considered at diagnosis or early in the course of type 2 DM in patients, who are not frail and do not have CVD.	IIa	B	389
When screening for DM in individuals with or without CVD, assessment of HbA1c (which can be done non-fasting) or fasting blood glucose should be considered. An oral glucose tolerance test can be offered when there is still doubt.	IIa	A	390
Metformin is recommended as first-line therapy, if tolerated and not contra-indicated, following evaluation of renal function.	I	B	391
Avoidance of hypoglycaemia and excessive weight gain should be considered and individual approaches (with respect to both treatment targets and drug choices) should be considered in patients with advanced disease.	IIa	B	389, 392, 393
In patients with type 2 DM and CVD, the use of an SGLT2 inhibitor should be considered early in the course of the disease to reduce CV and total mortality.	IIa	B	394
Lipid lowering agents (principally statins) are recommended to reduce CV risk in all patients with type 2 or type 1 DM above the age of 40 years.	I	A	371, 372
Lipid lowering agents (principally statins) may be considered also in individuals below 40 years of age if at significantly elevated risk, based on the presence of micro-vascular complications or of multiple CV risk factors.	IIb	A	371, 372
In DM patients at very high-risk (see table 5), a LDL-C target <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL), is recommended. ^d In DM patients with high-risk (see table 5), LDL-C target <2.6 mmol/L (<100mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended. ^d	I	B	395
BP targets in type 2 DM are generally recommended to be <140/85 mmHg, but a lower target of <130/80 mmHg is recommended in selected patients (e.g. younger patients at elevated risk for specific complications) for additional gains on stroke, retinopathy and albuminuria risk. Renin-angiotensin-aldosterone system blocker is recommended in the treatment of hypertension in DM, particularly in the presence of proteinuria or micro- albuminuria. Recommended BP target in patients with type 1 DM is <130/80 mmHg.	I	B	396, 397
The use of drugs that increase HDL-C to prevent CVD in type 2 DM is not recommended.	III	A	386
Antiplatelet therapy (e.g. with aspirin) is not recommended for people with DM who do not have CVD.	III	A	398

BP = blood pressure; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; HbA1c = glycated haemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SGLT2 = Sodium-glucose co-transporter-2.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dNon-HDL-C is a reasonable and practical alternative target because it does not require fasting. Non HDL-C secondary targets of <2.6 and <3.3 mmol/L (<100 and <130 mg/dL) are recommended for very high, and high-risk subjects, respectively See section 3a.7.10 for more details.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines

Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes

Chapter 13

(Updated November 2016)



Add another agent best suited to the individual by prioritizing patient characteristics:

PATIENT CHARACTERISTIC	CHOICE OF AGENT
PRIORITY Clinical cardiovascular disease	Antihyperglycemic agent with demonstrated CV outcome benefit (empagliflozin, liraglutide)
Degree of hyperglycemia Risk of hypoglycemia Overweight or obesity CV disease or multiple risk factors Comorbidities (renal, CHF, hepatic) Preferences & access to treatment	Consider relative A1C lowering Rare hypoglycemia Weight loss or weight neutral Effect on cardiovascular outcome See therapeutic considerations; consider eGFR See cost column; consider access

Recommendation 5

5. Choice of additional pharmacological agents should be individualized taking into consideration [Grade D, consensus]

Patient Characteristics

- Degree of hyperglycemia
- Risk of hypoglycemia
- Overweight or obesity
- Clinical cardiovascular disease
- Co-morbidities
(renal, CHF, hepatic)
- Preferences of the patient
- Access to treatment

Agent Characteristics

- BG lowering efficacy and durability
- Risk of inducing hypoglycemia
- Effect on weight
- Effect on cardiovascular outcomes
- Side effects
- Contraindications
- Cost and coverage

Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Michael J. Barry, MD; Linda L. Humphrey, MD, MPH; and Mary Ann Forciea, MD*; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians

Recommendation 1: ACP recommends that **clinicians prescribe metformin** to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians **consider adding either a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic control when a second oral therapy is considered.** (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.) ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing **benefits, adverse effects, and costs.**

Insufficient evidence exists for clinical outcomes, including mortality, cardiovascular morbidity, and micro- or macrovascular outcomes, for most drugs and drug comparisons. The evidence review did not address whether patients who are already taking sulfonylureas and have stable HbA_{1c} levels should switch to another medication. No data exist regarding the best time to add oral therapies to lifestyle modifications.

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2017)

- Όλα τα διατιθέμενα φάρμακα έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, και η επιλογή ενός εκάστου πρέπει να γίνεται με βάση τα παρακάτω:
 - Αποτελεσματικότητα (αξιολογείται και η διάρκεια της επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων)
 - Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Κίνδυνο υπογλυκαιμίας
 - Επίδραση στο σωματικό βάρος (αύξηση, μείωση ή ουδέτερη δράση)
 - Μηχανισμό δράσης
 - Ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις πέρα της αντιυπεργλυκαιμικής ιδίως στο καρδιοαγγειακό σύστημα
 - Ευκολία χορήγησης
 - Νεφρική λειτουργία
 - Τυχόν ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας
 - Τυχόν ύπαρξη ηπατικής ανεπάρκειας
 - Κόστος τόσο για τον ασθενή, όσο και για το σύστημα υγείας (άμεσο και έμμεσο από τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου)

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2017)

Πίνακας 6.1. Επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ						
ΔΙΑΙΤΑ ΑΣΚΗΣΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ						
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Αποτελεσματικότητα Υπογλυκαιμία Σωματικό βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος Καρδιοαγγειακό όφελος	ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ Υψηλή (+++) Όχι Ουδέτερη ή μικρή μείωση ΓΕΣ διαταραχές, σπάνια γαλακτική οξέωση Πολύ χαμηλό Ναι (UKPDS)					
ΔΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ Αποτελεσματικότητα Υπογλυκαιμία Σωματικό βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος	ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΑ (SU) Υψηλή (+++) αλλά πρόσκαιρη Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Χαμηλό	ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ (PIO) Υψηλή (+++) και με διάρκεια Όχι Αύξηση Οίδημα, κατάγματα, καρδιακή ανεπάρκεια. Χαμηλό	DPP-4i Μέτρια (++) Όχι Ουδέτερη Όχι σημαντικές Υψηλό	SGLT2i Μέτρια (++) μεγαλύτερη σε υψηλές HbA1c Όχι Μείωση Λοιμώξεις ουρογενν., αφυδάτωση Υψηλό	Μιμητικά GLP-1 Υψηλή (++++ με διάρκεια) Όχι Μείωση ΓΕΣ διαταραχές Πολύ υψηλό	Βασική ινσουλίνη (BI) Υψηλή (++++) Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Πακίλλει
Καρδιοαγγειακή ασφάλεια	Αμφισβητείται	Πιθανό όφελος (PROACTIVE, IRIS)	Ασφάλεια (αυξημένη νοσηλεία για ΚΑ με σαζαγλιπτίνη)	Όφελος (εμπιαγλιφλοζίνη) (EMPAREG).	Όφελος (LEADER, SUSTAIN-6) ή ασφάλεια (ELIXA)	Ναι (ORIGIN)
ΤΡΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ	MET + SU + DPP-4i + PIO + SGLT2i + GLP-1 + BI	MET + PIO + SU + DPP-4i + SGLT2i (προσοχή dapa-) + GLP-1 + BI	MET + DPP-4i + SU + SGLT2i + PIO + BI	MET+SGLT2i + SU + DPP-4i + PIO, όχι με dapa- + GLP-1 + BI	MET + GLP-1 Μιμητικά + SU + PIO + SGLT2 + BI	MET + BI + SGLT-2i + DPP-4i + GLP-1 + PIO
ΕΠΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΡΙΠΛΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ	Εάν λαμβάνει τριπλό συνδυασμό και δεν επιτυγχάνει τους στόχους απαιτείται η έναρξη ενέσιμης θεραπείας, (βασική ινσουλίνη ή GLP-1 μιμητικό μακράς δράσης). Διατηρούνται όσα από του στόματος διακία έχουν ένδειξη συγχρόνησης εφόσον κριθούν απαραίτητα από τον θεράποντα ιατρό. Αν λαμβάνει βασική ινσουλίνη μπορεί να προστεθεί GLP-1 μιμητικό ή γευματική ινσουλίνη ή να τεθεί σε έτοιμα μείγματα ινσουλίνης διατηρώντας μόνο τη μετφορμίνη. Αν λαμβάνει GLP-1 μιμητικό μπορεί να προστεθεί βασική ινσουλίνη. Αν ο ασθενής δεν επιθυμεί ενέσιμη θεραπεία μπορεί να επιχειρηθεί προσθήκη επιπλέον από του στόματος φαρμάκου (π.χ. PIO, SGLT2i)					

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT-2i Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

- Standards of Care 2017 - Σε ασθενείς με μακροχρόνια μη-ελεγχόμενο ΣΔτ2 και **εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο**, θα πρέπει να σκέφτεστε την εμπαγλιφλοζίνη και τη λιραγλουτίδη, καθώς έχει φανεί ότι μειώνουν την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα όταν προστίθενται στη συνήθη αγωγή.
- Τρέχουσες μελέτες εξετάζουν τα καρδιαγγειακά οφέλη άλλων παραγόντων αυτών των κατηγοριών.

Μελλοντικές οδηγίες;;;

Επιλογή βάσει «σκληρών» εκβάσεων;;;

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Triple therapy

Ασθενείς με
εγκατεστημένη
καρδιαγγειακή
νόσο



Combination injectable therapy[‡]

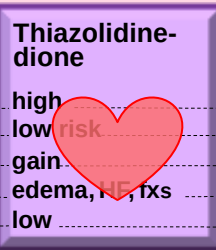
Healthy eating, weight control, increased physical activity & diabetes education

Metformin

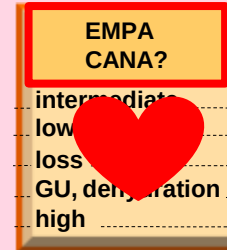
high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA1c target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

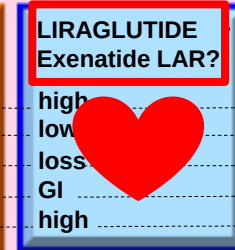
Metformin
+



Metformin
+

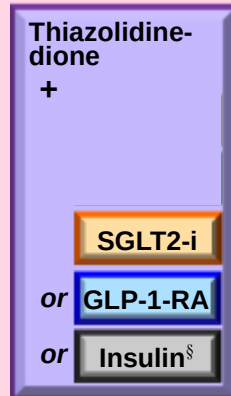


Metformin
+

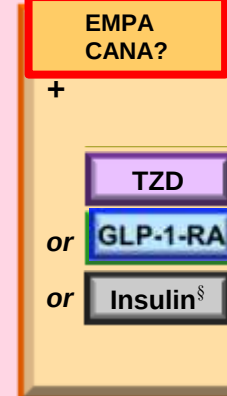


If HbA1c target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

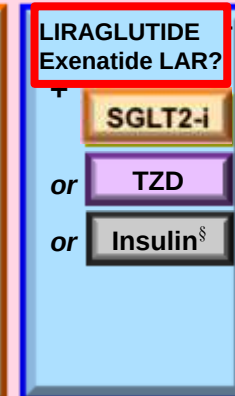
Metformin
+



Metformin
+



Metformin
+



If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGL T2-i:

Metformin
+

GLP-1 receptor agonist + Basal insulin analog

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Triple therapy



Combination injectable therapy[‡]

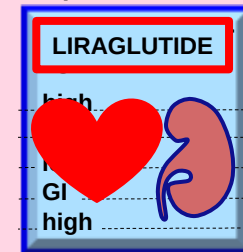
Healthy eating, weight control, increased physical activity & diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

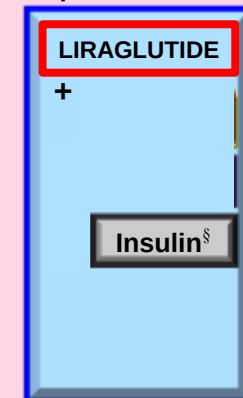
If HbA1c target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Metformin
+



ation (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Metformin
+



Ασθενείς με
εγκατεστημένη
KAN & XNA

If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGL T2-i:

Metformin
+

GLP-1 receptor agonist + Basal insulin analog

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Triple therapy



Combination injectable therapy[‡]

Healthy eating, weight control, increased physical activity & diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA1c target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Metformin
+

DPP-4
inhibitor

intermediate
low risk
neutral
rare
high

Metformin
+

LIRAGLUTIDE

high
low risk
loss
GI
high

If HbA1c target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Metformin
+

DPP-4
Inhibitor
+

Insulin[§]

Metformin
+

LIRAGLUTIDE
+

Insulin[§]

Ασθενείς
ηλικιωμένοι,
ή/και με
eGFR <60

If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGL T2-i:

Metformin
+

GLP-1 receptor agonist + Basal insulin analog

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs



Triple therapy



Combination injectable therapy[‡]

Healthy eating, weight control, increased physical activity & diabetes education

DPP-4 inhibitor

intermediate
low risk
neutral
rare
high

GLP-1 receptor agonist

high
low risk
loss
GI
high

Insulin (basal)

highest
high risk
gain
hypoglycemia
variable

If HbA1c target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Ασθενείς με
eGFR <30

DPP-4 Inhibitor

+

Insulin[§]

GLP-1 receptor agonist

+

Insulin[§]

Insulin (basal)

+

DPP-4-i

GLP-1-RA

If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGL T2-i:

Basal Insulin + Mealtime Insulin

Συμπεράσματα

- Οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας κατέδειξαν όχι μόνο ασφάλεια, αλλά και οφέλη για τουλάχιστον δυο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες και δυο κατηγορίες
- Νεότερα δεδομένα θα είναι σύντομα διαθέσιμα για να επιβεβαιώσουν(;) αυτά τα αποτελέσματα
- Χρειάζονται επιπλέον στοιχεία για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προκαλούν αυτά τα θετικά αποτελέσματα
- Για τους ασθενείς με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο υπάρχουν πλέον δυο αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες με σίγουρο ΚΑ όφελος και τρεις με δυνητικό.
- Προτίμηση για παράγοντες που όχι απλά δεν αυξάνουν αλλά και ελαττώνουν τα ΚΑ συμβάντα και την ΚΑ θνησιμότητα
- **Τα αποτελέσματα αυτά πιθανότατα θα οδηγήσουν σε αναθεώρηση των θεραπευτικών οδηγιών**

Συμπεράσματα

- Επιλογή με βάση
 - CV ασφάλεια/αποτελεσματικότητα
 - Προτιμήσεις – προτεραιότητες ασθενών
- Ασθενείς με **υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο**: εμπαγλιφλοζίνη, λιραγλουτίδη (σεμαγλουτίδη;) καναγλιφλοζίνη; εξενατίδη LAR;
- Ασθενείς με **καρδιακή ανεπάρκεια**: Αποφυγή σαξαγλιπτίνης
- **Παχύσαρκοι, υπερτασικοί**: GLP-1 RA & SGLT-2i
- Οι νεότερες θεραπευτικές επιλογές (DPP-4i, SGLT-2i και GLP-1 RA) **ελαττώνουν** την **HbA_{1c}**, χωρίς να αυξάνουν την επίπτωση **υπογλυκαιμιών**
- **Ηλικιωμένοι & ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**: DPP-4i & GLP-1 RA



**Διαβητολογικό Κέντρο, Μονάδα Κλινικής Έρευνας & Τεκμηριωμένης Ιατρικής
Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης**



cebm@auth.gr



[@cebmgr](https://twitter.com/cebmgr)



www.cebm.gr