Захарен диабет и сърдечно-съдови усложнения

Проф. Кирил Христозов, дм

Клиника по ендокринология

УМБАЛ“Св.Марина“, Варна

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.

BG-GLUX-00016
Дата на одобрение: октомври 2020
ИАЛ-44123/20.10.2020

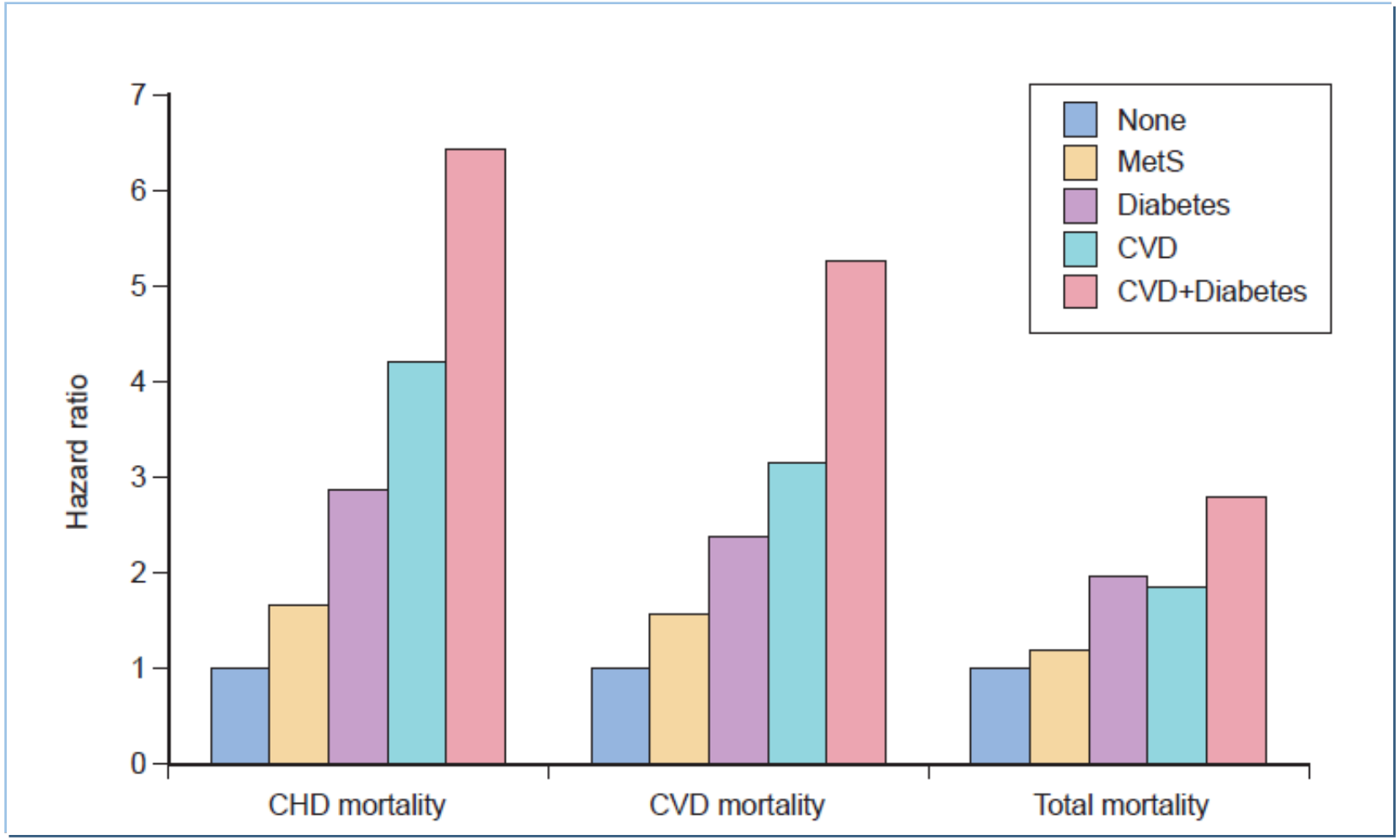
Разпространението на захарния диабет се увеличава по целия свят

Данни от 2019

През 2019, **463 милиона хора имат установен Захарен диабет**

Estimated number of people with diabetes worldwide per region (20–79 years) in 2019.
International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 9th edn. 2019. IDF: Brussels, Belgium. Available at: http://https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf

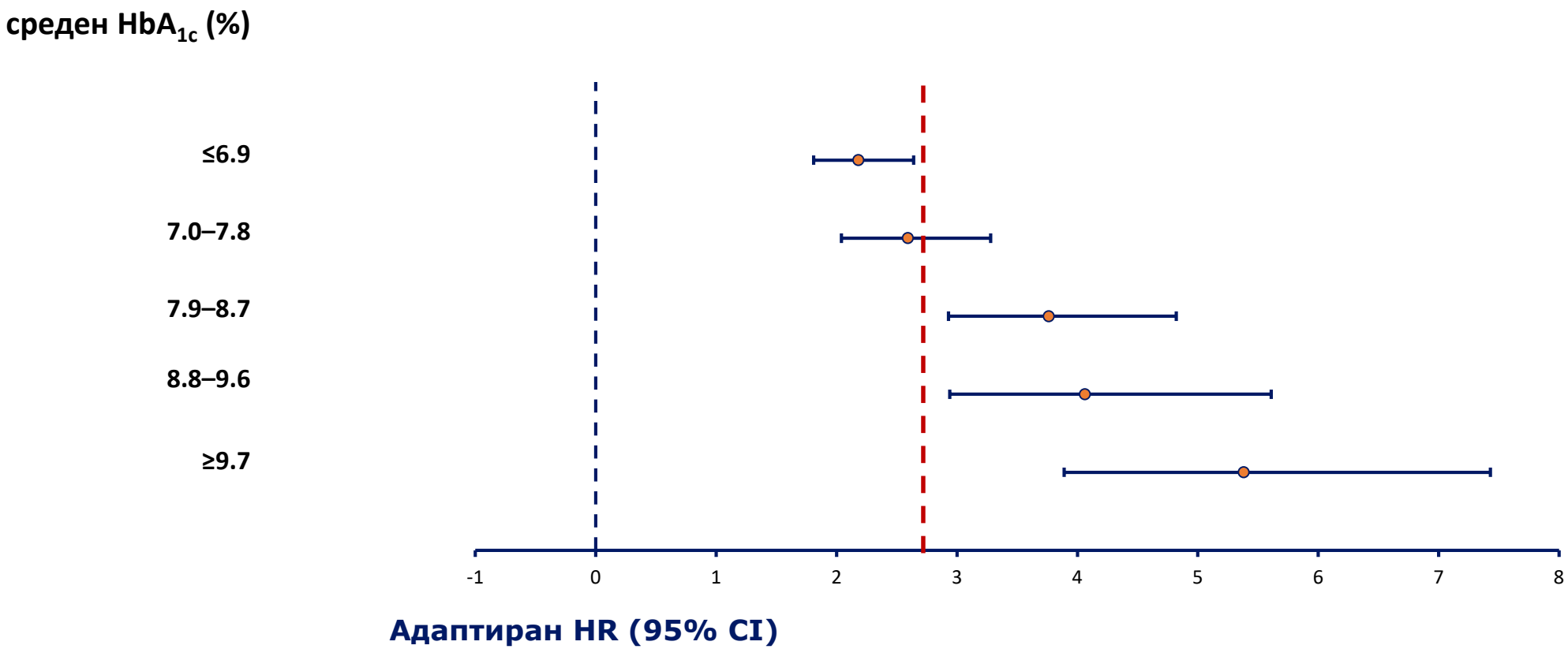
Сърдечно-съдова и обща смъртност при мъже/жени от САЩ - 30 - 74 год



Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation *110:1239, 2004.*

СС заболявания са основна причина за смърт при пациентите със ЗД тип 2

връзка между ЗД тип 2 и смъртността поради СС заболяване (<55 години)



Multivariate analysis adjusts for smoking status, race, family history of CV disease or cancer, alcohol intake and daily energy intake

CI, confidence interval; СС, сърдечно-съдово; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HR, hazard ratio; ЗДТ2, захарен диабет тип 2

Tancredi M et al. *N Engl J Med* 2015;373:1720–1732

Сърдечната недостатъчност е <u>често придружаващо заболяване на ЗДТ2</u>, което настъпва рано в хода на диабета

Процент пациенти със ЗДТ2 и асимптоматична левокамерна дисфункция (АЛКД) [1]

- ✓ Близо 2/3 от пациентите със ЗДТ2 развиват асимптоматична ЛК дисфункция 5 години след поставяне на диагноза ЗДТ2.
- ✓ Многоцентрово проучване, което анализира клиничните и ехокардиографски характеристики на пациенти със ЗДТ2 (n=386).

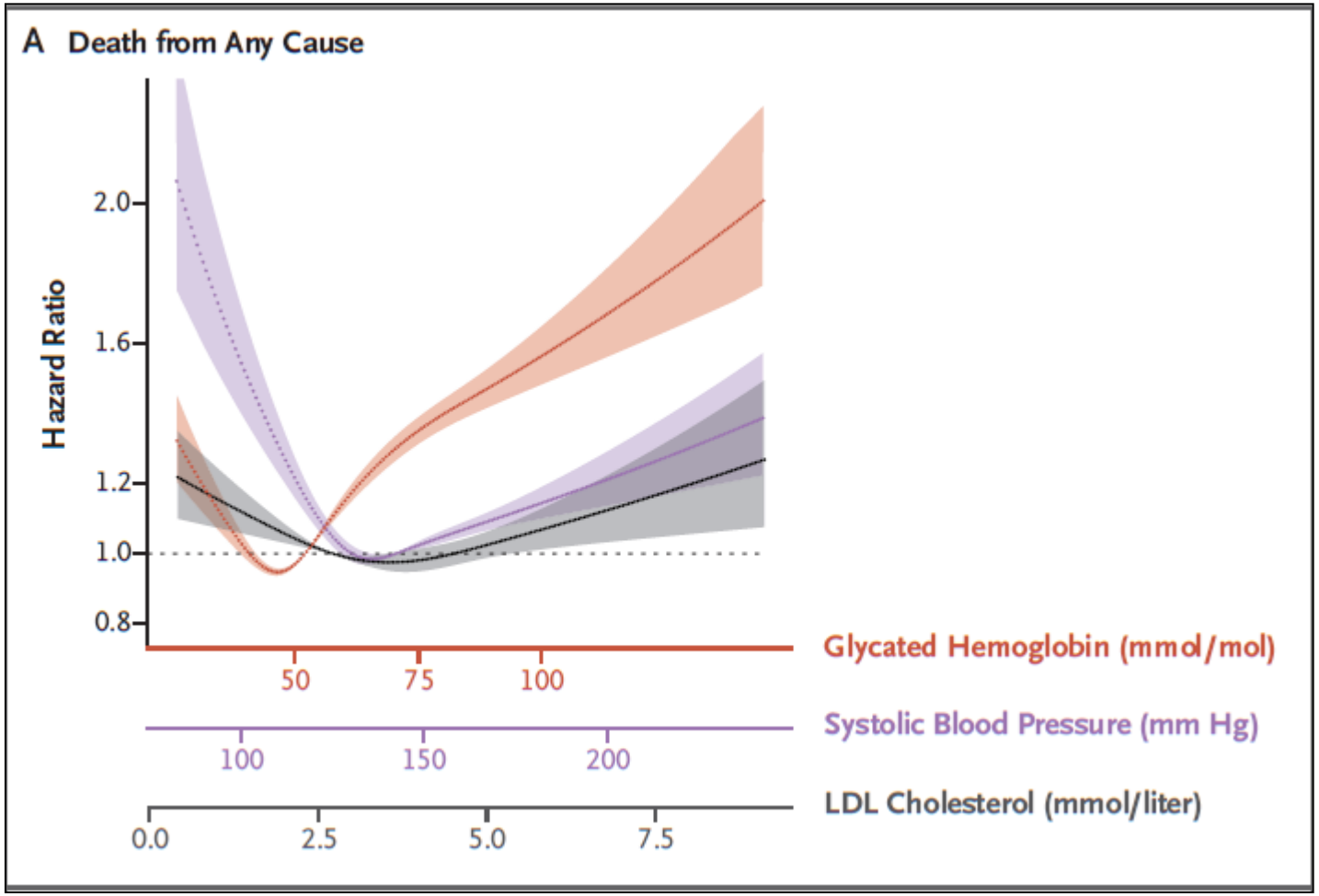
Адаптирано по Faden G et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101:309-316. Диастолна ЛК дисфункция n=61; Систолна ЛК дисфункция n=106; Систолна и диастолна ЛК дисфункция n=95

Кардиореналната болест е най-честото СС усложнение при пациентите със ЗД2 и настъпва рано в хода на заболяването

Първоначална проява на ССЗ при пациенти със ЗД2*

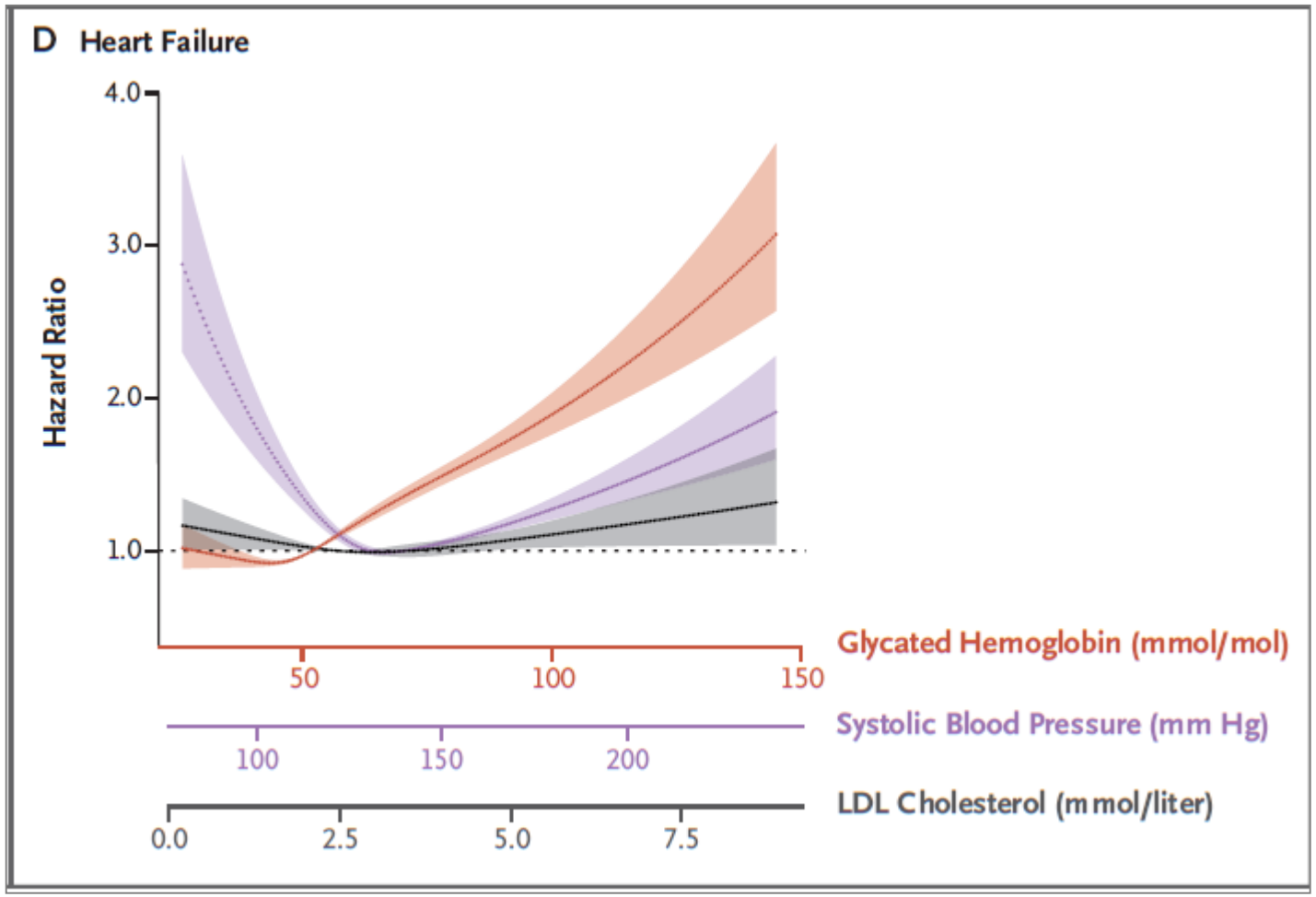
Birkeland KI et al. Poster presented at the 79th ADA Scientific Sessions , San Francisco, US.*Проучване от реалната клинична практика с пациенти от Германия, Япония, Норвегия и Швеция (n=645 180).

Връзка между HbA1c, САН и LDL х-л и обща смъртност



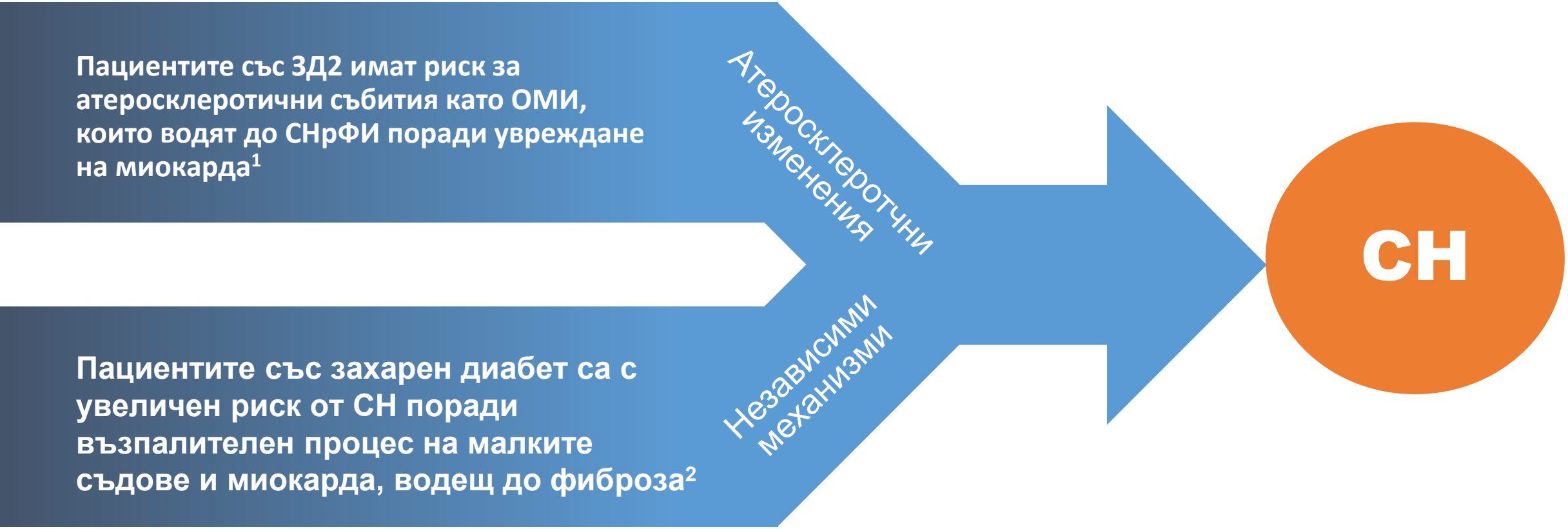
A Rawshani et al. N Engl J Med 2018;379:633-644.

Връзка между HbA1c, САН и LDL х-л и сърдечна недостатъчност



A Rawshani et al. N Engl J Med 2018;379:633-644.

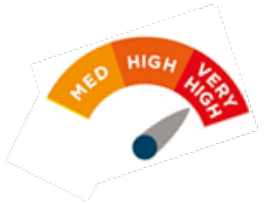
ЗД води до СН както чрез атеросклеротични промени, така и чрез независими от атеросклерозата механизми



1. Simone G, et al. *J Hypertens.* 2010;28(2):353–360. **2.**. Redfield MM. *N Engl J Med.* 2016;375:1868-1877; СН-сърдечна недостатъчно; СНрФИ- СН с редуцирана фракция на изтласкване; ЗД - захарен диабет

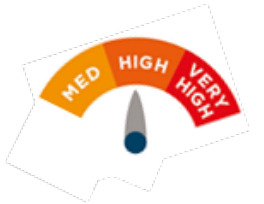
Оценка на СС риск на пациент със ЗД

2019 препоръките[1a] на ESC от 2019 оценяват СС риск при пациенти с диабет и пре-диабет като надграждат препоръките от 2016[2], използващи SCORE риска за превенция на СС заболявания



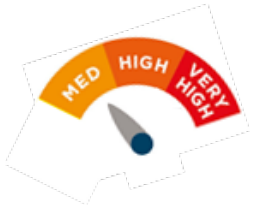
Много висок риск

Пациенти със ЗД и установено ССЗ
или наличие на органна увреда[b]
или три или повече големи СС рискови фактори[c]
или ранно поставена диагноза ЗД тип 1, с давност >20 год



Висок риск

Пациенти **с давност** на захарния диабет **≥10** год.; **без увреждане на органите**; **наличие** дори **и на един СС рисков фактор[c]**



Умерен риск

Млади пациенти (ЗД тип 1 на възраст **<35** год. или ЗД тип 2 на възраст **<50** год.) **с давност** на диабета **<10** год., **без наличие на нито един СС рисков фактор[c]**

[a]Модифицирани на базата на препоръките на ESC от 2016 [2]
[b]Протеинурия, бъбречна увреда eGFR ≥30 mL/min/1.73 m2, лявокамерна хипертрофия или ретинопатия
[c]възраст, хипертония, дислипидемия, тютюнопушене, затлъстяване

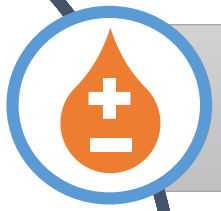
1. Cosentino F et al. *Eur Heart J* 2019;00:1–69; 2. Piepoli MF et al. *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381

Стратегия за намаляване на сърдечносъдовия риск при пациенти със захарен диабет

Промени в начина на живот

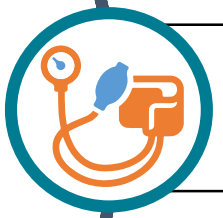
- намаляване приема на калории за редукция на екцесивно-високото телесно тегло (**IA**)
- умерена до интензивна физическа активност ≥150 мин./седмица за контрол на захарния диабет (**IA**)

Глюкоза



- **Прилагане на строг гликемичен контрол**, цел за **HbA_{1c} <7.0%** с цел намаляване на микроваскуларните усложнения(**IA**)

Артериално налягане

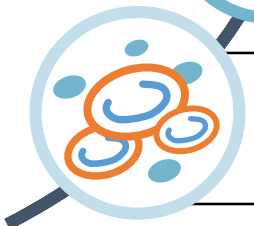


- Цел за САН **130/80 mmHg и <130 mmHg ако се толерира, но не <120/70** mmHg. При пациенти **>65 год**. целта за САН трябва да е в диапазона **130–139** mmHg (**IA**)

Липиди

- **Много висок СС риск - цел за LDL-C <1.4 mmol/L или редукция ≥50%** (**IB**)
- **Висок СС риск - цел за LDL-C <1.8 mmol/L или редукция ≥50% (IA)**
- Умерен СС риск – цел за LDL-C <2.5 mmol/L (**IA**)

Тромбоцити



- Висок/много висок риск – ацетилсалициловата киселина може да се има предвид за първична профилактика (**IIbA**)

Cosentino F et al. *Eur Heart J* 2019;00:1–69

ADA/EASD 2019 консенсус за глюкозопонижаваща терапия при ЗД тип 2

ТЕРАПИЯ НА ПЪРВИ ИЗБОР Е МЕТФОРМИН И ПРОМЯНА В НАЧИНА НА ЖИВОТ (ВКЛЮЧИТЕЛНО ПОВЛИЯВАНЕ НА ТЕЛЕСНОТО ТЕГЛО И ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ).

За да се избегне клиничната инерция, регулярно да се преоценя и модифицира лечението (3-6 месеца)

Показатели за висок риск ИЛИ установена АССБ, ХБЗ ИЛИ СН†

Преценете независимо от изходния HbA_{1c} или индивидуалната цел за нивото на HbA_{1c}

НЕ

Ако HbA_{1c} е над индивидуалната цел, действайте според долните указания

Превалиране на АССБ
- Установена АССБ
- Показатели за висок АССР (възраст ≥55 години + левокамерна хипертрофия или стеноза на коронарна артерия, каротидна артерия, ПАБ >50%)

Предпочита се GLP-1 РА с доказани СС ползи[1]
ИЛИ
SGLT2i с доказани СС ползи[1] при запазена бъбречна функция[2]

Ако HbA_{1c} е над целта

Ако има нужда от допълнителна интензификация или има непоносимост към GLP-1 РА и/или SGLT2i, изберете медикамент с доказана СС безопасност:
- За пациенти на лечение с GLP-1 РА, обмислете да добавите SGLT2i с доказани СС ползи[1]
- DPP-4i ако не е на лечение с GLP-1 РА
- Базален инсулин[4]
- ТЗД[5]
- СУП[6]

Превалиране на СН ИЛИ ХБЗ
- Особено при СН с ниска ФИ (Лявокамерна ФИ <45%)
- ХБЗ: По- конкретно eGFR 30-60 ml min-1 $[1.73m]^{-2}$ или UACR >30 mg/g, особено при UACR >300 mg/g

Предпочита се
SGLT2i с доказан ефект по отношение прогресията на СН и/или ХБЗ в Клинични изпитвания за СС безопасност ако eGFR е подходящ[3]
или
Ако има непоносимост или контраиндикация за употреба SGLT2i или ако eGFR е неподходящ[2], да се добави GLP-1 РА с доказани СС ползи[1]

Ако HbA_{1c} е над целта
- Избягвайте ТЗД при налична СН.
- Изберете медикамент с доказани СС ползи:
- За пациенти на лечение със SGLT2i, обмислете добавянето на GLP-1 РА с доказани СС ползи[1]
- DPP-4i (не saxagliptin) при наличие на СН (Ако не се лекува с GLP-1 РА)
- Базален инсулин[4]
- СУП[6]

НЕОБХОДИМОСТ ОТ НАМАЛЯВАНЕ НА ХИПОГЛИКЕМИИ

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i[2]	ТЗД
Ако HbA_{1c} е над целта	Ако HbA_{1c} е над целта	Ако HbA_{1c} е над целта	Ако HbA_{1c} е над целта
SGLT2i[2] **ИЛИ** ТЗД	SGLT2i[2] **ИЛИ** ТЗД	GLP-1 РА **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** ТЗД	SGLT2i[2] **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** GLP-1 РА

Ако HbA_{1c} е над целта

Продължете с добавянето на медикамент, както е показано горе

Ако HbA_{1c} е над целта

Обмислете добавянето на СУП[6] **ИЛИ** базален инсулин:
- Изберете последна генерация СУП с нисък риск от хипогликемии
- Обмислете базале инсулин с нисък риск от хипогликемии[7]

НЕОБХОДИМОСТ ОТ НАМАЛЯВАНЕ КАЧВАНЕТО НА ТЕГЛО ИЛИ УВЕЛИЧАВАНЕ ЗАГУБАТА НА ТЕГЛО

GLP-1 РА с добра ефикасност по отношение редукция на ТТ[8] **и /или** SGLT2i[2]

Ако HbA_{1c} е над целта

SGLT2i[2] | GLP-1 РА с добра ефикасност по отношение редукция на ТТ[8]

Ако HbA_{1c} е над целта

Ако е необходима четворна терапия, или има непоносимост или контра индикация за употреба на SGLT2i и/или GLP-1 РА, използвайте режим с нисък риск от покачване на ТТ
С ПРЕДПОЧИТАНИЯ
DPP-4i (ако не се лекува с GLP-1 РА)
Базирано на липсата на ефект по отношение ТТ

Ако има непоносимост или контра-индикация за употреба на DPP-4i или пациентът вече е на лечение с GLP-1 РА, внимателно добавяне на:
• СУП[6] • ТЗД[5] • Базален инсулин

РАЗХОДИТЕ СА ОСНОВНИЯТ ПРОБЛЕМ[9-10]

СУП[6] | ТЗД[10]

Ако HbA_{1c} е над целта

ТЗД[10] | СУП[6]

Ако HbA_{1c} е над целта

- Терапия с инсулин: базален инсулин с най- ниска допустима цена
ИЛИ
- Обмислете DPP-4i **ИЛИ** SGLT2i с най- ниската допустима цена[10]

†Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

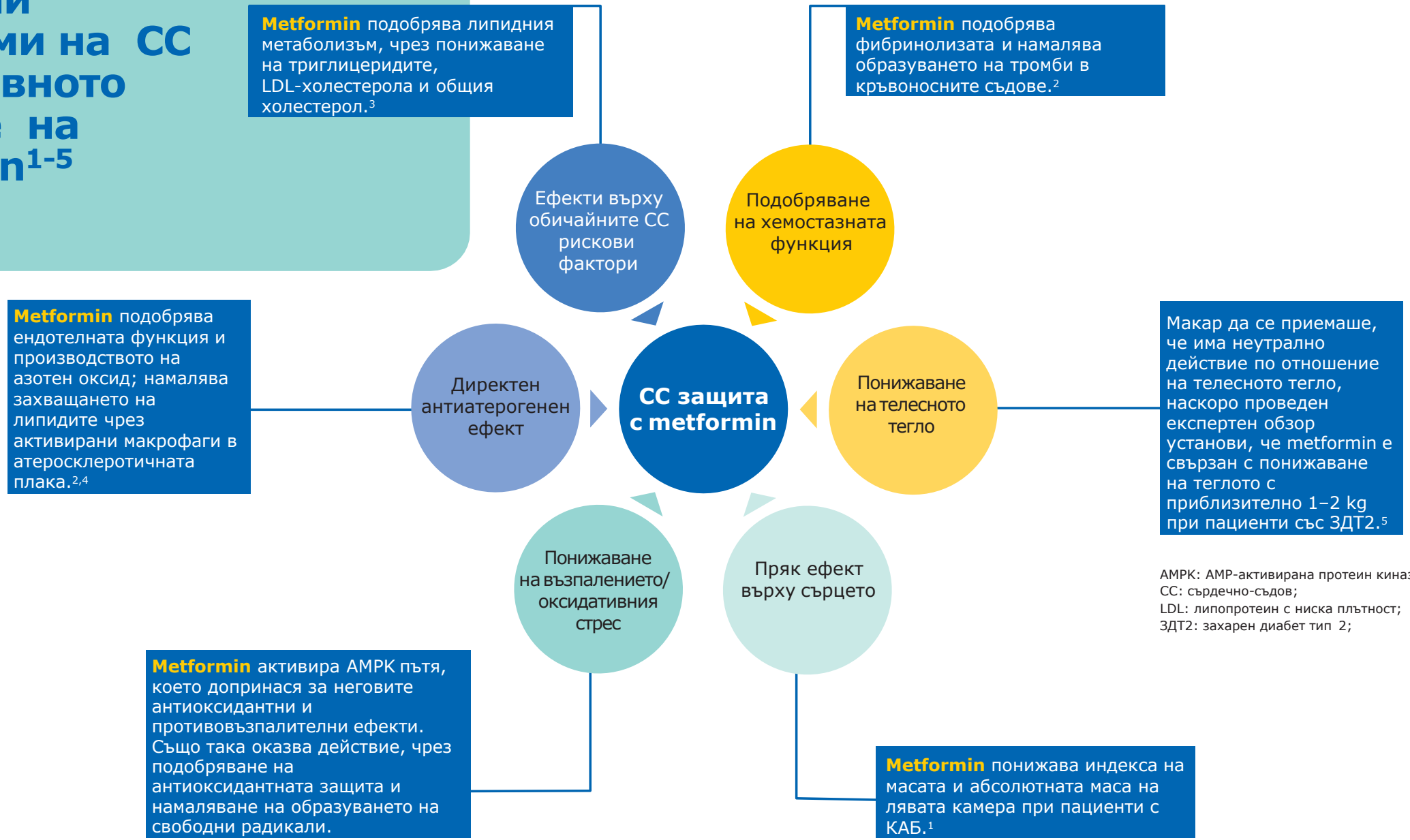
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE, Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF
4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia, Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Updates to the 2018 consensus report are indicated in red font

ASCVD, atherosclerotic CVD; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; MACE, major adverse cardiovascular event; SGLT2is, sodium glucose like cotransporter 2 inhibitors; SU, sulfonylureas; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinediones; UACR, urine albumin creatinine ratio

Diabetes Care; 2019:dci190066; Buse JB et al. Diabetologia 2019;doi:10.1007/s00125-019-05039-w

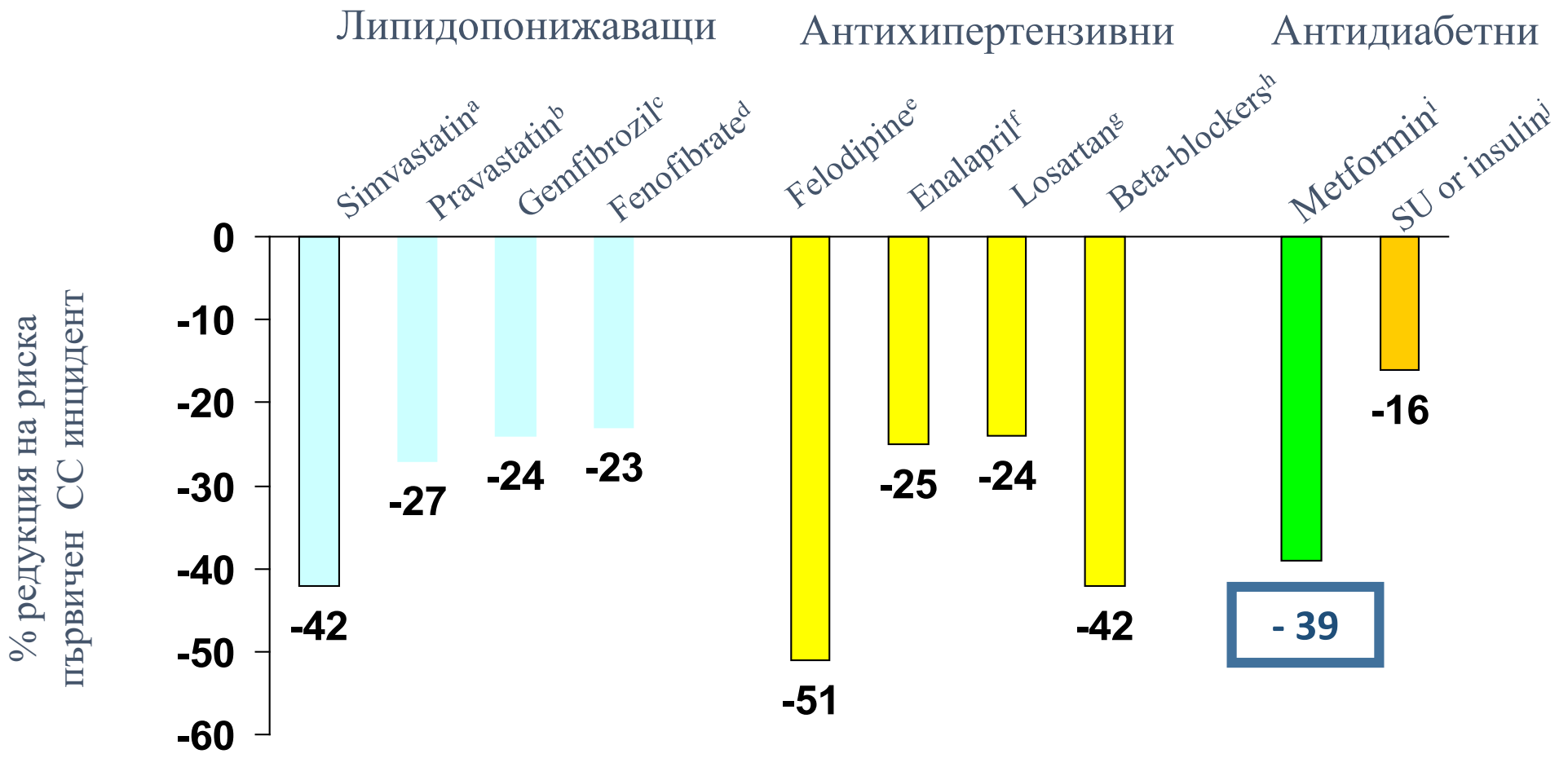
Възможни механизми на СС протективното действие на metformin[1-5]



AMPK: AMP-активирана протеин киназа;
СС: сърдечно-съдов;
LDL: липопротеин с ниска плътност;
ЗДТ2: захарен диабет тип 2;

1.Mohan, et al. Eur Heart J, 2019;40:3409-3417.2.Wiviott, et al. N Engl J Med, 2019;380:347-357.3.Zilov, et al. Diabetes Metab Res Rev, 2019;35:e3173.van Stee, et al. Cardiovasc Diabetol, 2018;17:94.
4.Teodoro, et al. Front Physiol, 2018;9:1857.5.Hurren, et al. Expert Opin Pharmacother, 2018;19:1087-1095.

Сърдечно-съдова протекция с метформин спрямо някои други фармакологични средства

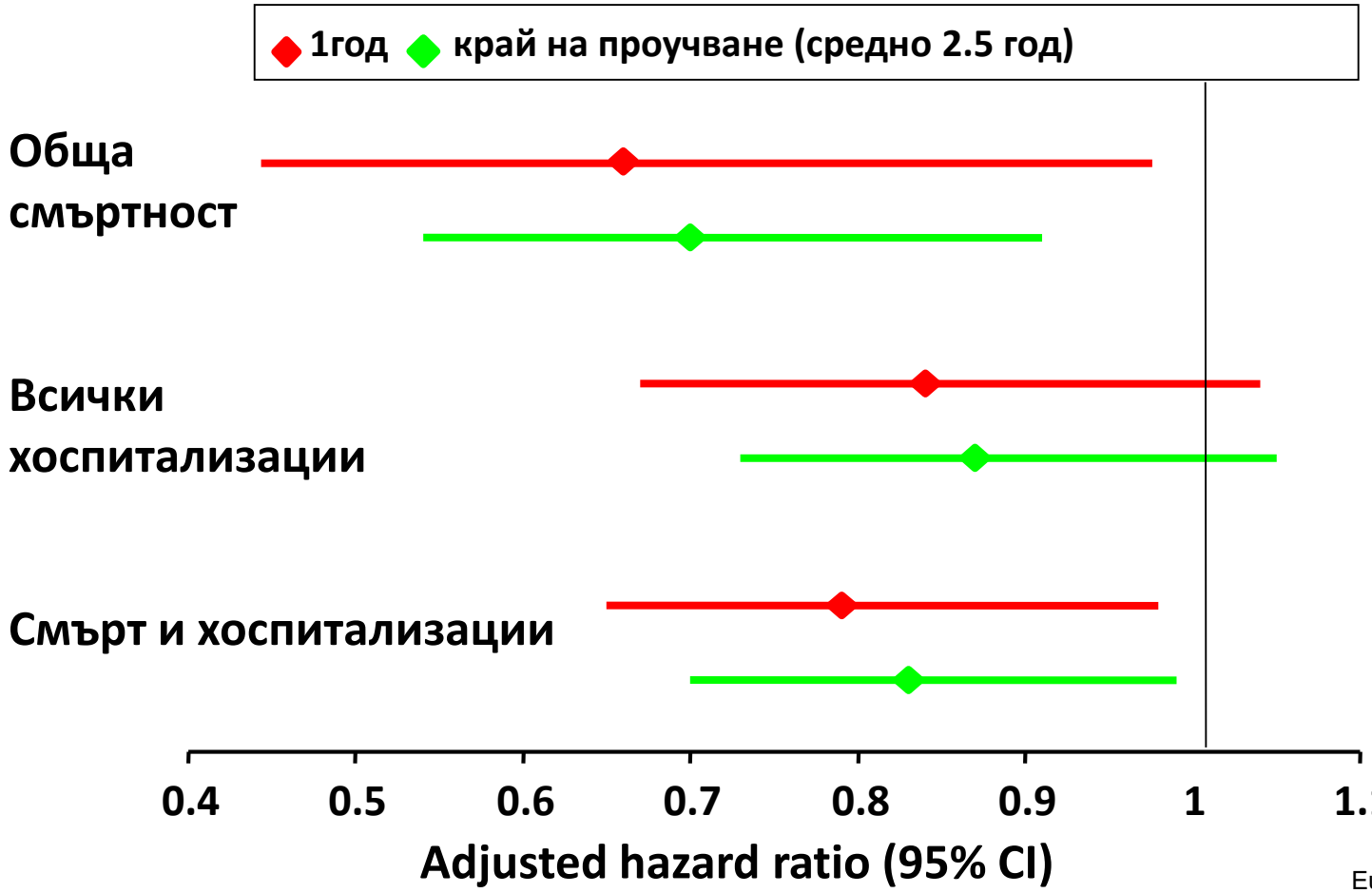


[a]4S Study; [b]CARE study; [c]VA-HIT Study; [d]DAIS trial; [e]HOT study; [f]HOPE Study; [g]LIFE study; [h]BIP study; [i]UKPDS 34; [j]UKPDS 33

Libby P. Diabetes Metab 2003;29:6S117-20; Libby P, Plutzky J. Circulation 2002;106:2760-63

Клиничен изход при монотерапия с Metformin на болни със СН

Монотерапия с Metformin vs. монотерапия със SU



Eurich DT et al. Diabetes Care 2005;28:2345-51

Обобщени данни на СС усложнения и смъртност, свързана с диабета. Наследствен ефект от ранното приложение на Metformin

UKPDS проучване
1977-1997

Проследяване след проучването
1997-2007

Смъртност, свързана с диабета

- 42%

- 30%

Обща смъртност

- 36%

- 27%

Миокарден инфаркт

- 39%

- 33%

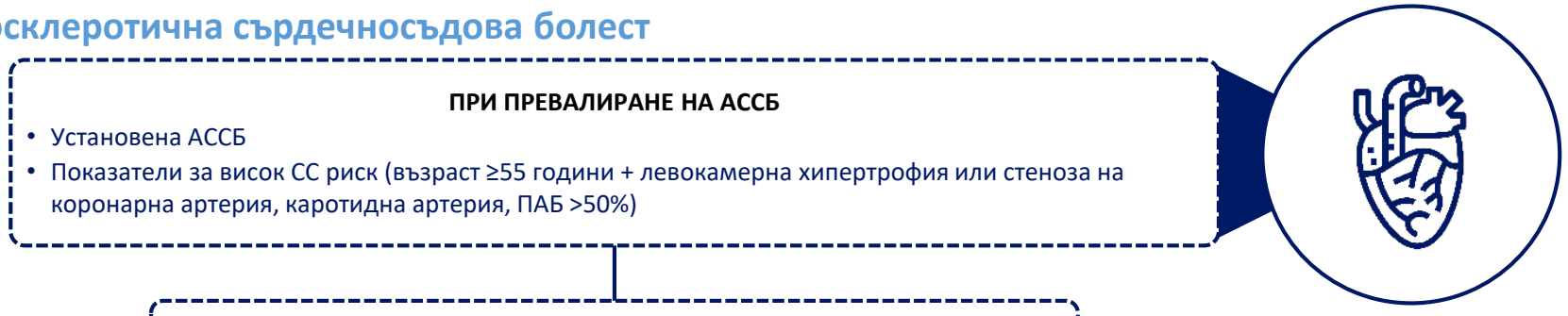
Намаляне на СС усложнения и смъртност в сравнение с други терапии

Намаляне на СС усложнения и смъртност в сравнение с други терапии

UKPDS 34. Lancet 1998;352:854–65

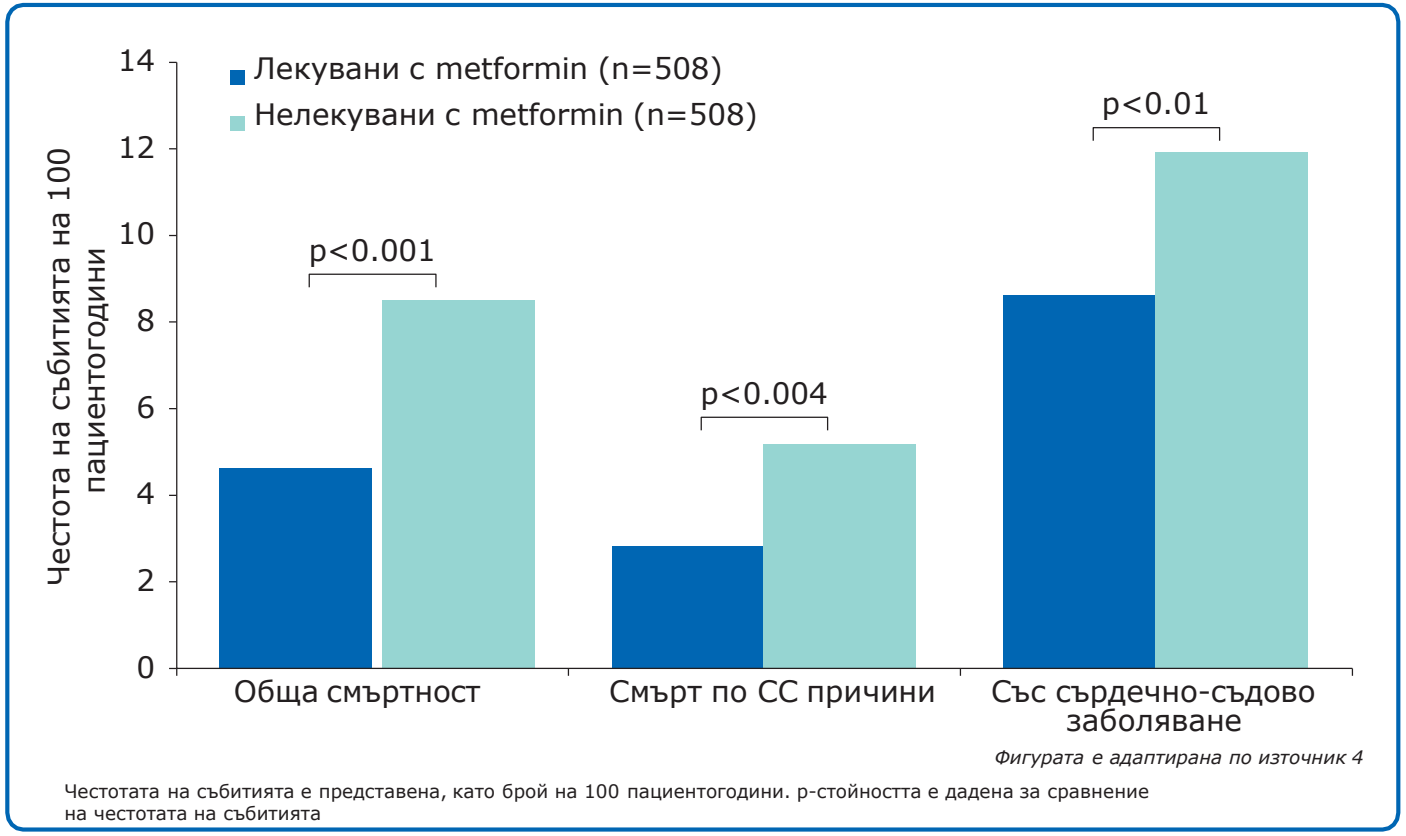
Как да изберем глюкозопонижаваща терапия при ЗД тип 2- ADA/EASD 2019 консенсус

При пациентите с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест



*дефинициите са дадени в консенсус
specifically, patients aged 55 years or older with coronary, carotid, or lower extremity artery stenosis >50%, left ventricular hypertrophy, an eGFR <60 mL/min/1.73m^2, or albuminuria
ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, CV disease; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; LVH, left ventricular hypertrophy; SGLT2i, sodium glucose like cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione; UACR, urine albumin-to-creatinine Ratio
Diabetes Care; 2019:dci190066; Buse JB et al. Diabetologia 2019;doi:10.1007/s00125-019-05039-w

Съпътстващата употреба на metformin е свързана с по-нисък риск от СС ефекти при пациенти на лечение с DPP-4 инхибитори[1,3] и SGLT-2 инхибитори.[2]



Фигурата е адаптирана по източник 4

Честотата на събитията е представена, като брой на 100 пациентогодини. p-стойността е дадена за сравнение на честотата на събитията

1.Crowley, et al. Diabetes Care, 2017;40:1787-1789.

2.Neuen, et al. 2019; Abstract presented at AACE 2019.

3.Crowley, et al. Diabetes Obes Metab, 2018.

4.Charytan, et al. Diabetes Obes Metab, 2019;21:1199-1208.

Честота на обща смъртност, смъртност по сърдечно-съдови причини и сърдечно-съдови събития при пациенти, лекувани с metformin, в сравнение с пациенти, нелекувани с metformin (кохорта от пациенти със сходни показатели за предразположение към СС усложнения)[4]

Ефект на metformin върху MACE

Протективен ефект на metformin по отношение на резултатите, свързани с MACE[1-9]

Инсулт	↓ на риска от инсулт при пациенти със ЗДТ2 (спрямо други медикаменти)[1]
	↑ (подобряване) на функцията на нервната система при пациенти с преживян инсулт и ЗДТ2 (при прилагане на metformin в комбинация с инсулин в сравнение с инсулин самостоятелно)[2]
HF	↓ на хоспитализациите и рехоспитализациите поради СН при пациенти със ЗДТ2 (спрямо други терапии)[3]
	↑ подобрение във функцията на миокарда при пациенти с преддиабет и СН (спрямо плацебо)[4]
МИ	↓ на кислородната консумация на миокарда спрямо плацебо[4]
	↑ на индекса на сегментната кинетика (WMI) спрямо плацебо[4]
ОКС и КАБ	↓ на обща смъртност при пациенти със ЗДТ2 и ОКС (спрямо лечение без metformin)6
	↓ на индекса на масата на лявата камера (LVMI) при пациенти с КАБ (спрямо плацебо)7
	↓ на ендотелната дисфункция и честотата на MACE при пациенти с преддиабет, стабилна стенокардия и необструктивна коронарна болест (спрямо лечение без metformin)8
Атеросклероза	↓ на наличието и степента на калцификация на коронарните артерии при мъже с преддиабет (спрямо промени в начина на живот)[9]

ОКС: остър коронарен синдром; КАБ: коронарна артериална болест; СН: сърдечна недостатъчност; LVEDV: телеидастолен обем на лявата камера; ЛКФИ: левокамерна фракция на изтласкване; LVESV: телесистолен обем на лявата камера; MACE: тежки нежелани сърдечно-съдови събития;

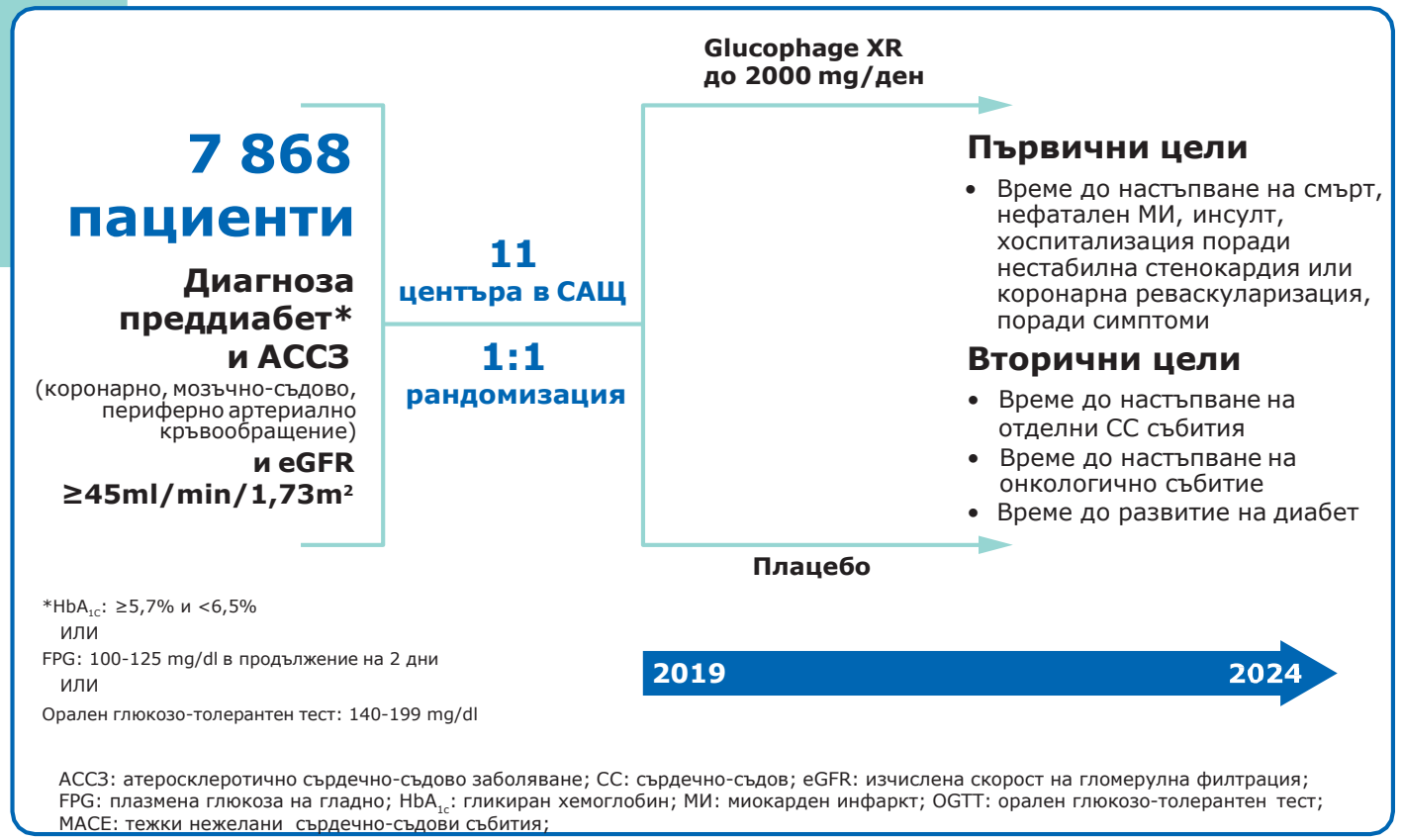
Терапията с Metformin демонстрира протективен ефект по отношение на отделни MACE, включително инсулт, СН, МИ, ОКС, КАБ и атеросклероза.[1-9]

1.Cheng, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014;23: e99-105.
2. Zhao, et al. Med Sci Monit, 2019;25:2186-2194.
3.Eurich, et al. Circ Heart Fail, 2013;6:395-402.
4.Larsen, et al. European Journal of Heart Failure, 2019;21 (Suppl. S1):327.
5.Chen, et al. Int J Clin Exp Med, 2018;11:8865–8872.
6. Jong, et al. Int J Cardiol, 2019;291:152-157.
7. Mohan, et al. Eur Heart J, 2019;40:3409-3417.
8.Sardu, et al. Diabetes Care, 2019;42:1946-1955.
9.Goldberg, et al. Circulation, 2017;136:52-64.

Текущото ново изпитване VA-IMPACT за оценка на сърдечно-съдовата безопасност изследва ефекта на лечението с metformin (Glucophage®) върху MACE при пациенти с предиабет.[1,2]

Изследваните показатели включват: време до настъпване на смърт, нефатален МИ, инсулт, хоспитализация поради нестабилна стенокардия или коронарна реваскуларизация по повод на симптоми. Очаква се изпитването да завърши през 2024 г.
Освен това са планирани два анализа с пряко сравнение (SMARTEST[1] и MACES[2]) на ефекта на metformin с този на DPP-4/SGLT-2 инхибитори.

Дизайн на изпитването VA-IMPACT



ACCЗ: атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС: сърдечно-съдов; eGFR: изчислена скорост на гломерулна филтрация; FPG: плазмена глюкоза на гладно; HbA_{1c}: гликиран хемоглобин; МИ: миокарден инфаркт; OGTT: орален глюкозо-толерантен тест; MACE: тежки нежелани сърдечно-съдови събития;

1.ClinicalTrials.gov. SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes (SMARTEST). 2020 [February 2020]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03982381.
2.ClinicalTrials.gov. Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). 2020 [February 2020]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT036270

✓ССЗ са основна причина за смъртност при пациенти с ЗДТ2.

✓**Metformin овладява основните СС рискови фактори –**
хипергликемия, без хипогликемии, способства за редукция на теглото и така **може да намали сърдечно-съдовите събития и смъртността.**

✓Metformin е **първа линия** на терапия при голяма част от пациентите със ЗДТ2, добавен към препоръката за промяна в начина на живот

Glucophage® XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg е лекарствен продукт по лекарско предписание
Дата на последно одобрение на КХП: 05.10.2018 г.
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД

Janani Rangaswami et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e840–e878. DOI: 10.1161/CIR.0664.Laween Uthman et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. Frontiers in Physiology. November 2018 | Vol 9