



Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2:

Η πανδημία του 21^{ου} αιώνα και οι νέες στρατηγικές στην αντιμετώπισή του, βασισμένες στις ινκρετίνες

Ευθ. Καπάνταης

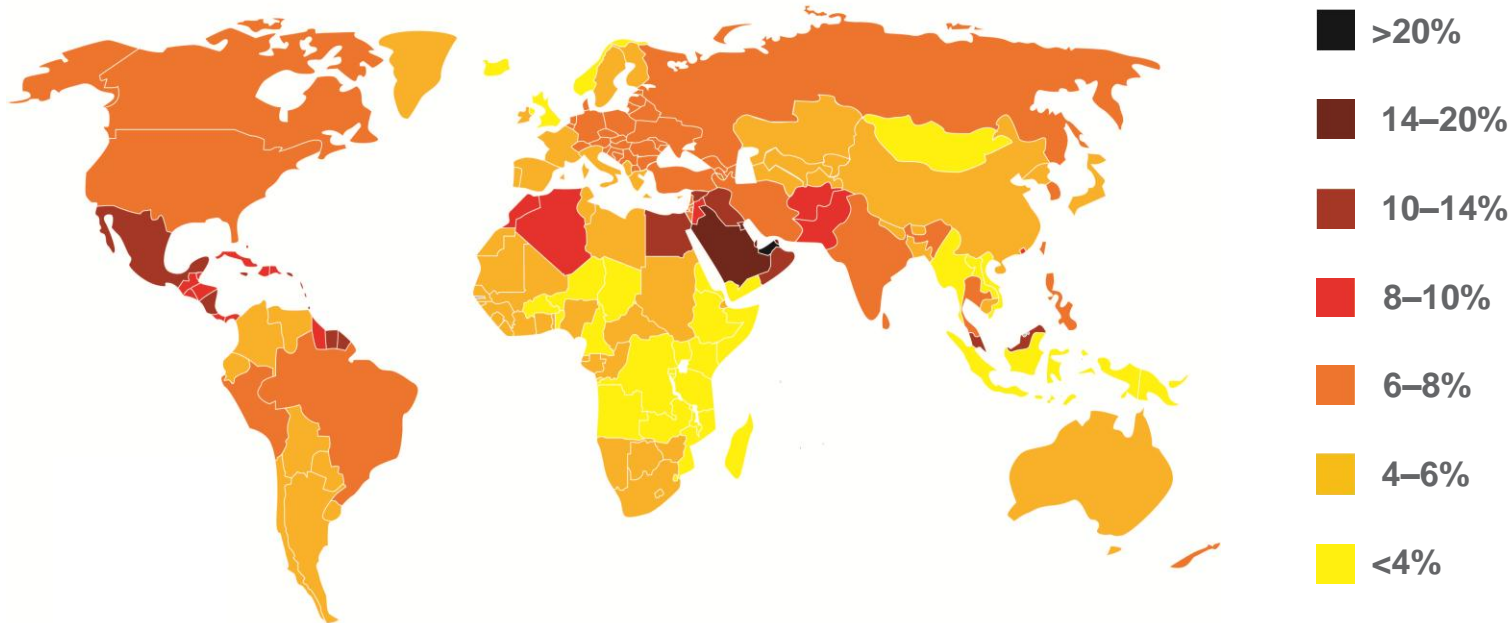
Διευθυντής

Τμήμα Διαβήτη – Παχυσαρκίας – Μεταβολισμού
Νοσοκομείο Metropolitan

Διαβήτης – μια αυξανόμενη απειλή παγκοσμίως

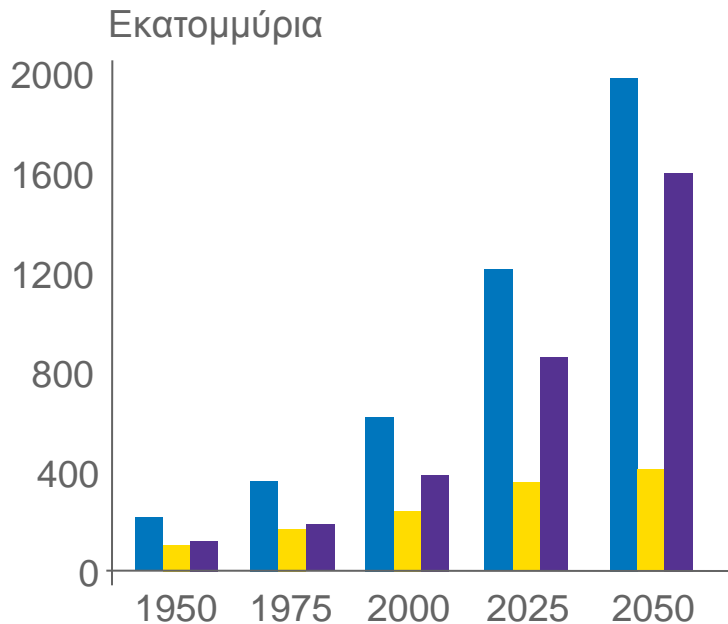
- Σήμερα υπάρχουν περισσότερα από 246 εκατομμύρια άτομα με διαβήτη παγκοσμίως
 - › Ο διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει το 85–95% αυτών των περιστατικών
- Αν δεν γίνει τίποτα για να επιβραδυνθεί η επιδημία, ο αριθμός αυτός θα μπορούσε να ξεπεράσει τα 380 εκατομμύρια έως το 2025

Επιπολασμός του σακχ. διαβήτη, 2007

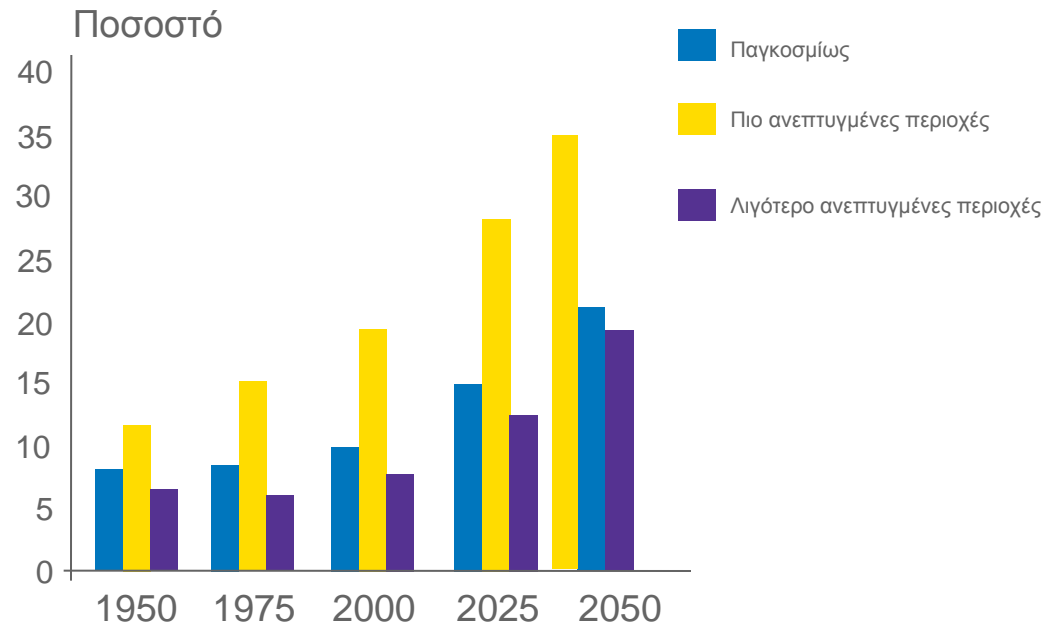


Ο πληθυσμός γηράσκει – οι άνθρωποι ζουν περισσότερο

**Αριθμός ατόμων 60 ετών και άνω:
παγκοσμίως και περιοχές ανά βαθμό
ανάπτυξης, 1950–2050**

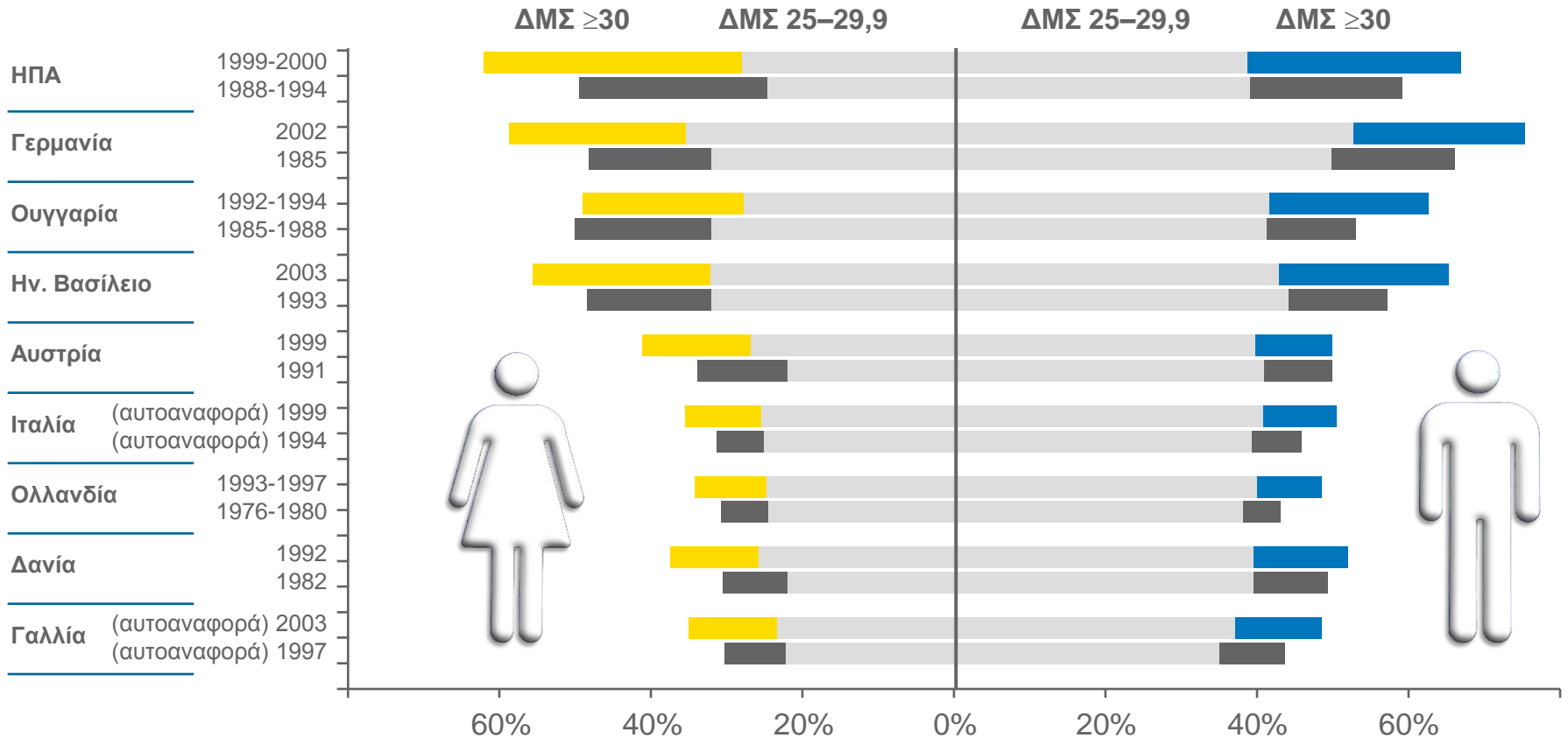


**Ποσοστό του πληθυσμού με ηλικία 60
ετών και άνω: παγκοσμίως και περιοχές
ανά βαθμό ανάπτυξης, 1950–2050**



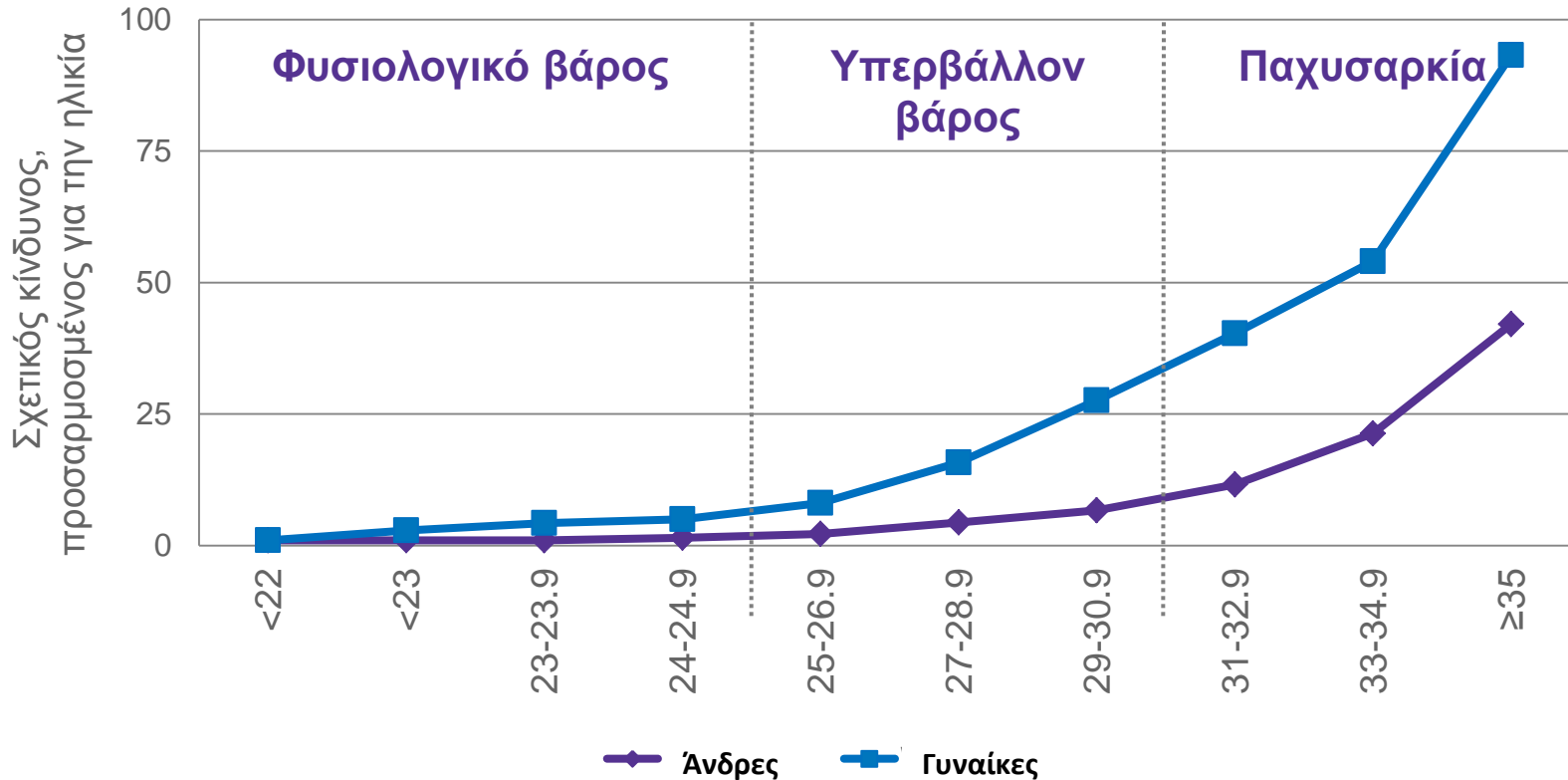
Τα περισσότερα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκα – ο επιπολασμός τους αυξάνεται

Μεταβολές στο υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία των ενηλίκων σε βάθος χρόνου



Τα παχύσαρκα και τα υπέρβαρα άτομα έχουν αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια

Σχέση μεταξύ ΔΜΣ και κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2

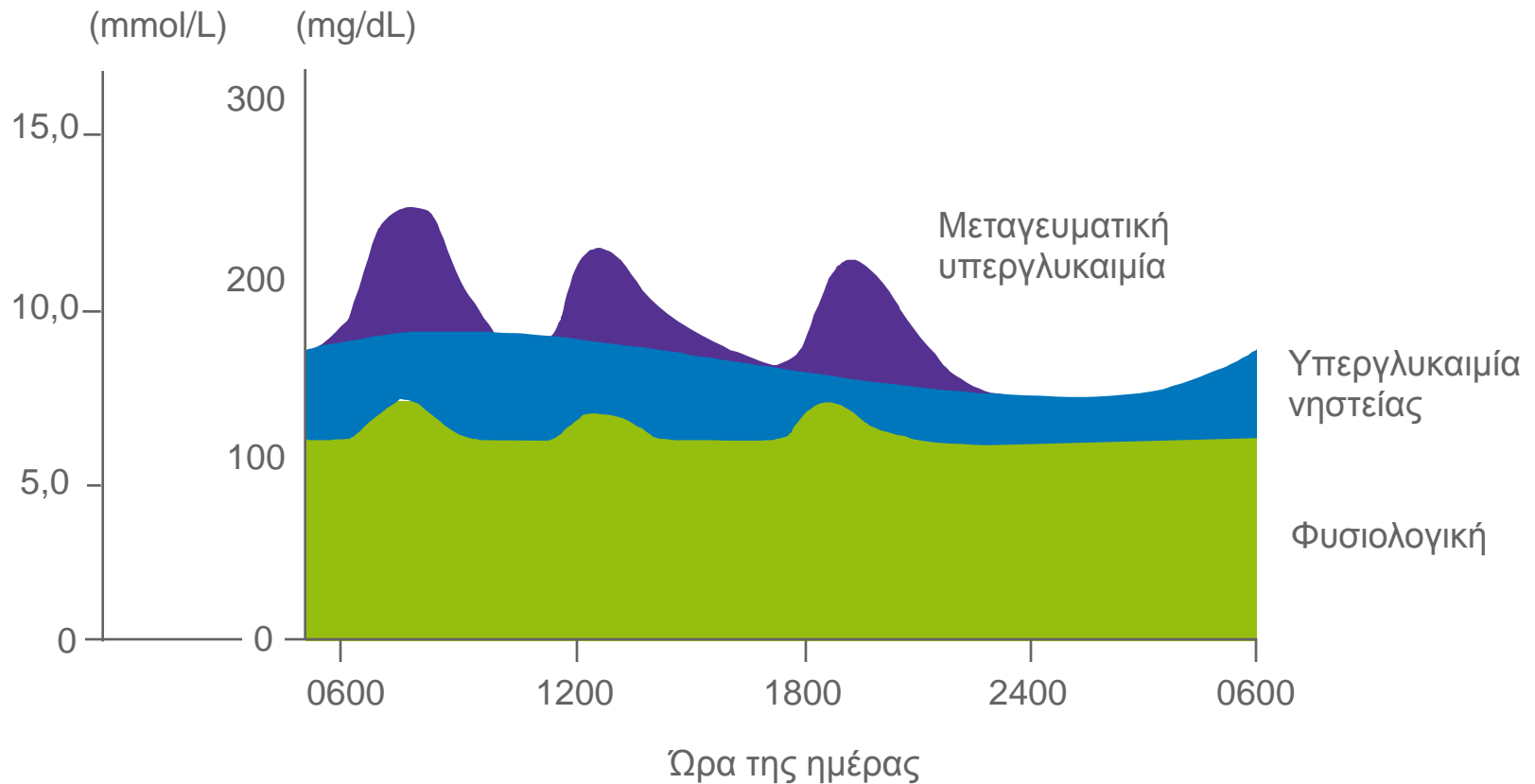




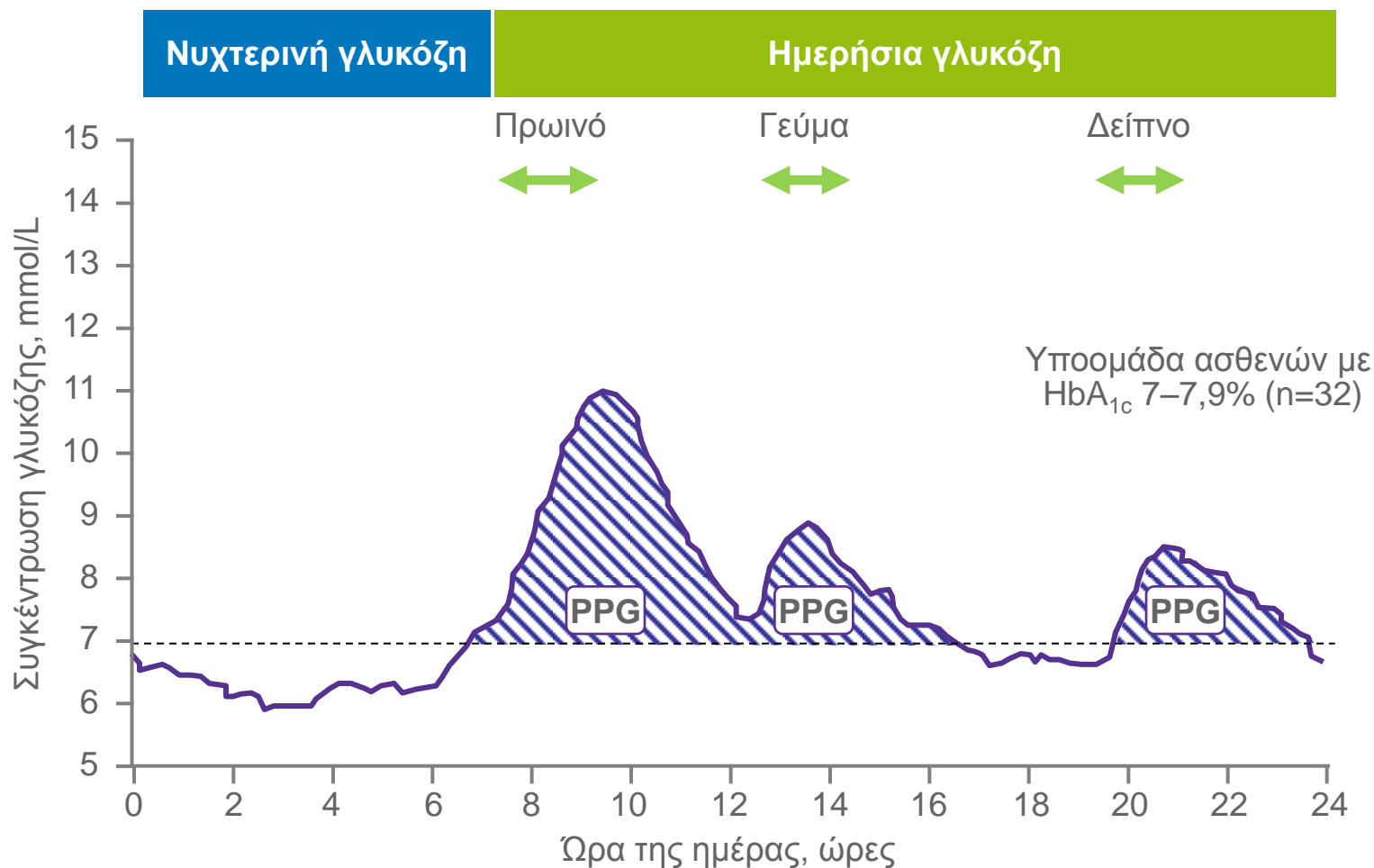
Παράμετροι ελέγχου της γλυκόζης

Η HbA_{1c} αντικατοπτρίζει την υπεργλυκαιμία τόσο σε νηστεία όσο και μεταγευματικά

Γλυκόζη πλάσματος



Η PPG έχει σημαντικές επιπτώσεις στο 24ωρο προφίλ γλυκόζης στα άτομα με διαβήτη τύπου 2



PPG: Μεταγευματική γλυκόζη

Γλυκαιμικοί στόχοι για την αντιμετώπιση των ατόμων με διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με τις συστάσεις διαφόρων οργανισμών¹

Οργανισμός	HbA _{1c} (%)	FPG (mg/dL)	PPG (mg/dL)
ADA-EASD ¹	<7	<130	<180
IDF-Ευρώπη ²	<6,5	<100	<140
AACE ³	≤6,5	<110	<140

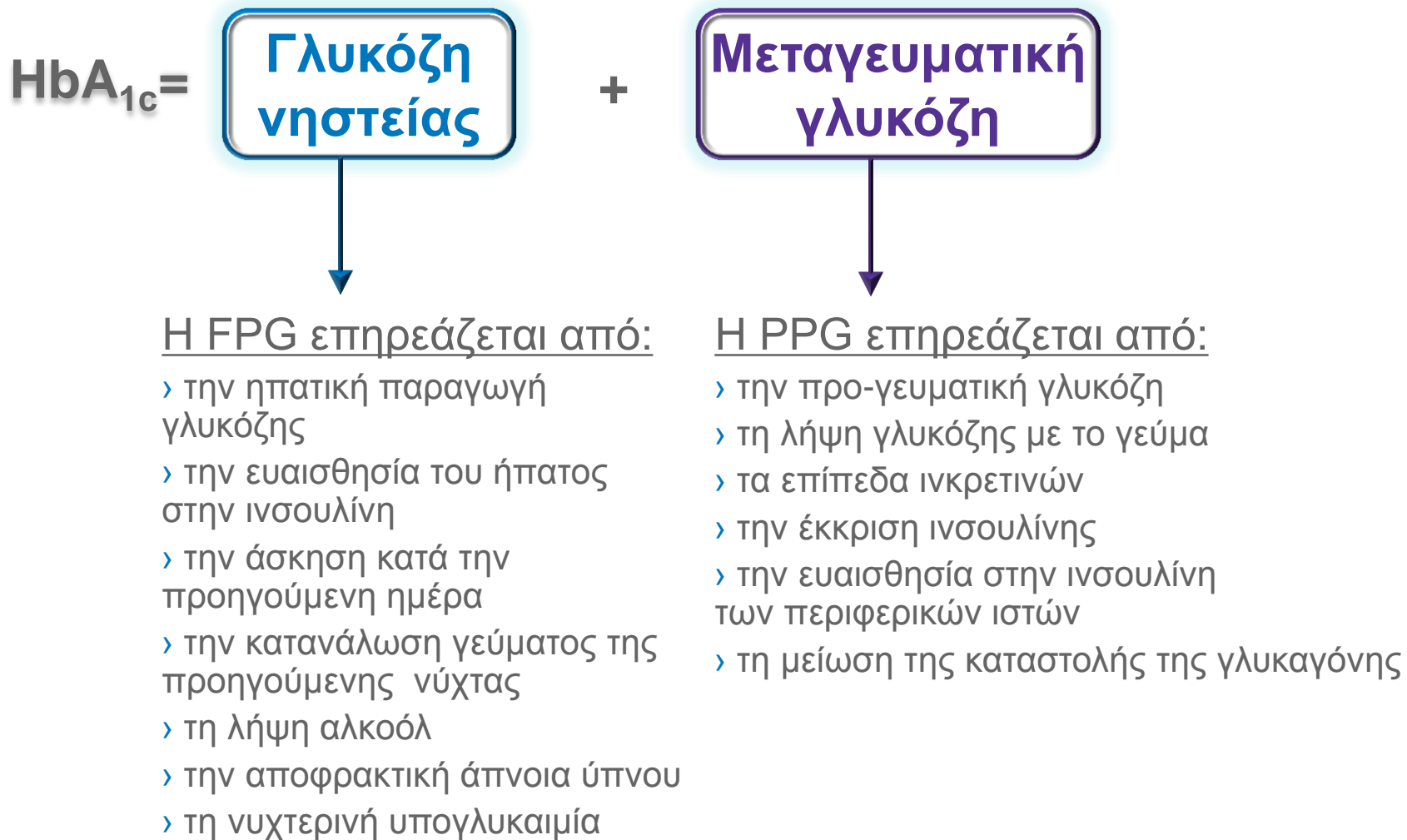
FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, PPG: Μεταγευματική γλυκόζη

ADA: Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, IDF: Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη

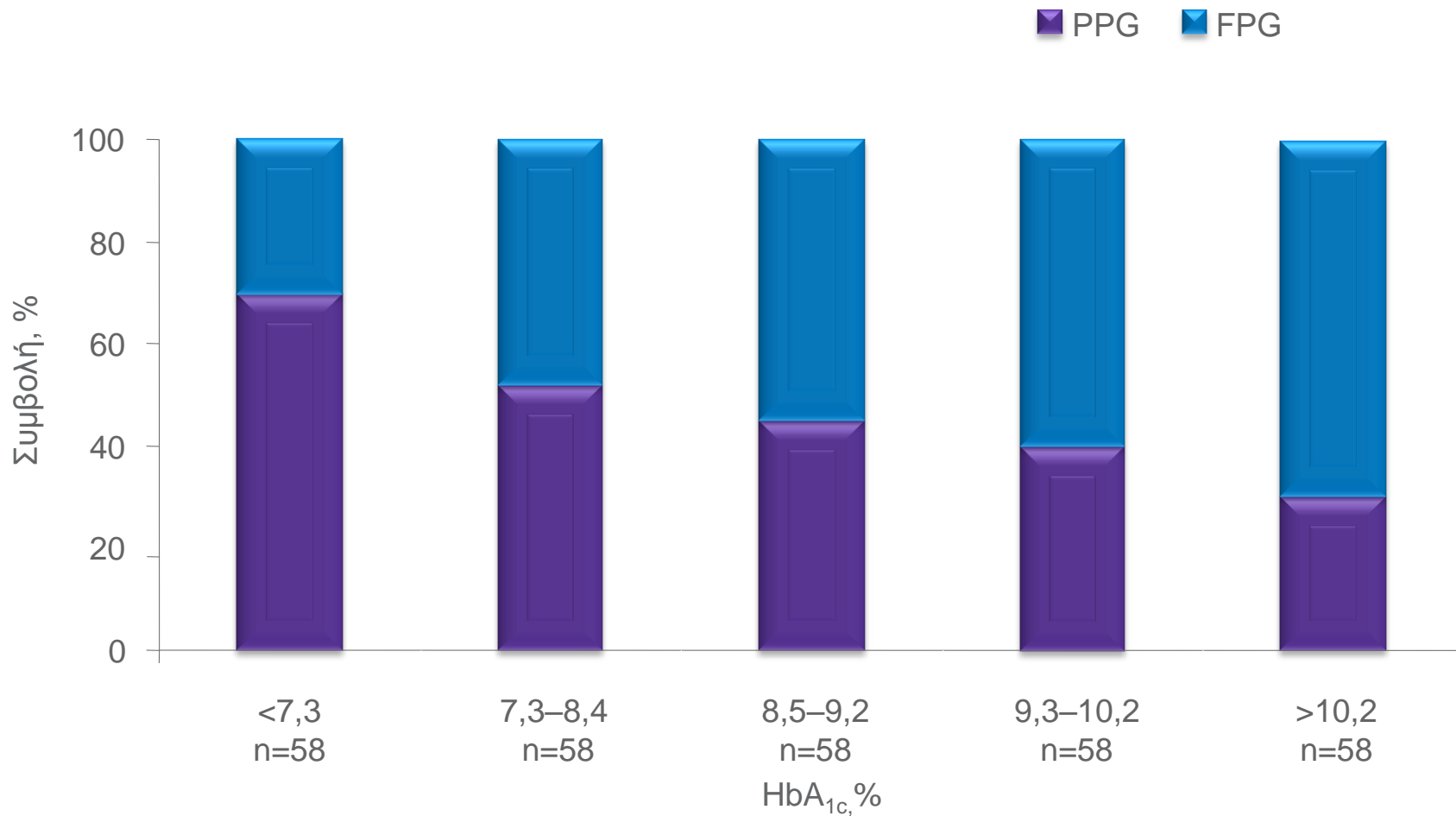
AACE: Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων

- Η μείωση της γλυκόζης αίματος είναι κρίσιμης σημασίας για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μακρο- και μικρο-αγγειακών επιπλοκών
- Η προσέγγιση αυτή, πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες

Η επίτευξη του στόχου της HbA_{1c} απαιτεί δράση τόσο για την FPG όσο και για την PPG



FPG και PPG: η συμβολή τους στην HbA_{1c}



Μειώσεις του κινδύνου για κάθε 1% μείωση της HbA_{1c}

	Σχετικός κίνδυνος*	95% CI
Μικροαγγειακές επιπλοκές	↓ 37%	33–41
Οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο σχετιζόμενο με τον διαβήτη	↓ 21%	17–24
Σχετιζόμενος με διαβήτη θάνατος	↓ 21%	15–27
Θνητότητα όλων των αιτιών	↓ 14%	9–19
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο EM	↓ 14%	8–21

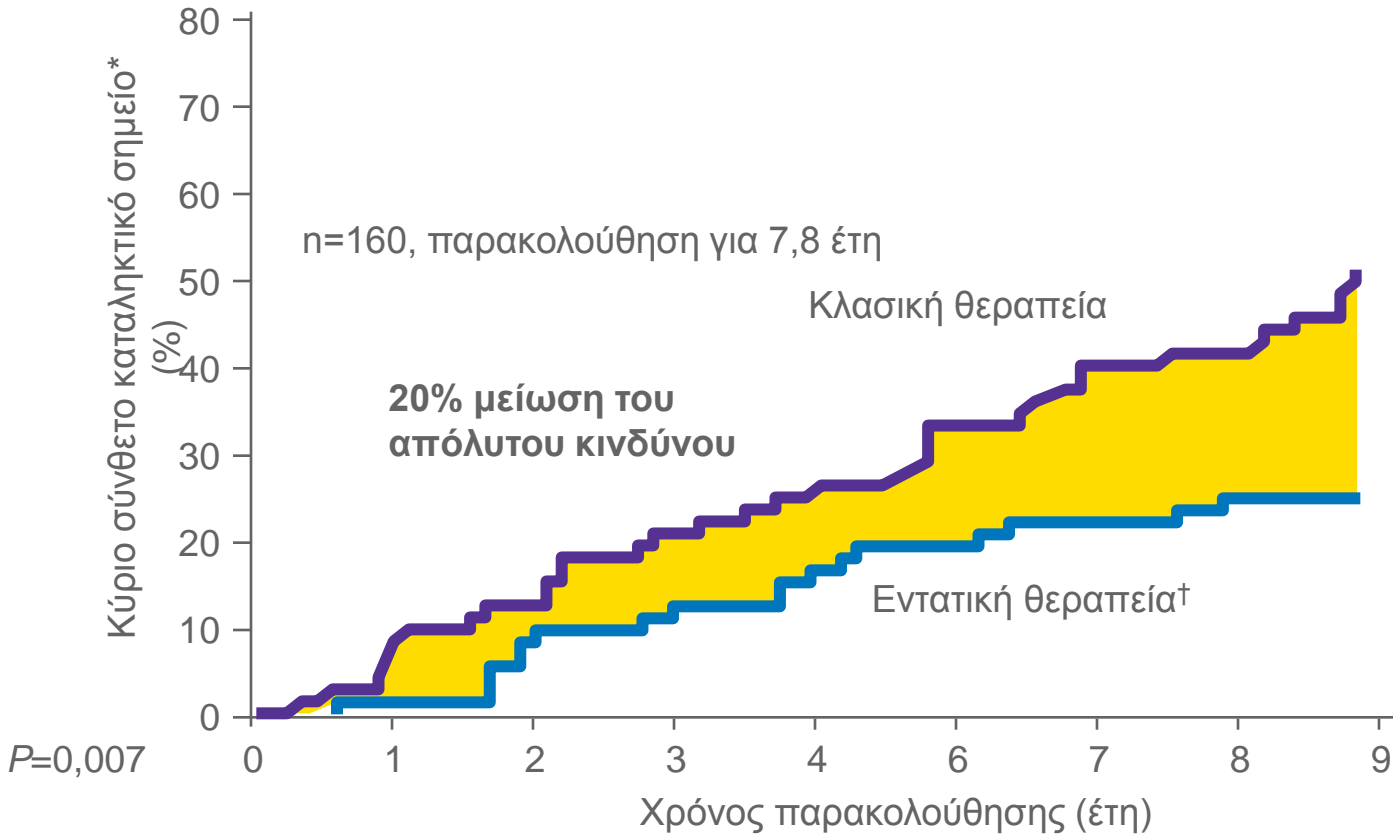
MiV: Μικροαγγειακός
MaV: Μακροαγγειακός

* Όλα $P < 0,0001$

Μέση διάρκεια του διαβήτη στην έναρξη
= 7,5–12,5 έτη

STENO-2 – Η πολυπαραγοντική διαχείριση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων

Μελέτη πολλαπλής παρέμβασης στους παράγοντες κινδύνου που συνέκρινε την κλασική έναντι της εντατικής θεραπείας των παραγόντων κινδύνου σε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου με διαβήτη τύπου 2



Εντατική θεραπεία†:

- Μικρολευκωματινουρία με α-MEA, ARB ή συνδυασμό
 - Υπέρταση
 - Υπεργλυκαιμία
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Δευτερογενής πρόληψη της CVD
- Η κλασική θεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές

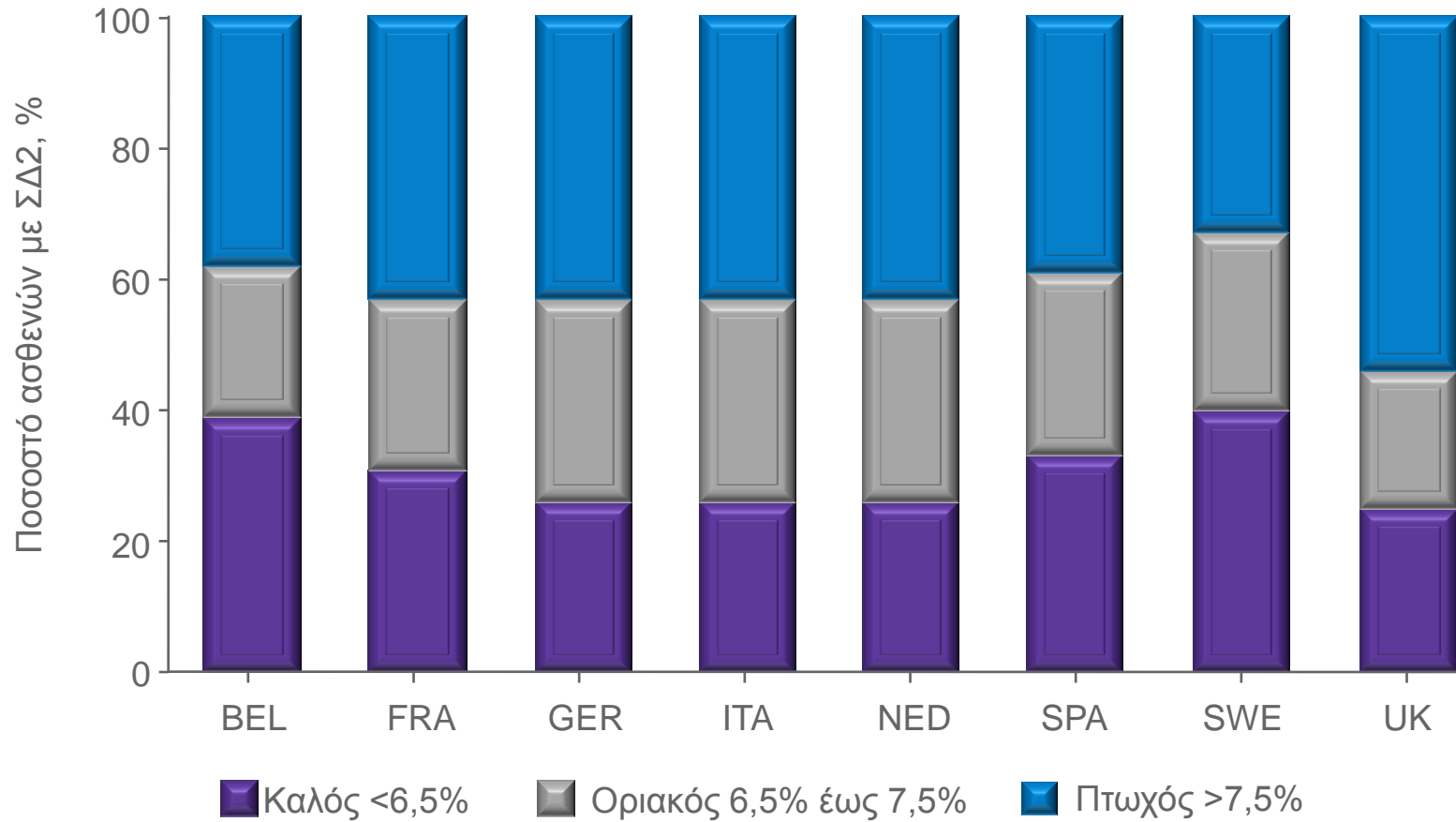
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο: κλασική θεραπεία (44%) και εντατική θεραπεία (24%).

*Θάνατος από CV αίτια, μη θανατηφόρο EM, CABG, PCI, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, ακρωτηριασμός ή χειρουργείο για περιφερική αθηροσκληρωτική αρτηριακή νόσο

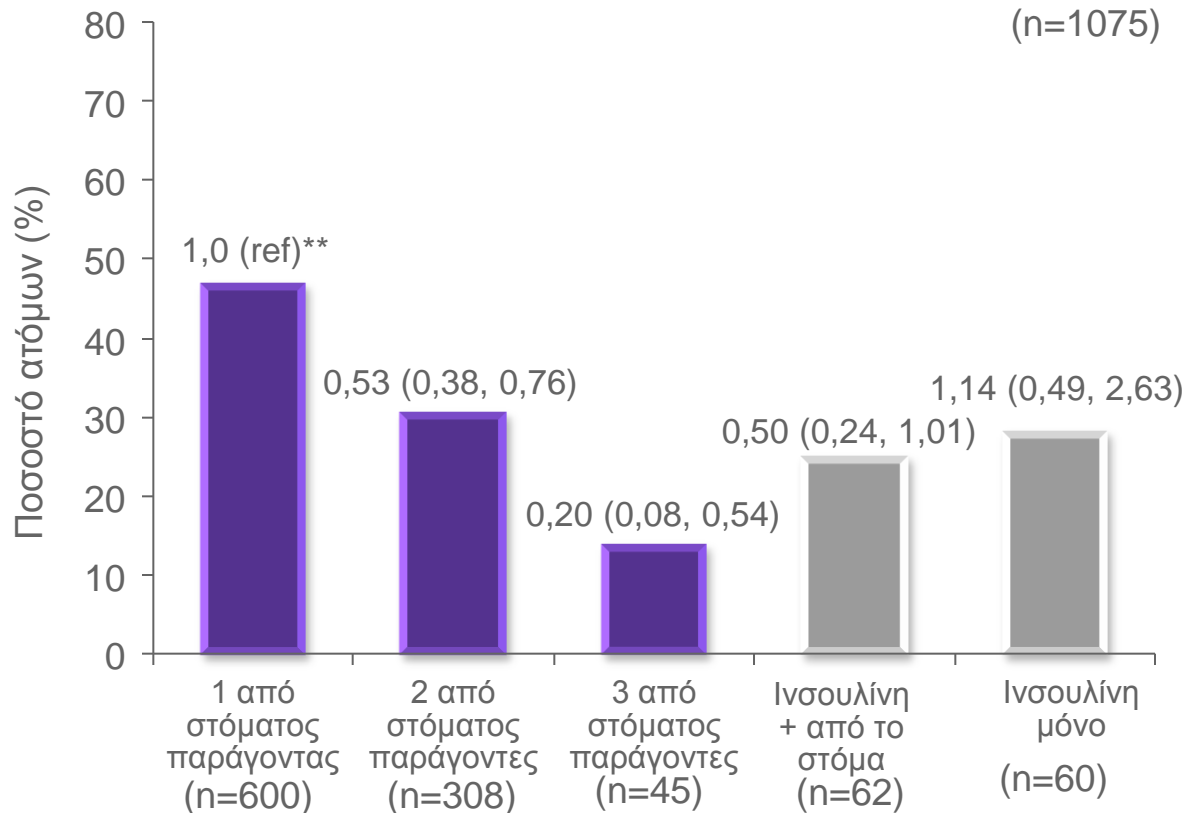
†Τροποποίηση συμπεριφοράς και φαρμακολογική θεραπεία

Ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν επιτυγχάνεται πάντα στους ενήλικες με διαβήτη τύπου 2

Έλεγχος της HbA_{1c} ανά χώρα

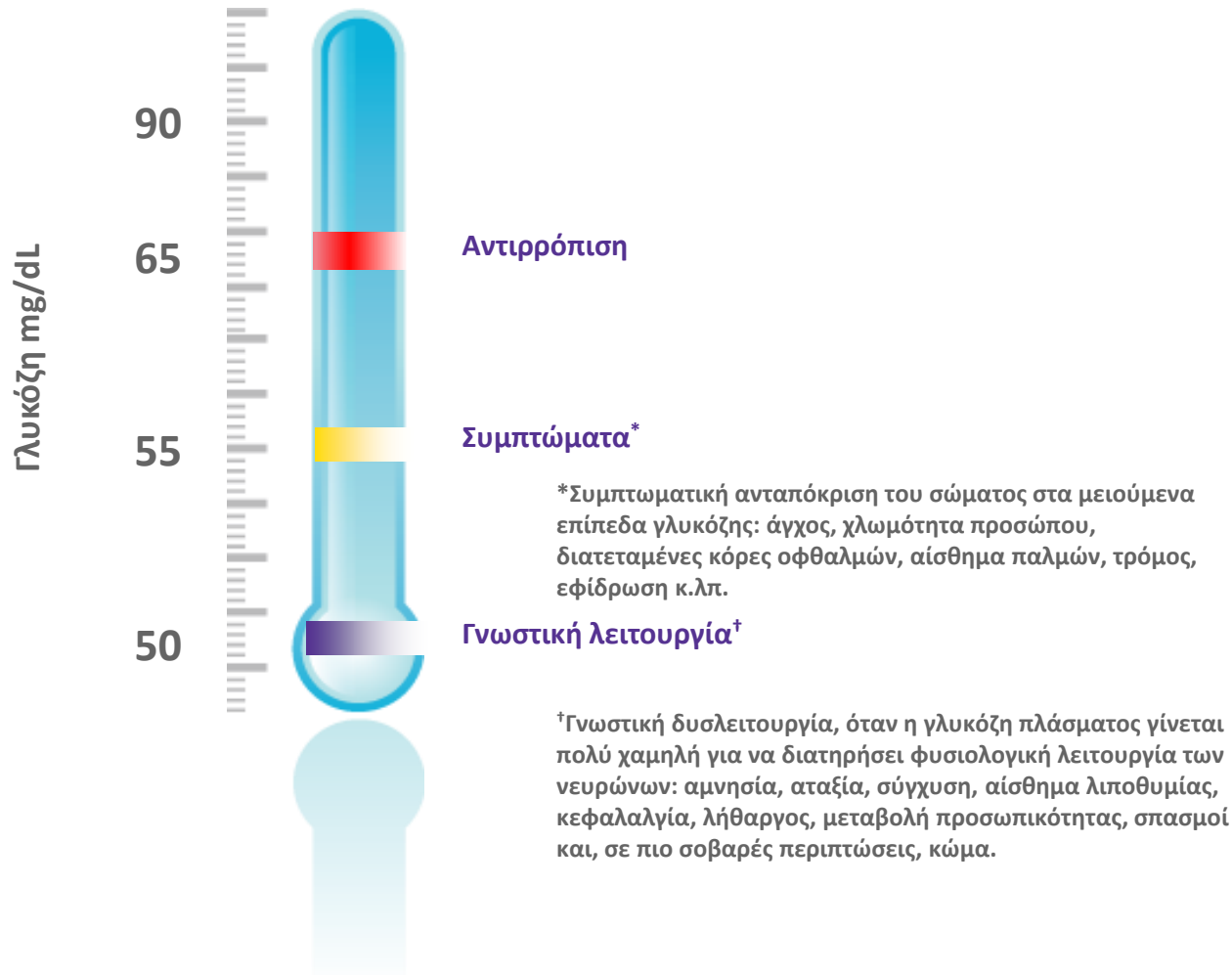


Ποσοστό ατόμων με βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο (6 μήνες μετά τη διάγνωση)*

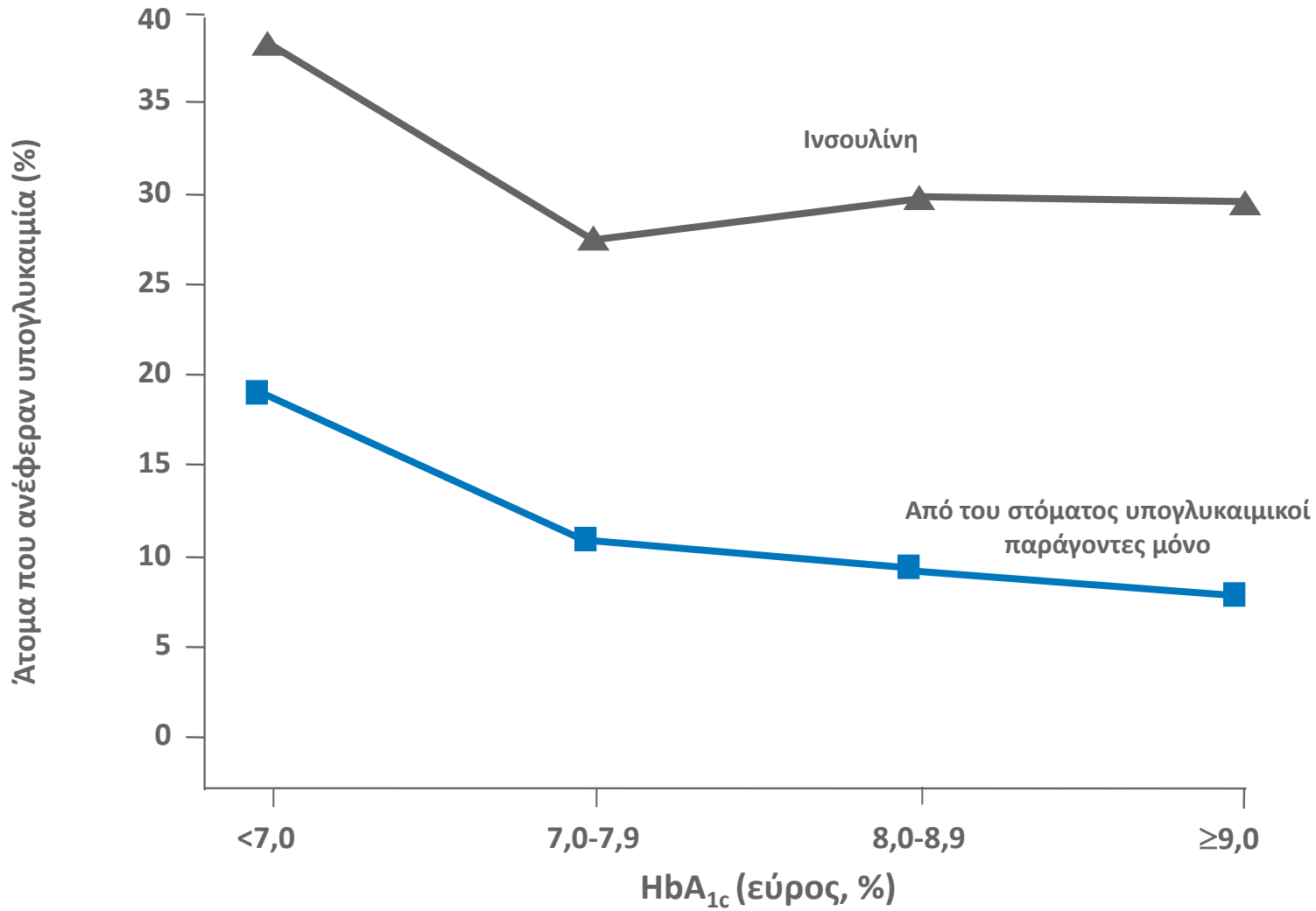


*Ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7% στη διάρκεια των 6 μηνών μετά την αρχική τεκμηρίωση του διαβήτη στη διάρκεια των δεδομένων-δείκτη. **Προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων (95% CI)

Ιεραρχία της ανταπόκρισης σε διάφορα επίπεδα γλυκόζης αίματος



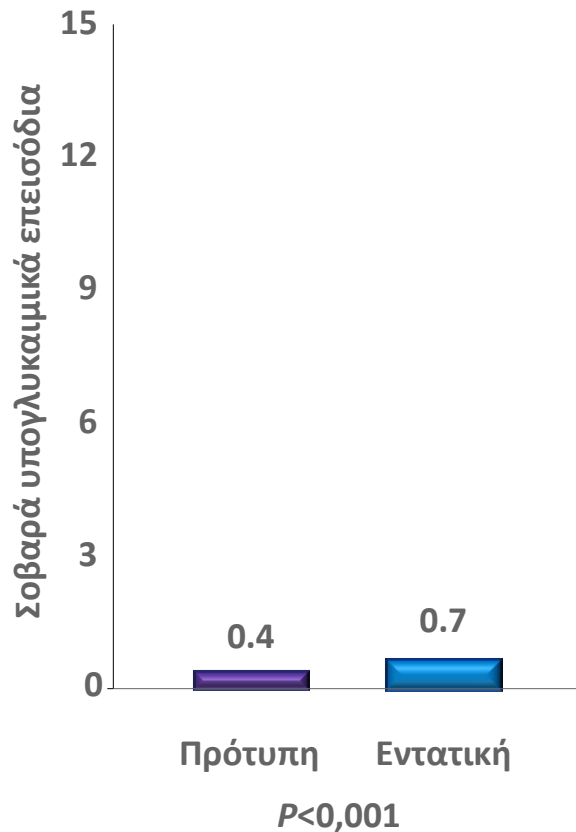
Σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και HbA_{1c}



Αύξηση της επίπτωσης των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων με εντατική θεραπεία στις μελέτες ADVANCE, ACCORD and VADT

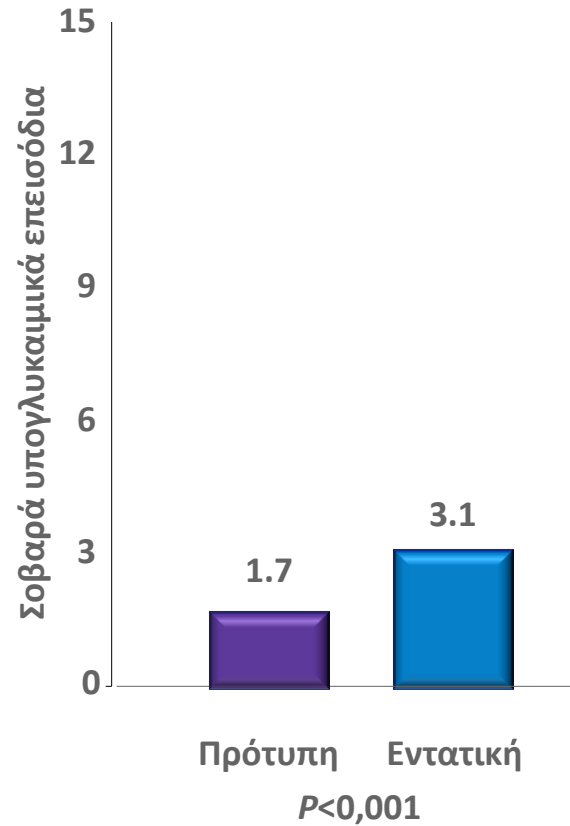
ADVANCE¹

Ανά 100 ασθενείς ανά έτος



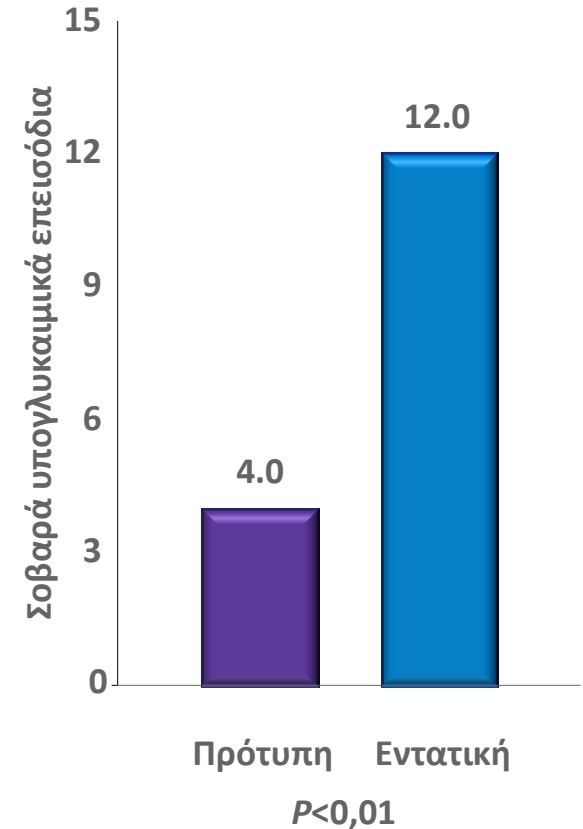
ACCORD²

Ανά 100 ασθενείς ανά έτος

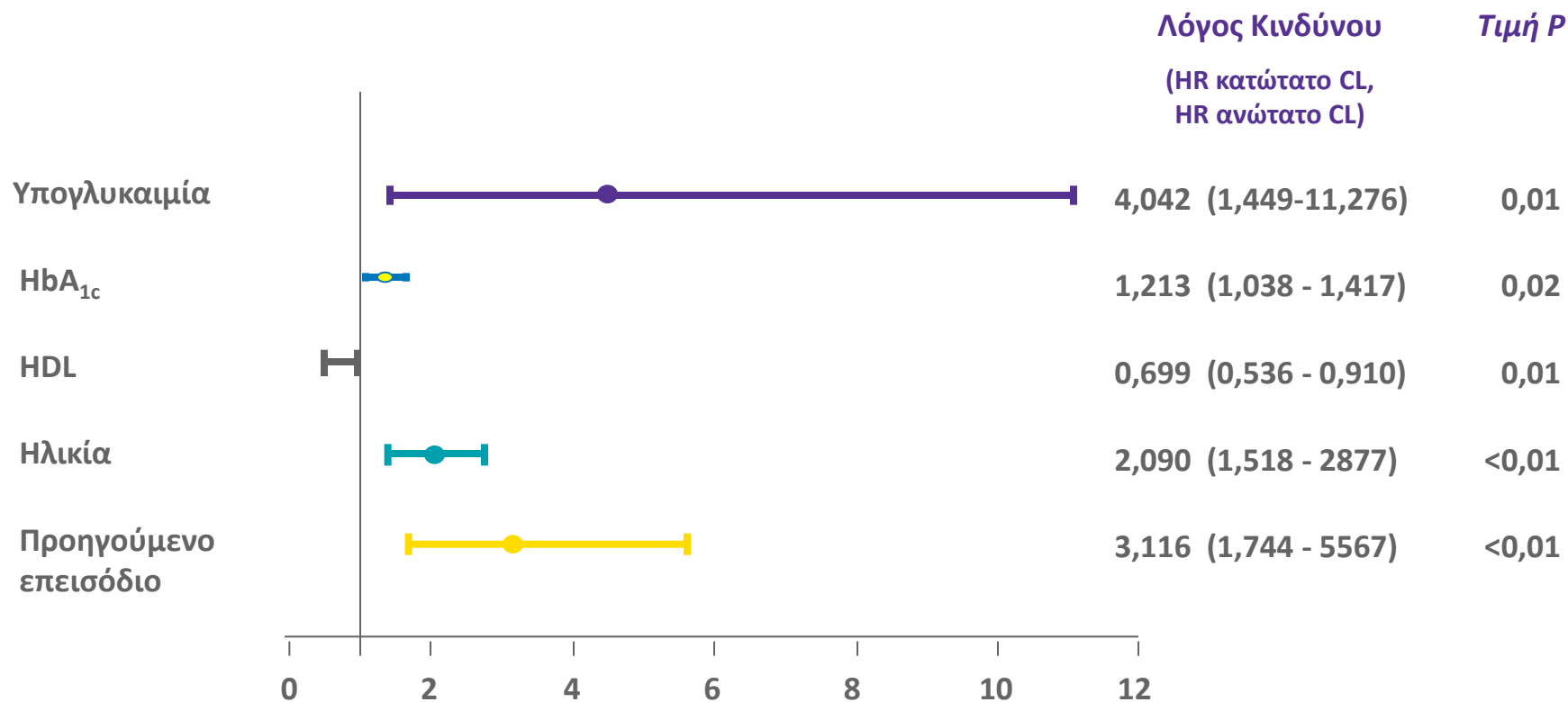


VADT³

Ανά 100 ασθενείς ανά έτος



Υπογλυκαιμία - ο μεγαλύτερος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου στη μελέτη VADT



Η υπογλυκαιμία και οι ταχείες μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζη σχετίζονται με καρδιακή ισχαιμία

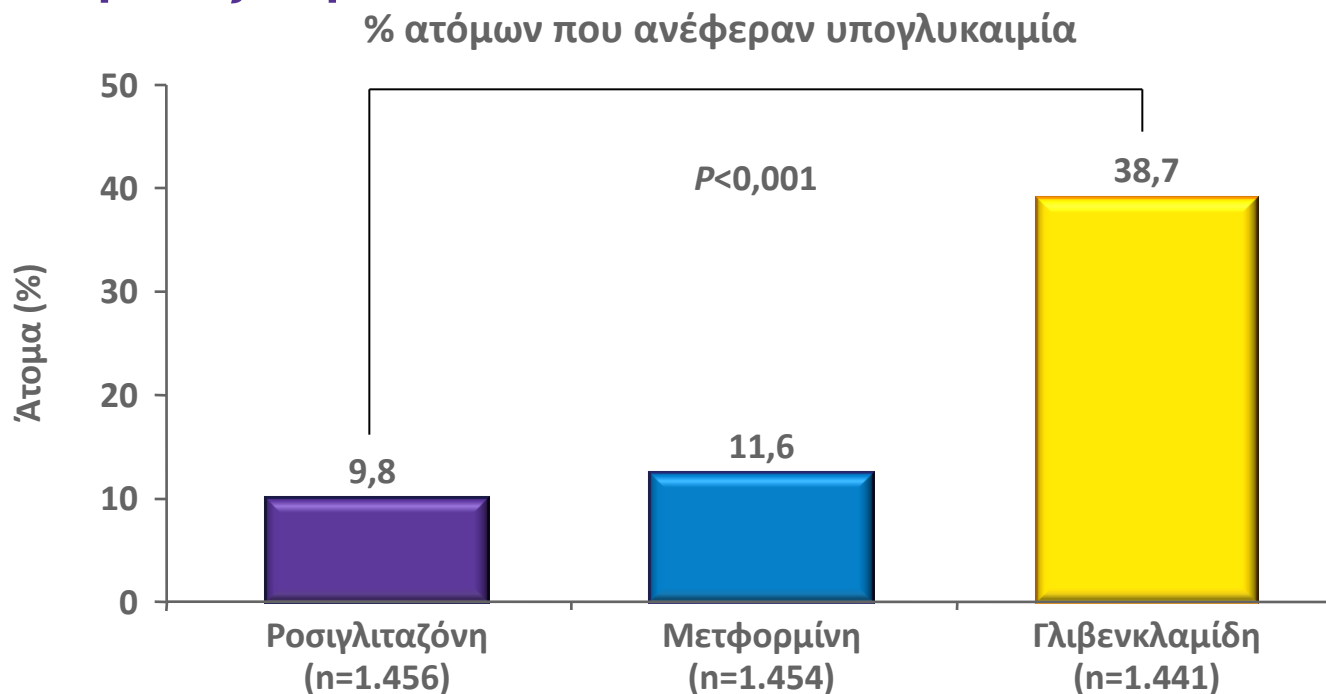
Διαταραχές στο ECGMS και την παρακολούθηση Holter

	Συνολικά επεισόδια	Επεισόδια με πόνο στο στήθος/ στηθάγχη	Επεισόδια με διαταραχές στο ΗΚΓ
Νορμογλυκαιμία χωρίς ταχείες μεταβολές	N/A	0	0
- Υπογλυκαιμία	54	10*	6*
Συμπτωματική	26	10*	4*
Ασυμπτωματική	28	–	2
- Υπεργλυκαιμία	59	1	0
Ταχείες μεταβολές στη γλυκόζη (<100 mg.dl ⁻¹ .h ⁻¹)	50	9*	2

* $P < 0,01$ έναντι επεισοδίων που αναφέρθηκαν στη διάρκεια υπεργλυκαιμίας και νορμογλυκαιμίας

Η υπογλυκαιμία παρατηρείται συχνότερα στη διάρκεια θεραπείας με ορισμένους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης (SUs)

Η γλιβενκλαμίδα είχε υψηλότερο ποσοστό αναφερόμενων από τον ασθενή υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη ροσιγλιταζόνη



Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν η ροσιγλιταζόνη, η μετφορμίνη και η γλιβενκλαμίδα ως αρχική θεραπεία για 4.360 άτομα με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη τύπου 2 για διάμεσο διάστημα 4,0 ετών.

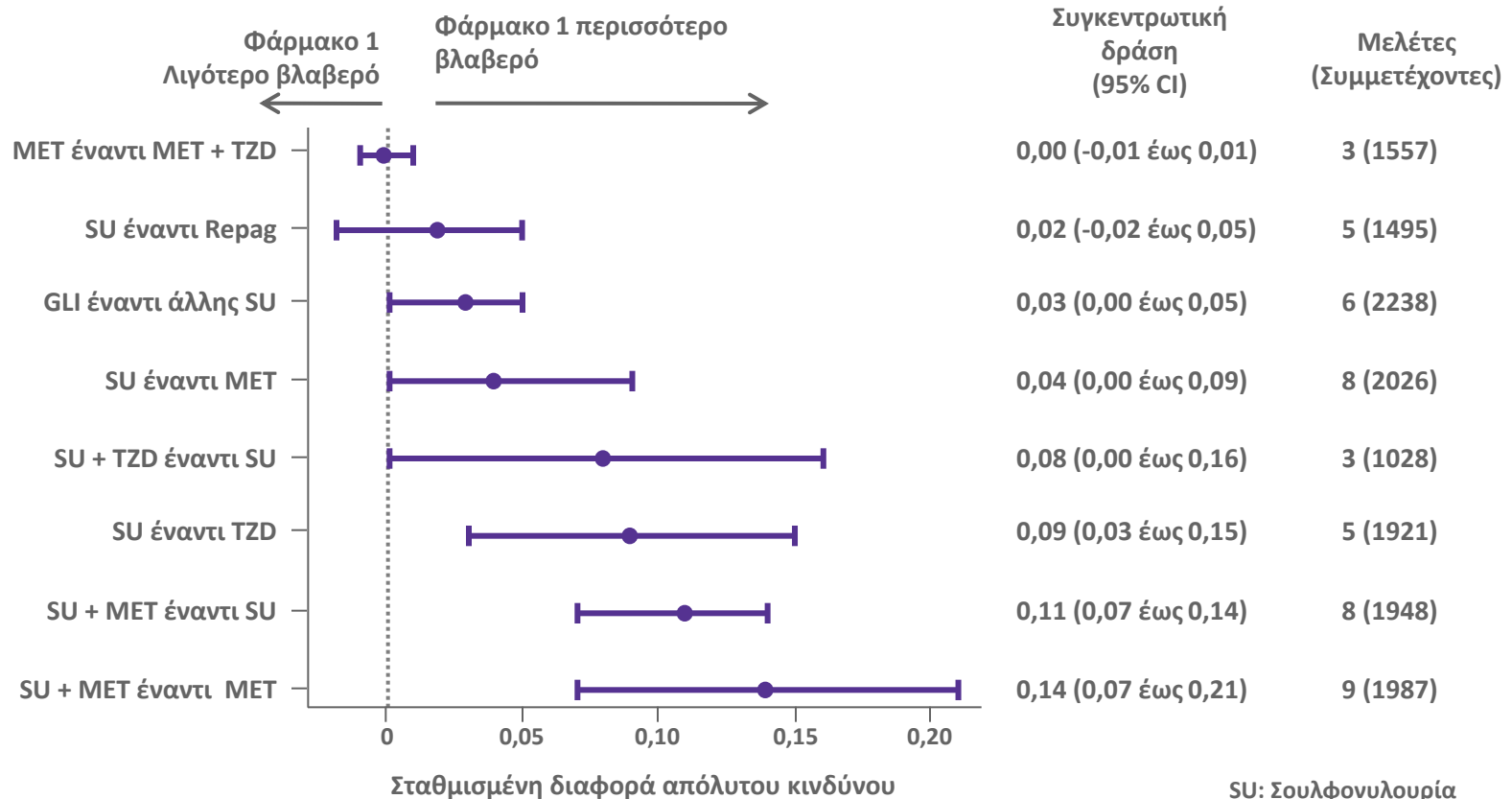
Η κύρια έκβαση ήταν ο χρόνος έως την αποτυχία της μονοθεραπείας, η οποία ορίστηκε ως επιβεβαιωμένο επίπεδο γλυκόζης πλάσματος νηστείας μεγαλύτερο από 180 mg/dL. Η διαφορά δεν ήταν σημαντική για τη ροσιγλιταζόνη έναντι της μετφορμίνης.

Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας

Υψηλός κίνδυνος ¹	Χαμηλός κίνδυνος ^{1,2}
Ινσουλίνη	Μετφορμίνη
Σουλφονουλουρίες	Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης
Μεγλιτινίδες	Θειαζολιδινεδιόνες
	Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1
	Αναστολείς της DPP-4

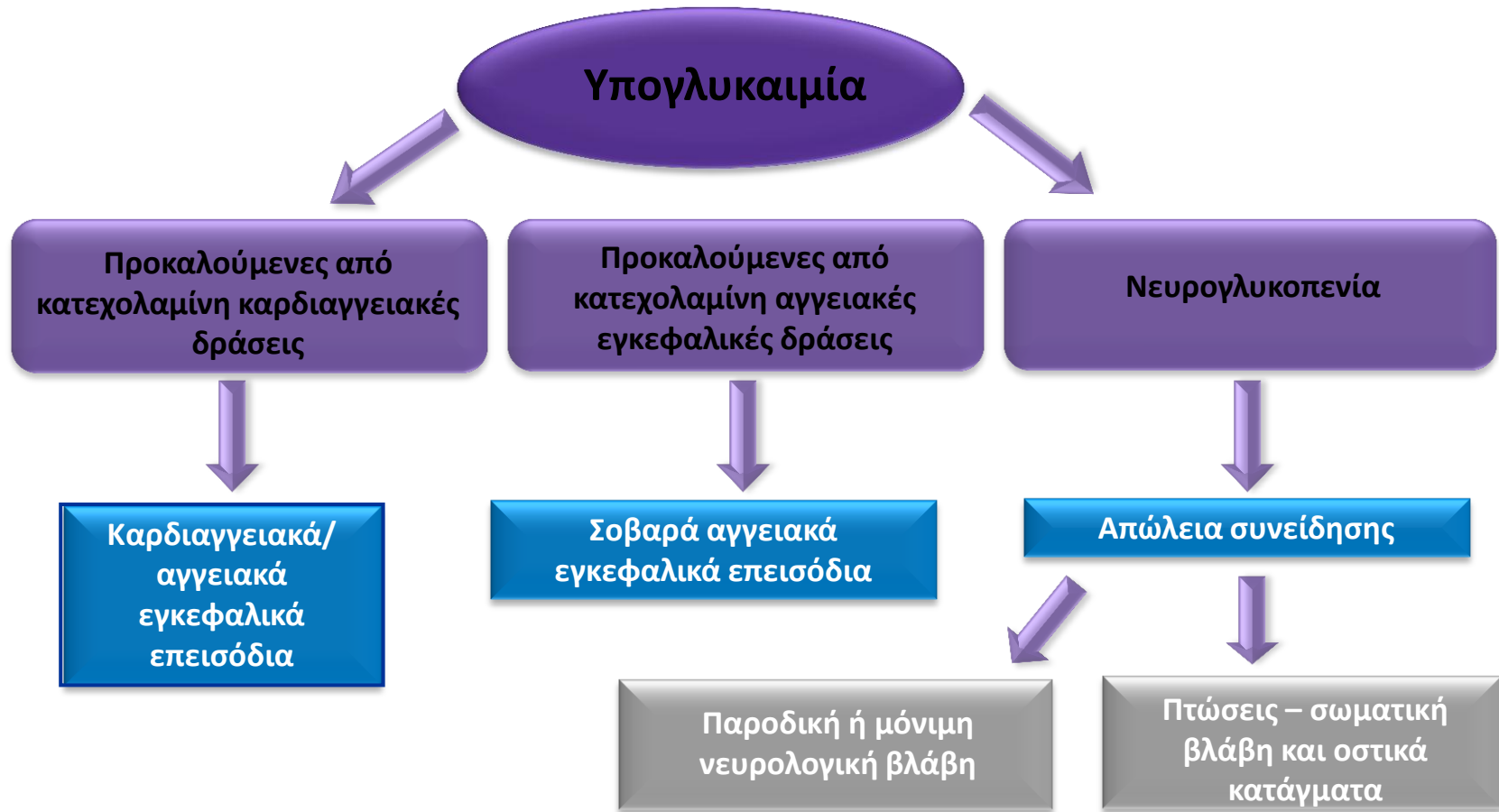
Μετα-ανάλυση της επίπτωσης της υπογλυκαιμίας με διαφορετικούς παράγοντες μείωσης της γλυκόζης για τον διαβήτη τύπου 2

Συγκεντρωτικά αποτελέσματα υπογλυκαιμίας από τυχαιοποιημένες μελέτες, ανά συγκρινόμενο φάρμακο

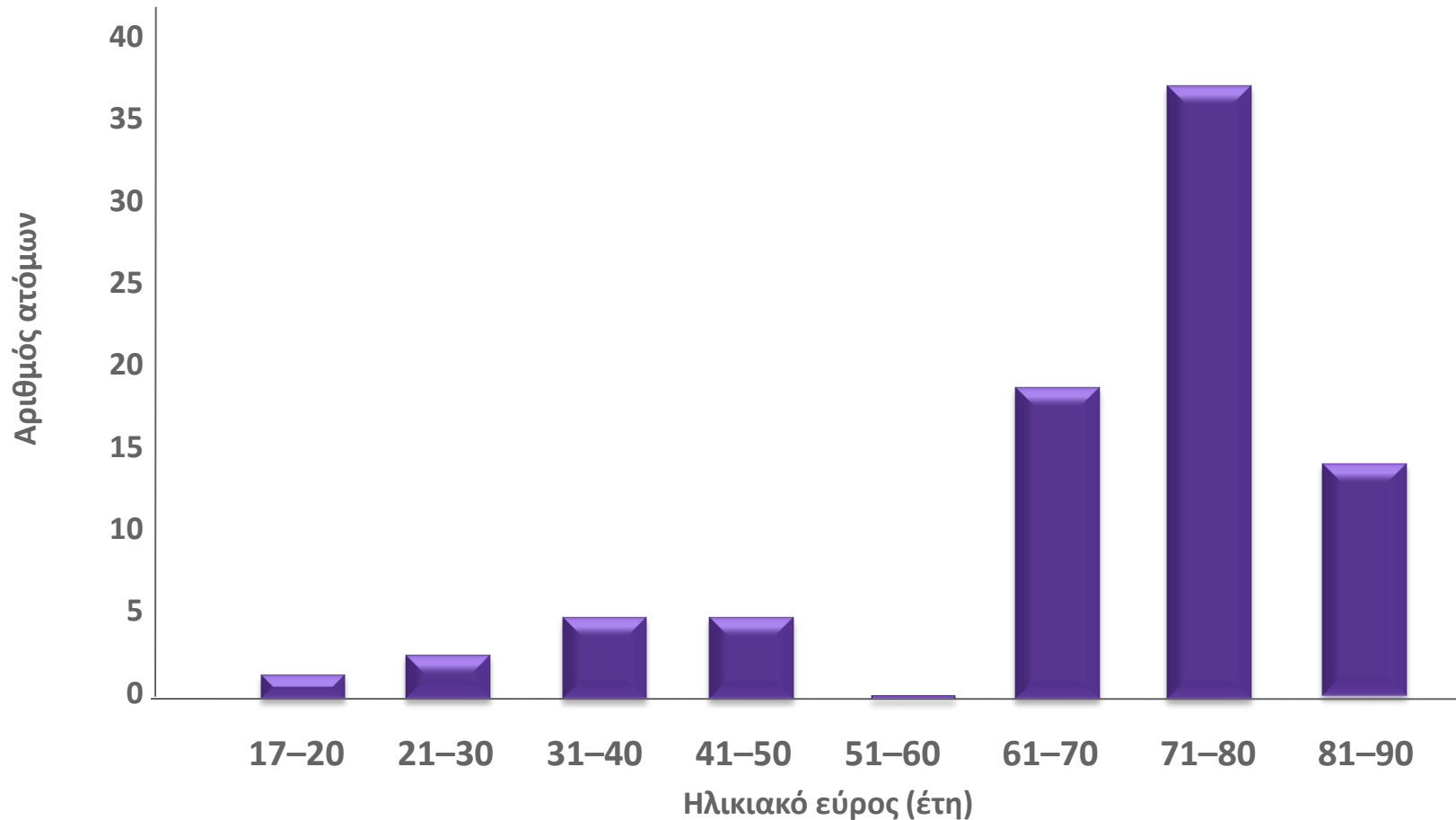


SU: Σουλφονουρία
MET: Μετφορμίνη
GLI: Γλιβενκλαμίδη
TZD: Θειαζολιδινεδιόνη

Υπογλυκαιμία στα ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη τύπου 2



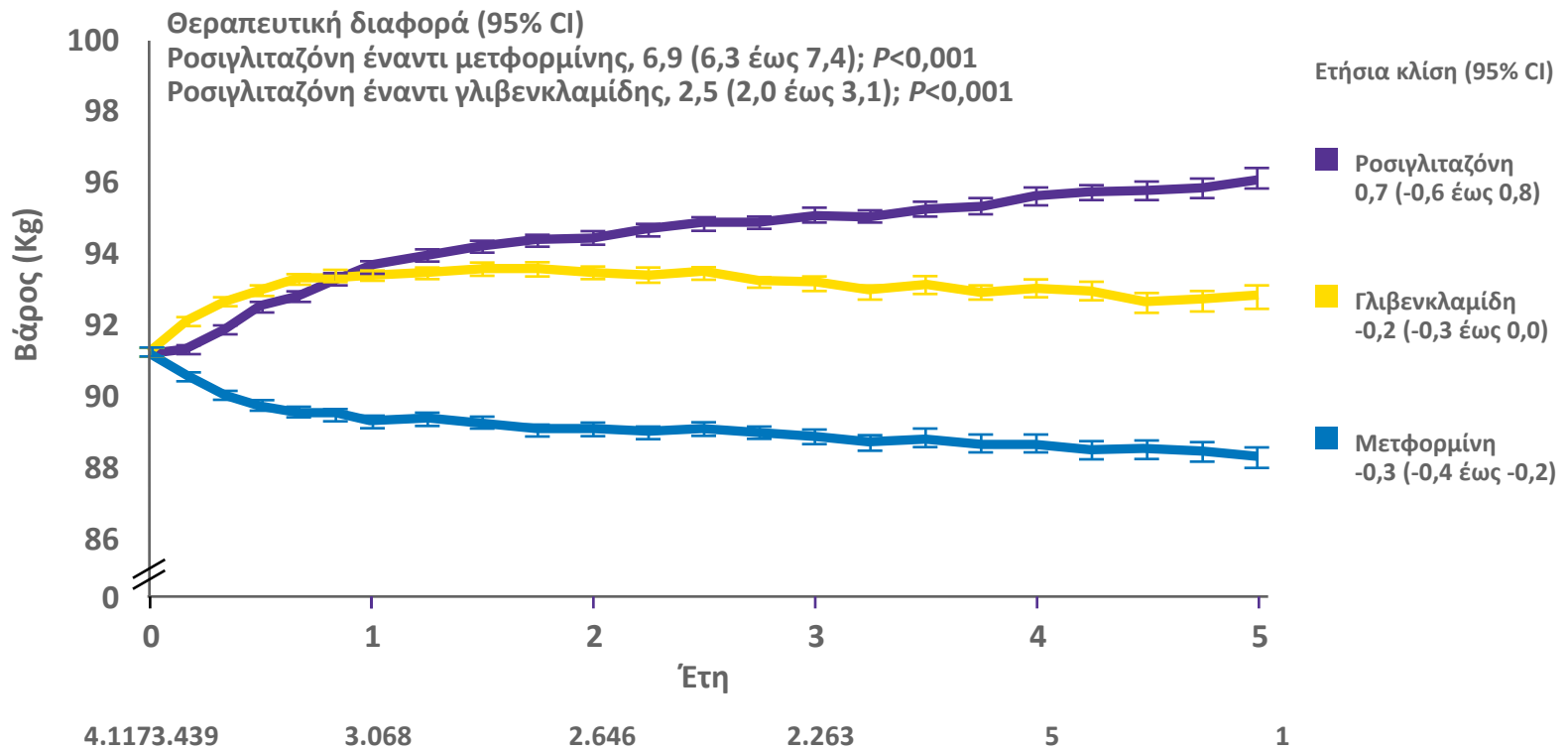
Το προκαλούμενο από φάρμακο υπογλυκαιμικό κώμα είναι πιο συχνό στα ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη τύπου 2



Αναδρομική ανασκόπηση ιατρικών αρχείων ατόμων με διαβήτη που εισήχθησαν με DIHC ή ανέπτυξαν DIHC στη διάρκεια νοσοκομειακής νοσηλείας.

Αύξηση βάρους με τη ροσιγλιταζόνη και τη γλιβενκλαμίδα, από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης

Η ροσιγλιταζόνη είχε υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων που ανέφεραν αύξηση βάρους, σε σύγκριση με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδα



Το υπερβάλλον σωματικό βάρος & η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου

- Το υπερβάλλον βάρος σώματος, ιδίως το ενδοκοιλιακό λίπος, επηρεάζει δυσμενώς πολλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και, έτσι, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹
 - › Σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή (CV) νόσο
- Η κατανομή του σωματικού λίπους είναι μη φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη²
 - › Υπερβολικές εναποθέσεις λίπους στα μυϊκά κύτταρα, τα ηπατικά κύτταρα και τα σπλαχνικά λιποκύτταρα
- Σημείωση: το υποδόριο λίπος δεν φαίνεται να σχετίζεται με CV κίνδυνο³

- **Σχετίζονται με αύξηση βάρους**
 - › Σουλφονουλουρίες
 - › Μεγλιτινίδες
 - › Θειαζολιδινεδιόνες
 - › Ινσουλίνη
- **Σχετίζονται με ουδέτερο προφίλ ως προς το βάρος**
 - › Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης
 - › Αναστολείς της DPP-4
- **Σχετίζονται με μείωση βάρους**
 - › Μετφορμίνη
 - › Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1

Από του στόματος διαθέσιμοι παράγοντες μείωσης της γλυκόζης για τον διαβήτη τύπου 2

Κατηγορία	Δραστική ουσία	Εμπορική ονομασία*	Εταιρεία
Διγουανίδη	Μετφορμίνη	Glucophage®	BMS
Εκκριταγωγά (πολλά διαθέσιμα)			
Σουλφονουλουρίες	π.χ. Γλικλαζίδη π.χ. Γλιπιζίδη π.χ. Γλιμεπιρίδη	Diamicon® Glucotrol® Solosa®	Servier Pfizer Sanofi Aventis
Μεγλιτινίδες	Ρεπαγλινίδη Νατεγλινίδη	Novonorm® Starlix®	Novo Nordisk Novartis
Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης	Ακαρβόζη Μιγλιτόλη	Glucobay® Glyset®	Bayer Pfizer
Θειαζολιδινεδιόνες	Πιογλιταζόνη Ροσιγλιταζόνη	Actos® Avandia®	Takeda GSK
Αναστολείς της DPP-4	Σιταγλιπτίνη Βιλδαγλιπτίνη Σαξαγλιπτίνη	Januvia® Galvus® Onglyza®	MSD Novartis BMS-AZ
Διγουανίδη/Θειαζολιδινεδιόνη FDC	Μετφορμίνη/ροσιγλιταζόνη Μετφορμίνη/πιογλιταζόνη	Avandamet® Competact®	GSK Takeda
Διγουανίδη/ Αναστολέας της DPP-4 FDC	Μετφορμίνη/βιλδαγλιπτίνη Μετφορμίνη/σιταγλιπτίνη	Eucreas® Janumet®	Novartis MSD

FDC: Συνδυασμός σταθερής δόσης

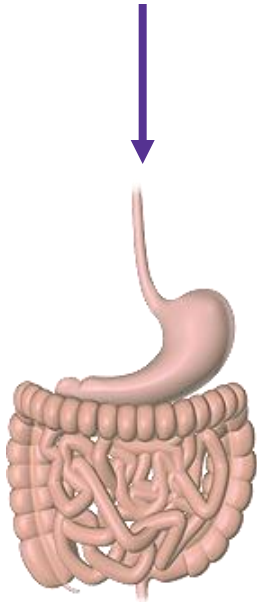
*Οι εμπορικές ονομασίες μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των χωρών

Ορισμένοι από τους παράγοντες που αναφέρονται παραπάνω μπορεί να μη διατίθενται σε όλες τις χώρες

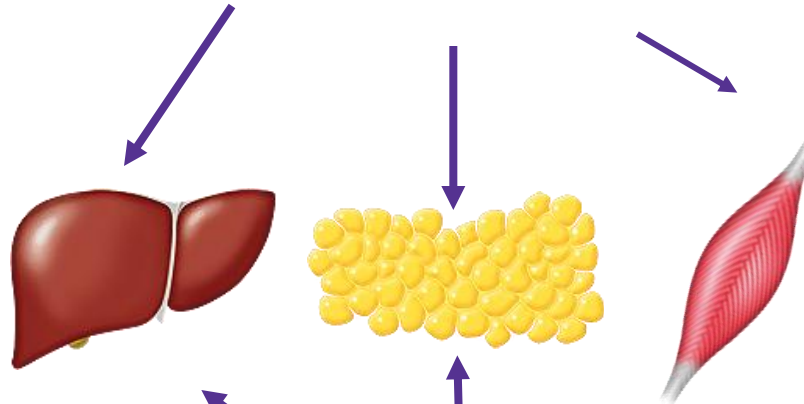


Οι κύριες κατηγορίες από του στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης

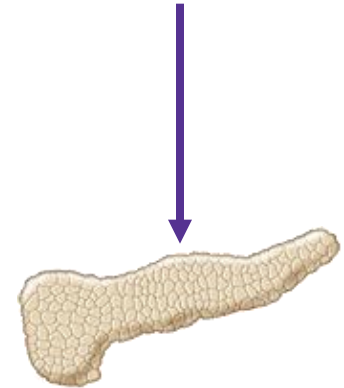
Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης
(καθυστερούν την πέψη και την εντερική απορρόφηση των υδατανθράκων)



Μετφορμίνη
(μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, μειώνει την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και αυξάνει την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης)



Σουλφονουλουρίες και εκκριταγωγά ταχείας δράσης
(διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης)



Θειαζολιδινεδιόνες
(μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη των ιστών-στόχων)

▪ Αποτελεσματικότητα

- › Μειώνουν τη μέγιστη μεταγευματική γλυκόζη (40–50 mg/dL)
- › Μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (20–30 mg/dL)
- › Μειώνουν την HbA_{1c} (0,5–1,0%)

▪ Ασφάλεια και ανοχή

- › Σχετίζονται με μετεωρισμό και κοιλιακή δυσφορία
- › Χωρίς ειδική δράση στα λιπίδια ή την αρτηριακή πίεση
- › Χωρίς αύξηση βάρους
- › Αντενδείκνυνται στα άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή κίρρωση

▪ Αποτελεσματικότητα

- › Μειώνει τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας 60–70 mg/dL
- › Μειώνει την HbA_{1c} κατά 1,0–2,0%

▪ Ασφάλεια και ανοχή

- › Σχετίζεται με διάρροια και κοιλιακή δυσφορία
- › Γαλακτική οξέωση, αν δεν έχει συνταγογραφηθεί σωστά
- › Προκαλεί μικρή μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
- › Χωρίς ειδική δράση στην αρτηριακή πίεση
- › Χωρίς αύξηση βάρους, με πιθανή μέτρια απώλεια βάρους
- › Αντενδείκνυται σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (Cr ορού >1,4 mg/dL για τις γυναίκες ή 1,5 mg/dL για τους άνδρες)

▪ Αποτελεσματικότητα

- › Μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας 60–70 mg/dL
- › Μειώνουν την HbA_{1c} κατά 1,0–2,0%

▪ Ασφάλεια και ανοχή

- › Σχετίζονται με υπογλυκαιμία και αύξηση βάρους
- › Χωρίς ειδική δράση στα λιπίδια πλάσματος ή την αρτηριακή πίεση
- › Γενικά φθηνή κατηγορία φαρμάκων

■ Αποτελεσματικότητα¹

- › Μειώνουν τη μέγιστη μεταγευματική γλυκόζη (75–100 mg/dL)
- › Μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (20–60 mg/dL)
- › Μειώνουν την HbA_{1c} (1,0–1,5%)
- › Χορηγούνται με κάθε γεύμα

■ Ασφάλεια και ανοχή^{2,3}

- › Σχετίζονται με υπογλυκαιμία (αν και μπορεί να είναι μικρότερη από ό,τι με τις σουλφονουλουρίες αν το άτομο έχει ποικίλο πρόγραμμα διατροφής)²
- › Σχετίζονται με αύξηση βάρους²
- › Χωρίς σημαντική δράση στα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος
- › Καλύτερα ανεκτές στα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού από ό,τι οι σουλφονουλουρίες
- › Δεν πρέπει να συνταγογραφούνται μαζί με σουλφονουλουρίες (ωστόσο, αυτό δεν είναι ασυνήθιστο στην κλινική πρακτική)

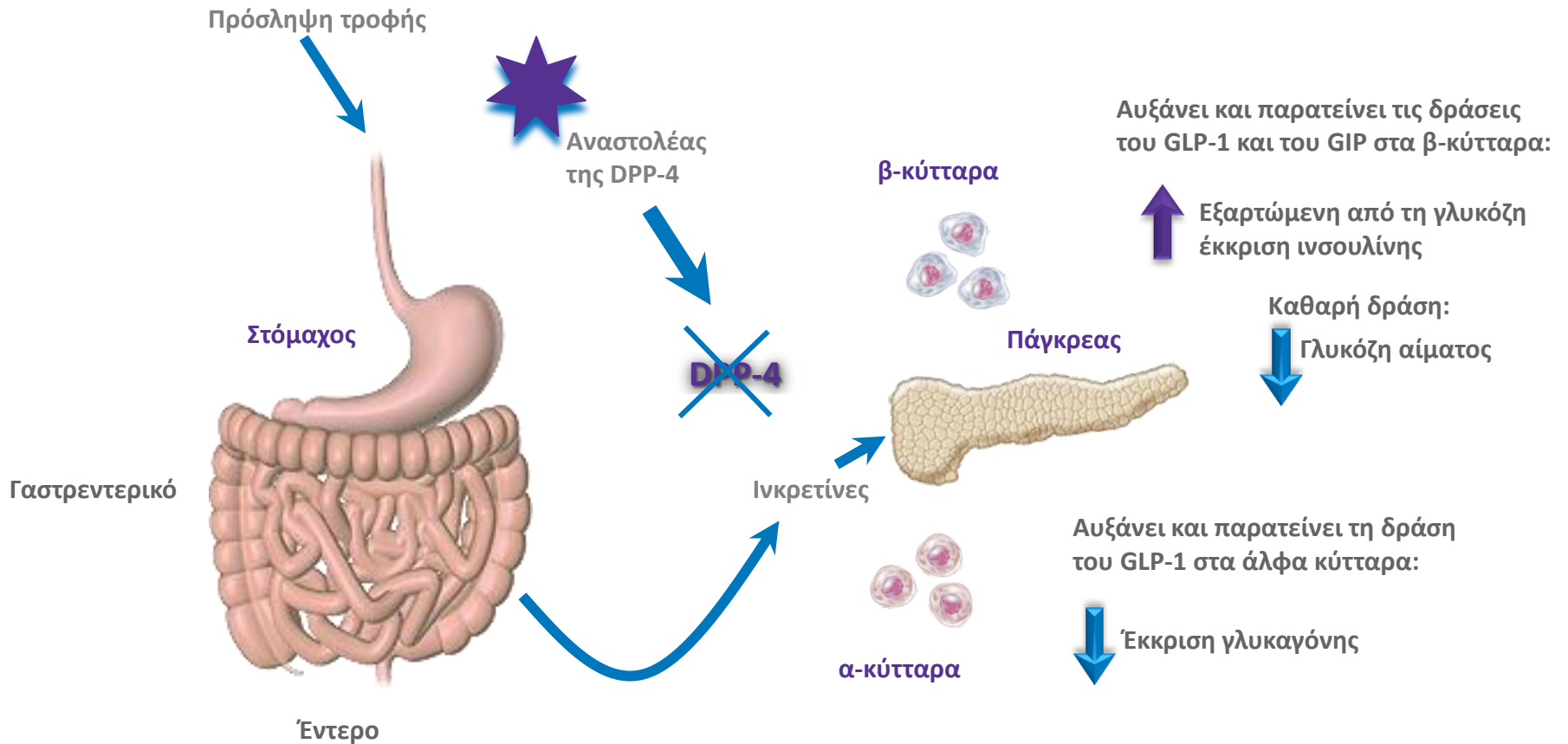
■ Αποτελεσματικότητα¹

- › Μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (~35–40 mg/dL)
- › Μειώνουν την HbA_{1c} (~0,5–1,0%)
- › Απαιτούνται 6 εβδομάδες θεραπείας για μέγιστη δράση

■ Ασφάλεια και ανοχή^{2,3}

- › Σχετίζονται με αύξηση βάρους
- › Δεν είναι σύνηθες να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία
- › Αντενδείκνυνται στους ασθενείς με μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)
- › Προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο καταγμάτων στις γυναίκες
- › Αυξημένος κίνδυνος επεισοδίων ισχαιμίας του μυοκαρδίου (ροσιγλιταζόνη)

Οι αναστολείς της DPP-4 ενισχύουν τη δράση των ινκρετινών



■ Αποτελεσματικότητα

- › 0,5–1,0% μείωση της HbA_{1c} ως μονοθεραπεία
- › Μειώνουν τη μεταγευματική γλυκόζη
- › Μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας

■ Ασφάλεια και ανοχή

- › Γενικά καλά ανεκτοί, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπιες και παροδικές
- › Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- › Δεν σχετίζονται με αύξηση βάρους
- › Χωρίς κλινικά ουσιαστικές αλλαγές στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων
- › Έχουν αναφερθεί ναυτία και κεφαλαλγία στις κλινικές μελέτες

Παράγοντες μείωσης της γλυκόζης: ποιο φάρμακο για ποιον στόχο;^{1,2}

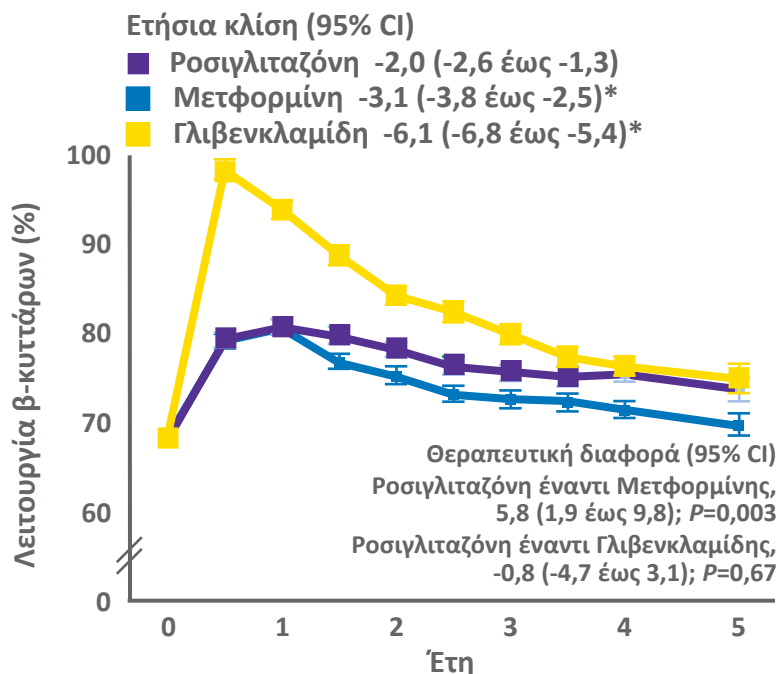
	FPG	PPG	Ανεπάρκεια ινσουλίνης	Αντίσταση στην ινσουλίνη	Αύξηση βάρους	Υπο-γλυκαιμία	Ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό
Μετφορμίνη	✓			✓			!
Σουλφονουλουρίες	✓		✓		!	!	
Μεγλιτινίδες	✓	✓	✓		!	!	
Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης	✓	✓					!
Θειαζολιδινεδιόνες	✓			✓	!		
Αναστολείς του DPP-4	✓	✓	✓				
Αγωνιστές του GLP-1	✓	✓	✓				!

FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

PPG: Μεταγευματική γλυκόζη

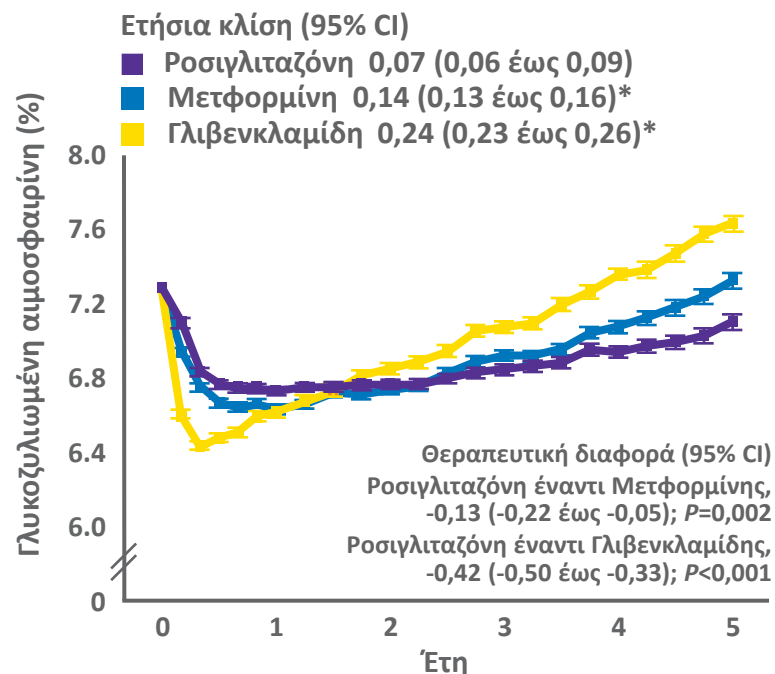
Η λειτουργία των β-κυττάρων επιδεινώνεται προοδευτικά στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 με τον καιρό, ενώ τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνονται

- Σε αυτήν τη μελέτη, μετά από την αρχική αύξηση με την έναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη, γλιβενκλαμίδη ή ροσιγλιταζόνη, η λειτουργία των β-κυττάρων συνεχώς μειώνεται
- Επίσης, τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εμφανίζουν αύξηση με τη συνέχιση της θεραπείας, με την πάροδο του χρόνου



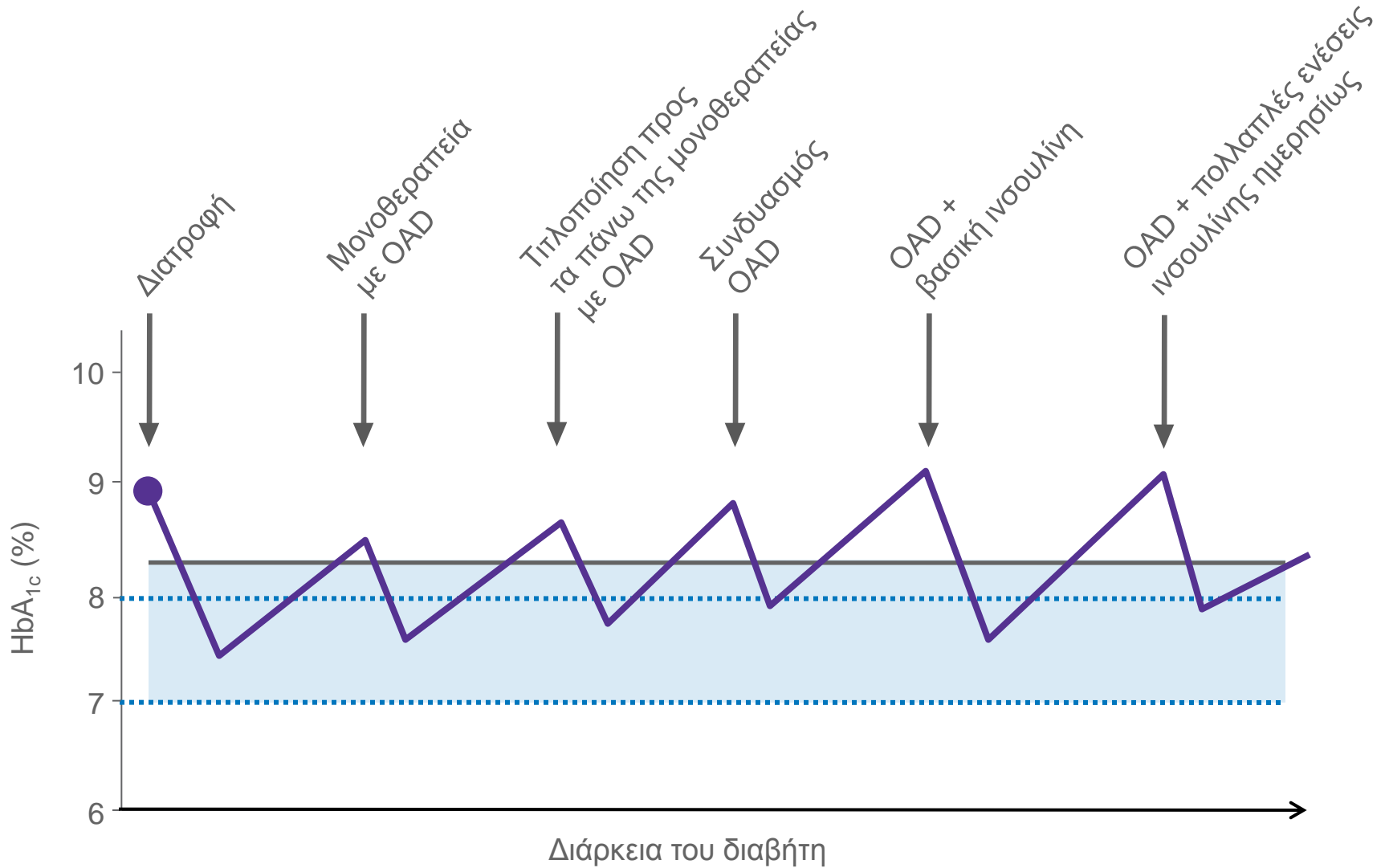
Αρ. απόμων

3.652	3.227	2.796	2.353	1.918	776
-------	-------	-------	-------	-------	-----



4.012	3.308	2.991	2.583	2.197	822
-------	-------	-------	-------	-------	-----

Η εξέλιξη της νόσου τελικά ξεπερνά τις τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές



IDF: γλυκαιμικοί στόχοι για την κλινική αντιμετώπιση του διαβήτη

HbA_{1c}

<6,5%

**Προγευματική γλυκόζη
(νηστείας)**

<100 mg/dL

2ωρη μεταγευματική γλυκόζη

<140 mg/dL

* Ο κυρίαρχος στόχος της αντιμετώπισης του διαβήτη είναι να μειωθούν όλες οι παράμετροι γλυκόζης όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό επιτρέπει η ασφάλεια.

Οι παραπάνω στόχοι παρέχουν ένα πλαίσιο για την έναρξη και παρακολούθηση της κλινικής διαχείρισης της γλυκαιμίας, αλλά οι γλυκαιμικοί στόχοι πρέπει να είναι εξατομικευμένοι.

Σημείωση: Οι στόχοι αυτοί δεν είναι κατάλληλοι για παιδιά ή για έγκυες γυναίκες.

Συνιστώμενοι θεραπευτικοί στόχοι για άτομα με διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο (CAD)¹

Αρτηριακή πίεση (συστολική/διαστολική), mmHg	<130/80
› Νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία >1g/24h	<125/75
Γλυκαιμικός έλεγχος	
› HbA _{1c} ^a	≤6,5%
Γλυκόζη, φλεβικό πλάσμα, mmol/L (mg/dL):	
› Νηστείας	<6,0 (108)
› Προγευματική (αιχμή)	<7,5 (135) για διαβήτη τύπου 2
Λιπιδικό προφίλ, mmol/L (mg/dL)	
› Ολική χοληστερόλη	<4,5 (175)
› LDL-χοληστερόλη	≤1,8 (70)
› HDL-χοληστερόλη	Άνδρες >1,0 (40)/Γυναίκες >1,2 (>46)
› Τριγλυκερίδια ^b	<1,7 (<150)
› TC/HDL ^b	<3
Διακοπή καπνίσματος	Υποχρεωτική
Τακτική σωματική άσκηση, λεπτά/ημέρα	>30–35
Έλεγχος βάρους	
› ΔΜΣ, kg/m ²	<25*
› Για υπέρβαρους, μείωση βάρους, %	10
Μέση (βέλτιστη, cm)	Άνδρες <94 / Γυναίκες <80

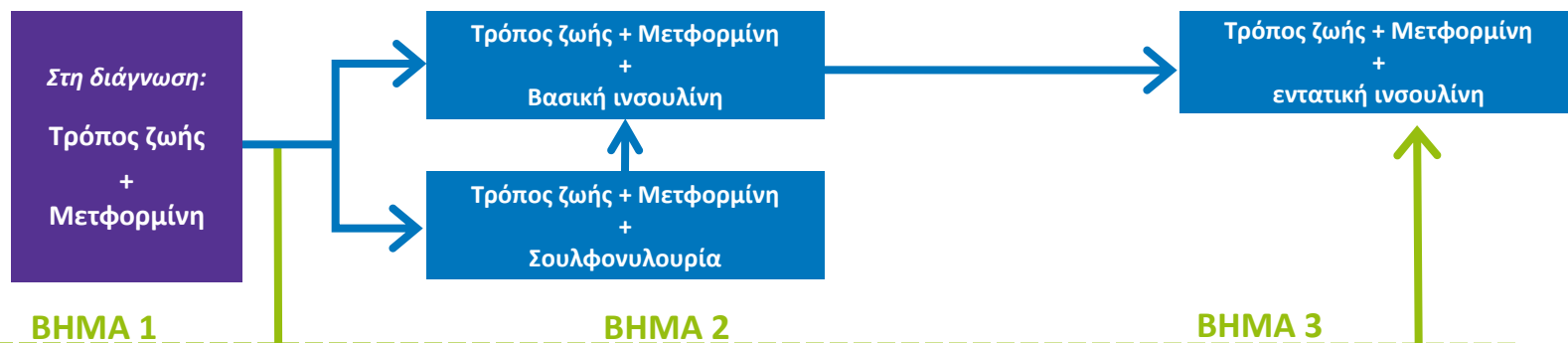
^aΤυποποιημένο κατά DCCT²

^bΔεν συνιστάται για καθοδηγούμενη θεραπεία αλλά για αξιολόγηση του μεταβολικού κινδύνου

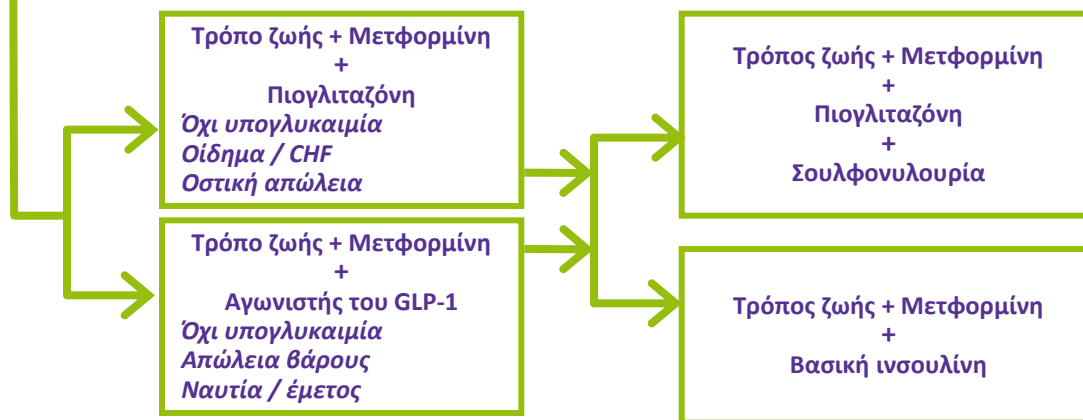
*Δεν επιτυγχάνεται συχνά – η διατήρηση του ΔΜΣ μπορεί να είναι πιο κατάλληλη

ADA/EASD: αλγόριθμος για τη μεταβολική αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2

- Σειρά 1: Καλά αξιολογημένες κεντρικές θεραπείες



- Σειρά 2: Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες



- Ενίσχυση των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής σε κάθε επίσκεψη και έλεγχος της HbA_{1c} κάθε 3 μήνες έως ότου επιτευχθεί τιμή 7% και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 6 μήνες
- Οι παρεμβάσεις πρέπει να αλλάζουν αν η HbA_{1c} είναι ≥7%

Ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει αρκετούς διαφορετικούς παράγοντες διαβίωσης του ατόμου

- **Ο διαβήτης και η θεραπεία του έχουν επιπτώσεις:**
 - › στην ποιότητα ζωής
 - › στη σωματική ευεξία
 - › στην ψυχική ευεξία
 - › στην ικανοποίηση από τη θεραπεία

- **Χρόνια μετά τη διάγνωση, τα προβλήματα της ζωής με το διαβήτη μπορεί να εξακολουθούν να είναι πολλά, όπως:**
 - › Άμεσο κοινωνικό και ψυχολογικό φορτίο
 - › Φόβος για μελλοντικές επιπλοκές και επακόλουθες κοινωνικές αναπηρίες

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα με διαβήτη μπορεί να έχουν διαφορετική εστίαση όσον αφορά στους στόχους της θεραπείας

▪ Από την πλευρά του επαγγελματία υγείας (HCP):

- › Επίτευξη ελέγχου της γλυκόζης αίματος (μείωση του επιπέδου HbA_{1c})
- › Αποφυγή επιπλοκών:
 - Υπεργλυκαιμία και συμπτώματα
 - Υπογλυκαιμία
 - Αύξηση βάρους

▪ Από την πλευρά των ατόμων με διαβήτη:

- › Ποιότητα ζωής και επίτευξη ελέγχου της γλυκόζης αίματος (μείωση του επιπέδου HbA_{1c})
- › Αποφυγή των εξής:
 - Μη βολική και μη ευέλικτη θεραπεία
 - Υπεργλυκαιμία και συμπτώματα
 - Υπογλυκαιμία
 - Αύξηση βάρους
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας

- Υπάρχουν αρκετοί φραγμοί που εμποδίζουν τον αποτελεσματικό καρδιο-μεταβολικό έλεγχο στα άτομα με διαβήτη:
 - › Γνώσεις για τον διαβήτη¹
 - › Τρόπος ζωής
 - διαιτολογικές συνήθειες²
 - άσκηση²
 - › Κατάθλιψη²
 - › Γνωστική λειτουργία³
 - › Κοινωνική υποστήριξη²
 - › Θεραπευτικές αγωγές, τύποι θεραπειάς και ανεπιθύμητες ενέργειες⁴
 - › Φραγμοί στην πρόσβαση και οικονομικοί περιορισμοί^{2,4}

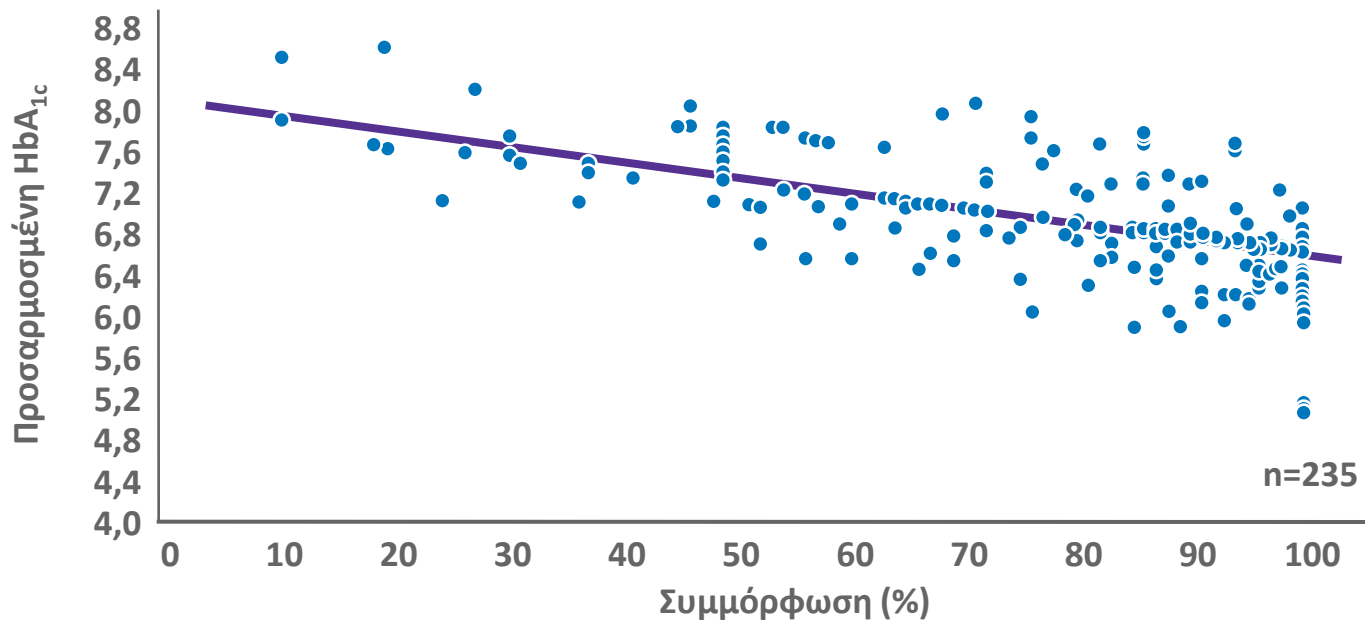
Πολλά άτομα με διαβήτη δεν συμμορφώνονται με τη συνταγογραφούμενη θεραπεία τους

- Η συμμόρφωση με την από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης κυμαίνεται από 36 έως 93% στα άτομα με διαβήτη που παραμένουν υπό θεραπεία για 6–24 μήνες
- Τα δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση με τις θεραπείες μείωσης της γλυκόζης είναι αντικρουόμενα
 - › Μία μελέτη ανέφερε ότι 67–85% των ασθενών λάμβαναν την από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης σύμφωνα με τη συνταγογράφηση¹
 - Η συμμόρφωση με την ινσουλίνη στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ήταν 62–64%
 - › Η μελέτη DARTS ανέφερε ότι τα 2/3 των ατόμων με διαβήτη δεν λαμβάνουν τη φαρμακευτική τους αγωγή σύμφωνα με τη συνταγογράφηση²

Η συμμόρφωση με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης σχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα HbA_{1c}

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ενήλικες με διαβήτη που ξεκίνησαν πρόσφατα από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης (n=2.741)

- › Μια υποομάδα που συνδεόταν με ηλεκτρονικά αρχεία υγείας χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ της συμμόρφωσης και του γλυκαιμικού ελέγχου



Μια 10% αύξηση του δείκτη συμμόρφωσης με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης σχετίστηκε με 0,1% μείωση της HbA_{1c} ($P=0,0004$)

* Η μετφορμίνη + σουλφονουλουρία χρησιμοποιήθηκε ως η ομάδα αναφοράς για την αγωγή δείκτη ODM (από του στόματος αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή).

Η μη συμμόρφωση σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις και αυξημένη θνητότητα

Μη προσαρμοσμένη σχέση μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής και εκβάσεων

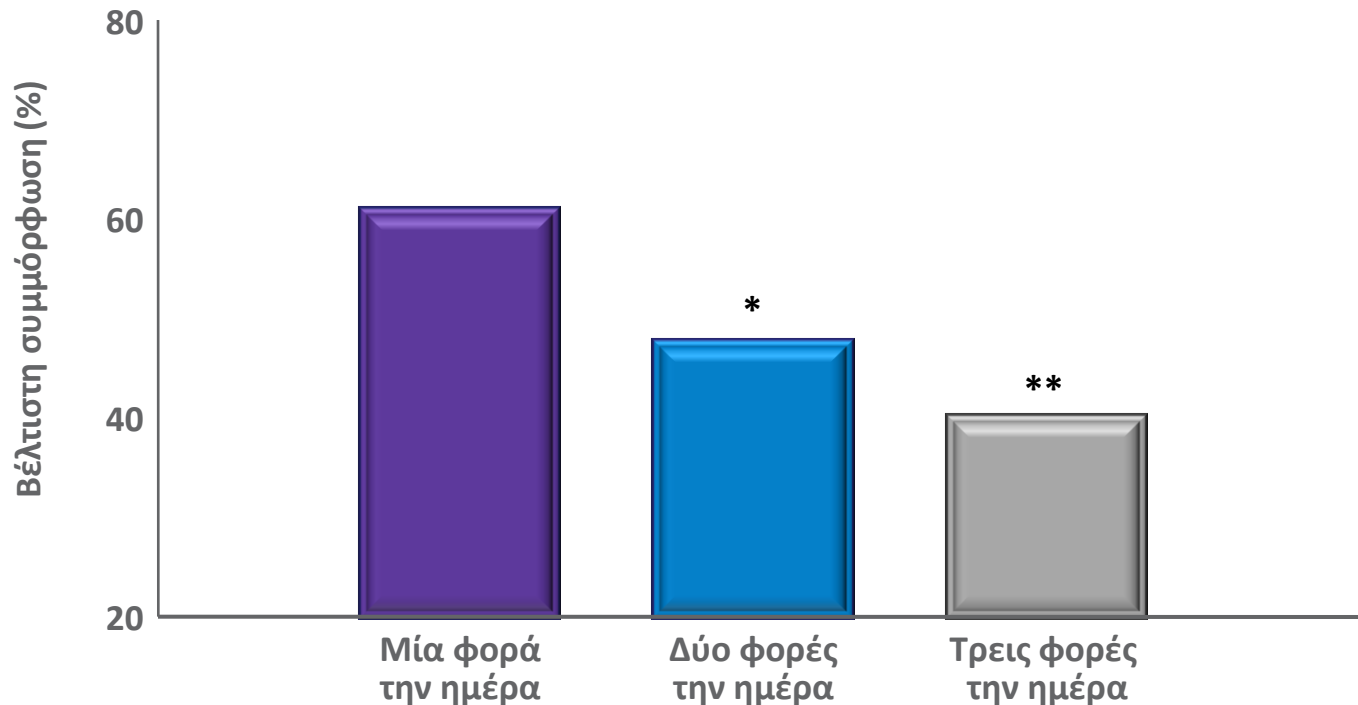
Χρονικό σημείο	Άτομα με συμμόρφωση	Άτομα χωρίς συμμόρφωση	Τιμή P
Αρχικές μετρήσεις			
Αρτηριακή πίεση, <130/80 mm Hg, (%)	34,2	33,5	<0,001
Υπέρταση (%)	83,0	76,1	0,51
Έκβαση			
Θνητότητα όλων των αιτιών (%)	4,0	5,9	<0,001
Εισαγωγές σε νοσοκομείο όλων των αιτιών (%)	19,2	23,2	<0,001
Αρτηριακή πίεση, μέση τιμή (SD), mm Hg			
Συστολική	131,4 (15,9)	132,1 (17,1)	0,09
Διαστολική	74,2 (9,5)	75,8 (9,9)	<0,001
LDL-χοληστερόλη, μέση τιμή (SD), mg/dL/mmol	85,5 (26,6)/ 2,21(0,69)	98,2 (34,5)/ 2,34(0,89)	<0,001
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μέση τιμή (SD), (%)	7,7 (1,5)	8,1 (1,9)	<0,001

Παράγοντας μετατροπής SI: για να μετατραπούν τα επίπεδα χοληστερόλης σε millimoles ανά λίτρο, πολλαπλασιάστε με το 0,0259

Απαιτούνται παρεμβάσεις για να αυξηθεί η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, έτσι ώστε τα άτομα με διαβήτη να μπορούν να επιτύχουν το πλήρες όφελος των συνταγογραφούμενων θεραπειών

Η συχνότητα των καθημερινών δόσεων επηρεάζει τη συμμόρφωση

Ποσοστό των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 με βέλτιστη αυτοαναφερόμενη συμμόρφωση με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης (καμία παράλειψη) ανάλογα με τη συχνότητα των ημερήσιων δόσεων



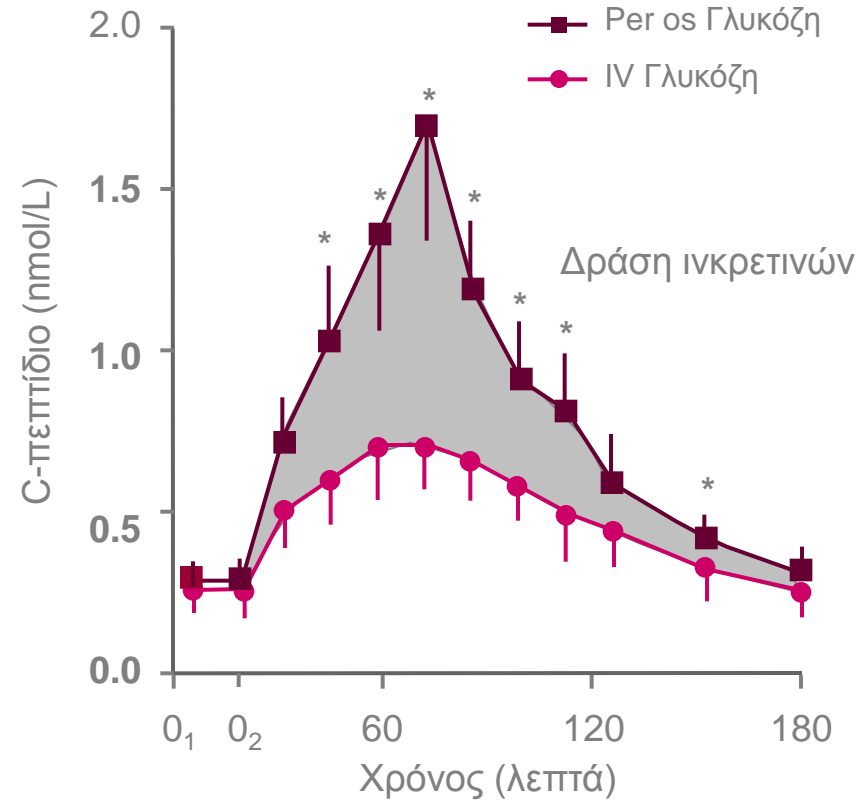
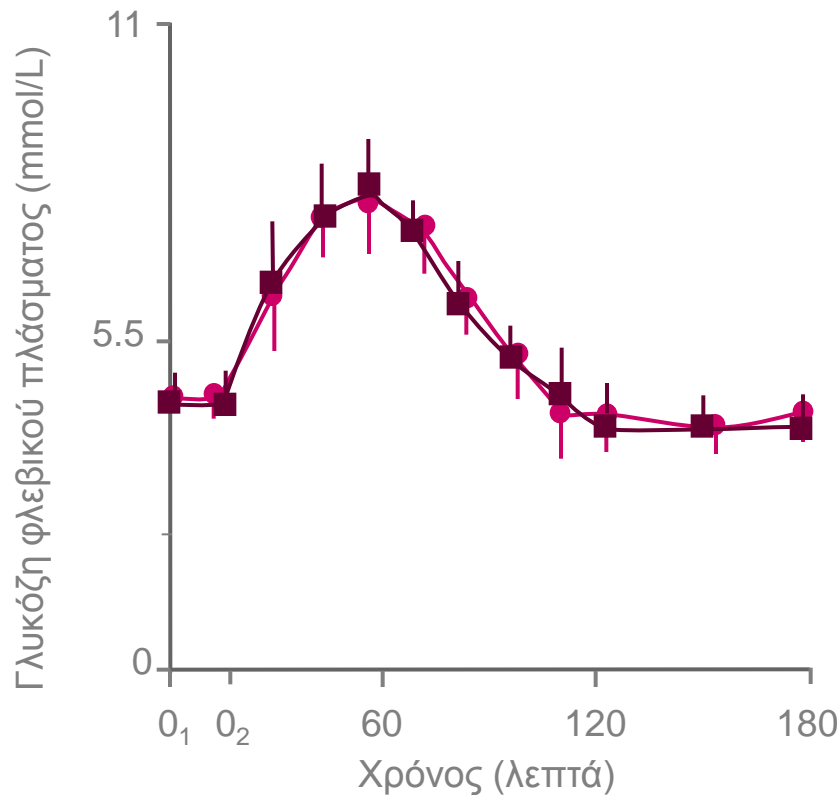
* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ έναντι χορήγησης μία φορά την ημέρα



Το σύστημα ινκρετινών στον διαβήτη τύπου 2

Η δράση των ινκρετινών αυξάνει την απόκριση των β-κυττάρων στην από του στόματος γλυκόζη έναντι της ενδοφλέβιας γλυκόζης

Η δράση των ινκρετινών αποδεικνύεται από τα υψηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου στα άτομα μετά από λήψη γλυκόζης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας λήψης γλυκόζης



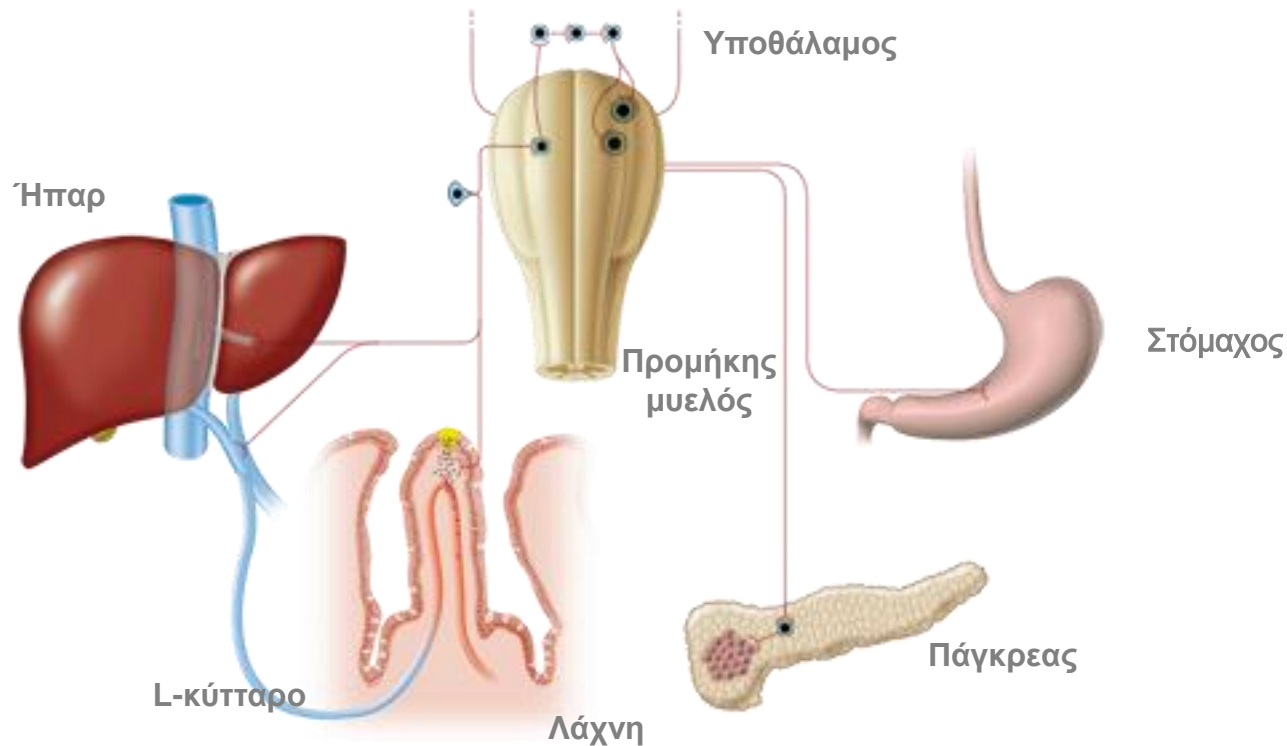
Μέση τιμή \pm SE, n=6, * $P \leq 0,05$, 01-02 = χρόνος έγχυσης γλυκόζης

Οι αποκρίσεις στην από του στόματος λήψη 50 g γλυκόζης και την ενδοφλέβια έγχυση 50 g γλυκόζης, μετρήθηκαν σε 8 υγιείς μάρτυρες.

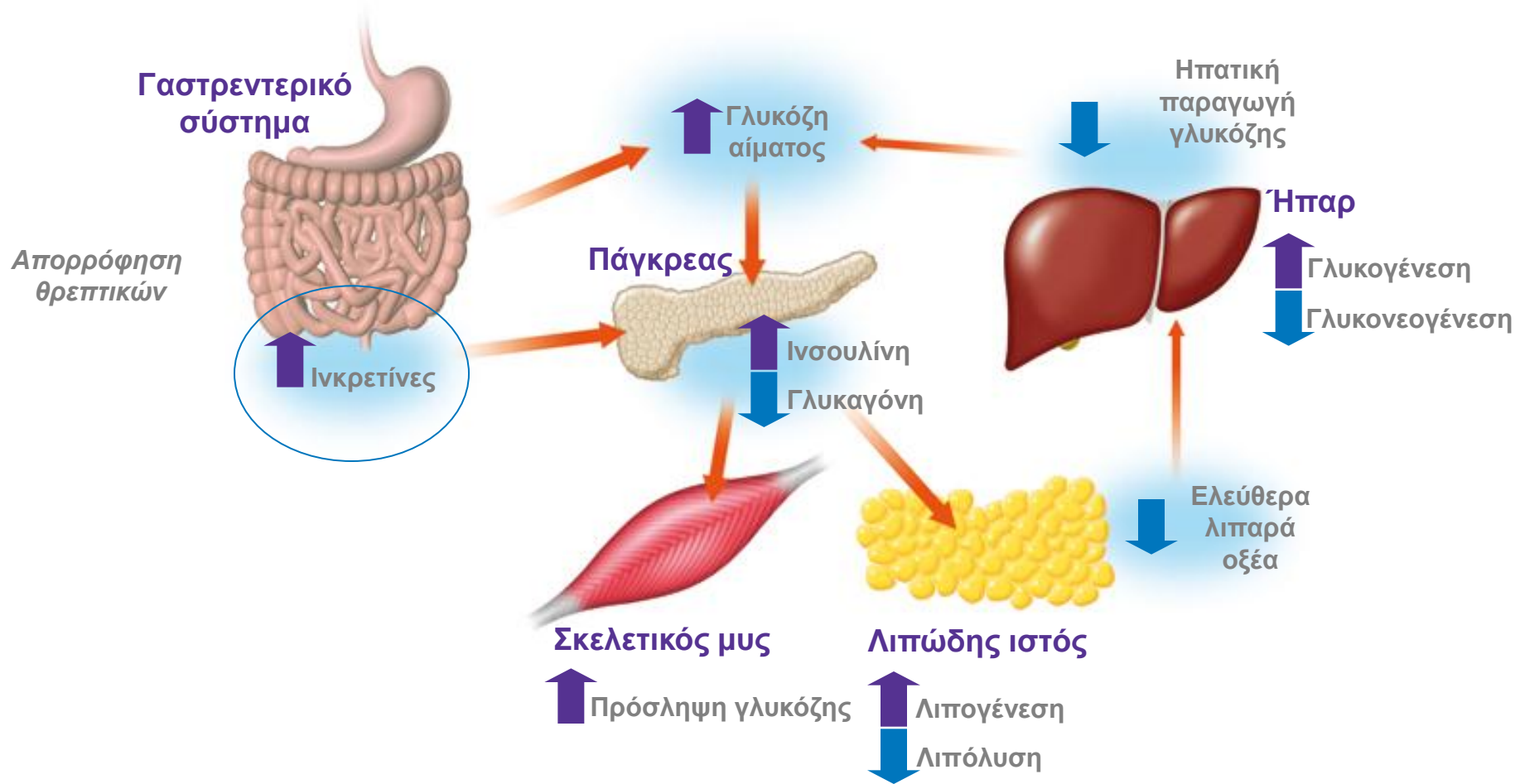
- **Εκκρίνεται από τα L κύτταρα του εντέρου μετά την πρόσληψη τροφής**
- **Σε ανθρώπους και ζώα**
 - › Ενισχύει τη διεγερόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης
 - › Μειώνει την απελευθέρωση γλυκαγόνης
 - › Επιβραδύνει τη γαστρική κένωση
 - › Μειώνει την πρόσληψη τροφής
- **Σε ζώα και in vitro**
 - › Αυξάνει την μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης
 - › Αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων
 - › Αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων

Μια κεντρική νευρική οδός μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην από το GLP-1 διεγερόμενη έκκριση ινσουλίνης

Το GLP-1 μπορεί να αλληλεπιδρά με τους προσαγωγούς αισθητηριακούς νευρώνες του παρασυμπαθητικού στο γαστρεντερικό σύστημα, την πυλαία περιοχή και/ή τον ηπατικό ιστό, προκαλώντας αντανακλαστικά στο εγκεφαλικό στέλεχος και/ή τον υποθάλαμο που ενεργοποιούν τους κινητικούς νευρώνες του παρασυμπαθητικού να στείλουν διεγερτικές ή ανασταλτικές ώσεις στο πάγκρεας και το γαστρεντερικό σύστημα



Οι ινκρετίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης μετά από ένα γεύμα



Δράσεις του GLP-1 στους ανθρώπους

Κατανοώντας το ρόλο των ινκρετινών

Έκκριση του GLP-1
μετά την πρόσληψη
τροφής

↑ Απόκριση
β-κυττάρων

Βήτα-κύτταρα:
Ενισχύουν την εξαρτώμενη από
τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης

Προάγει τον κορεσμό
και μειώνει την όρεξη

↓ Φορτίο έργου
των β-κυττάρων

↓ Άλφα-κύτταρα:
Μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης

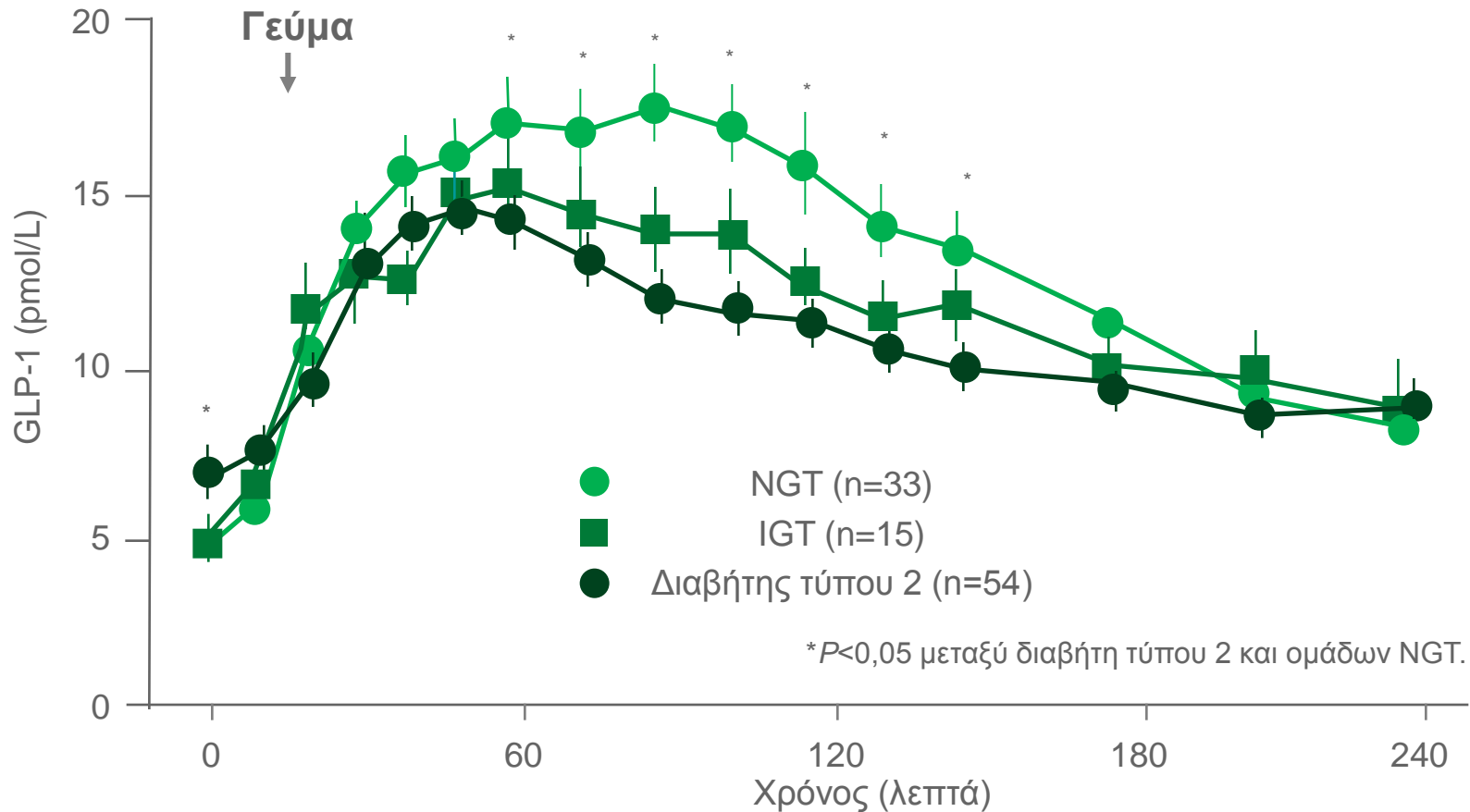
↓ Ήπαρ:
Η γλυκαγόνη μειώνει την παραγωγή
γλυκόζης από το ήπαρ

↓ Στόμαχος:
Βοηθά στη ρύθμιση της γαστρικής κένωσης

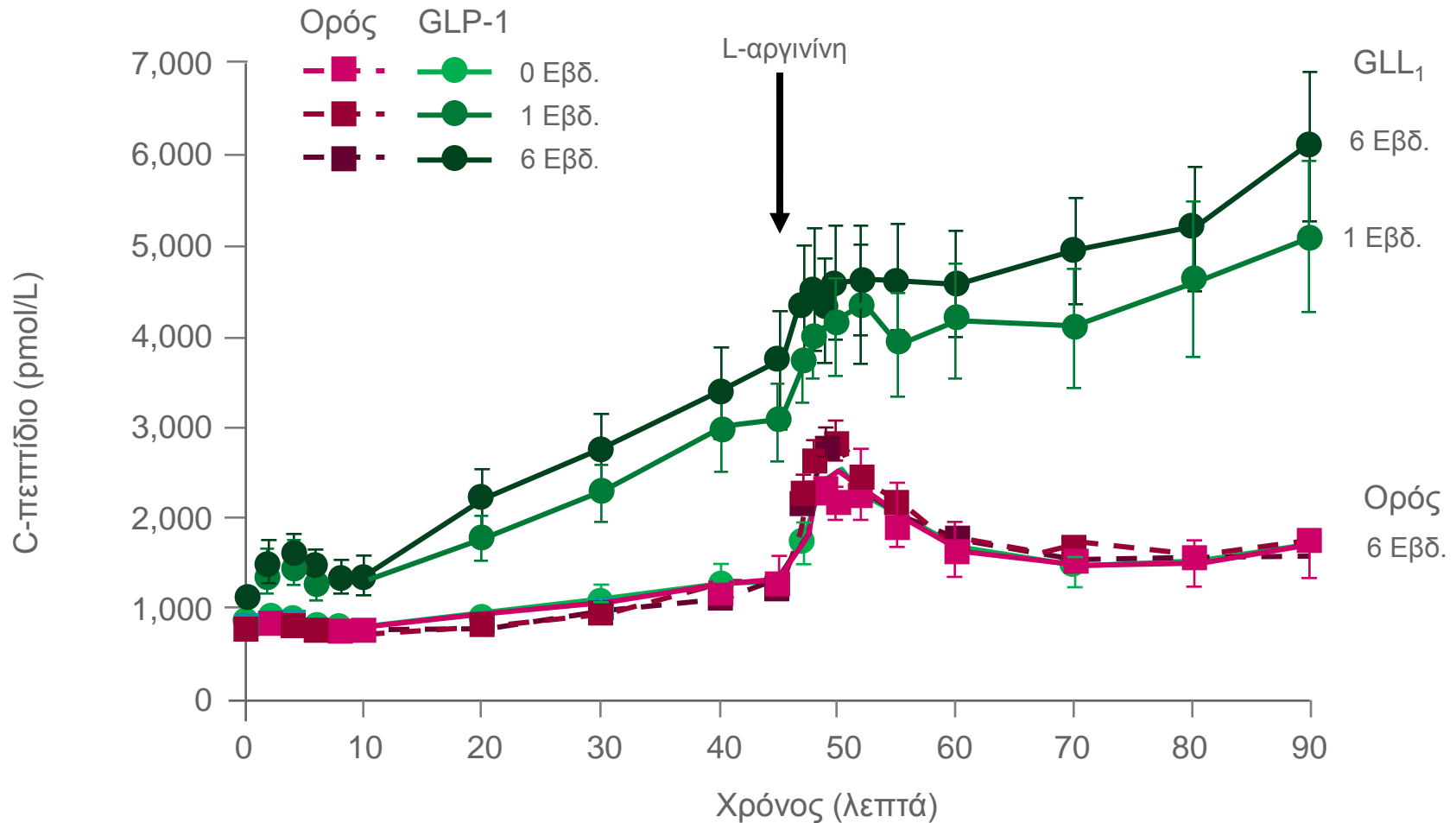
- Διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης, γλυκοζοεξαρτώμενη
- Διέγερση της μεταγραφής του γονιδίου της ινσουλίνης
- Διέγερση της σύνθεσης ινσουλίνης
- Αυξημένη μάζα β-κυττάρων
(διέγερση του σχηματισμού νέων β-κυττάρων, αναστολή της απόπτωσης των β-κυττάρων)

Η προκαλούμενη από γεύμα απελευθέρωση GLP-1 είναι μειωμένη στον διαβήτη τύπου 2

Στους παράγοντες που καθορίζουν τη διεγερόμενη από γεύμα έκκριση GLP-1 περιλαμβάνονται η διαβητική κατάσταση, ο ΔΜΣ, το φύλο και τα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκαγόνης και GIP στο πλάσμα



Η έγχυση GLP-1 βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα στον διαβήτη τύπου 2

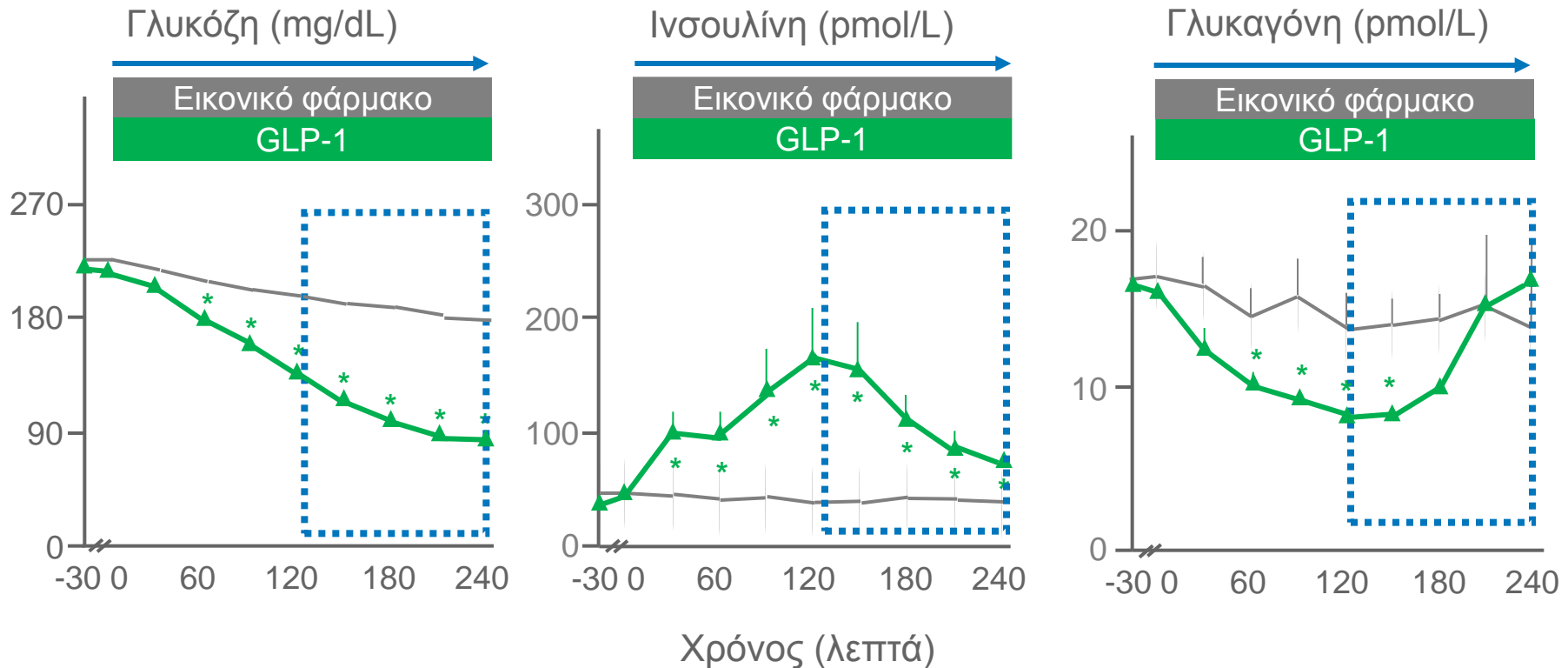


Τα άτομα υποβλήθηκαν σε clamps γλυκόζης 30 mM πριν την έγχυση (έναρξη) και τις Εβδομάδες 1 και 6

Το παρόμοιο με γλυκαγόνη πεπτιδίο-1 (GLP-1) αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη

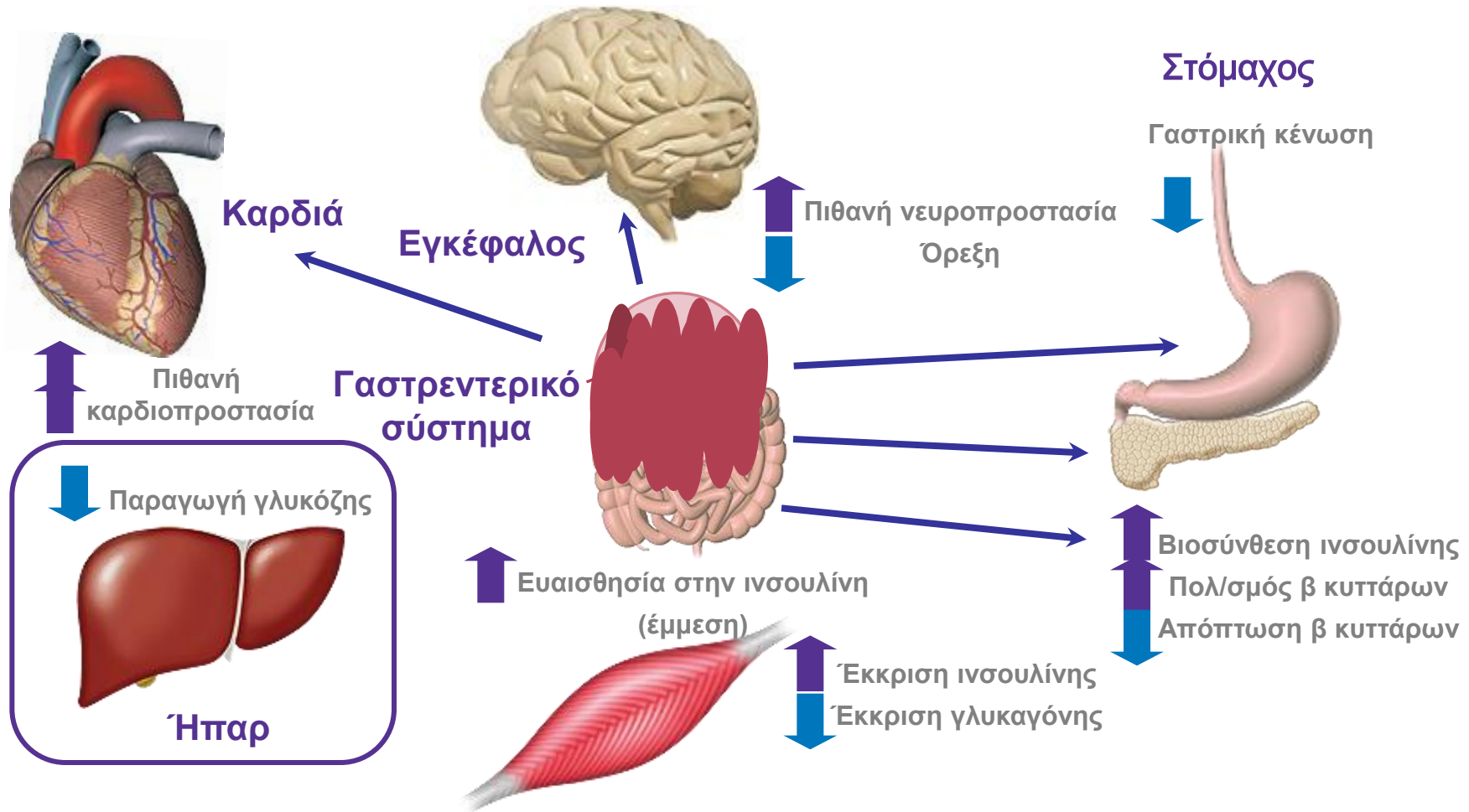
Διαβήτης τύπου 2 (n=10)

- Εικονικό φάρμακο
- ▲ GLP-1



Μέση τιμή (SE), * $P < 0,05$

Καταστάσεις φυσιολογίας στη δράση των ινκρετινών



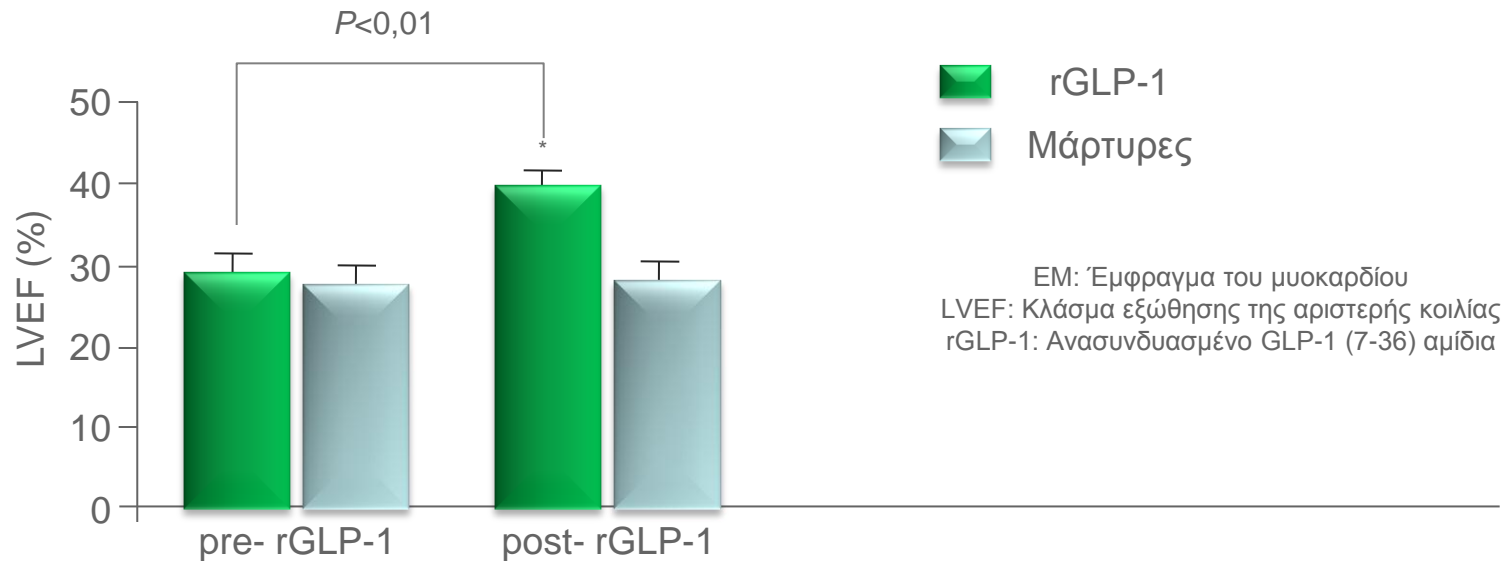
Δράσεις του GLP-1 στους περιφερικούς ιστούς

Το GLP-1 μπορεί να δρα απευθείας στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, την καρδιά, το στομάχο και τον εγκέφαλο, ενώ οι δράσεις στο ήπαρ και τους μυς είναι έμμεσες.

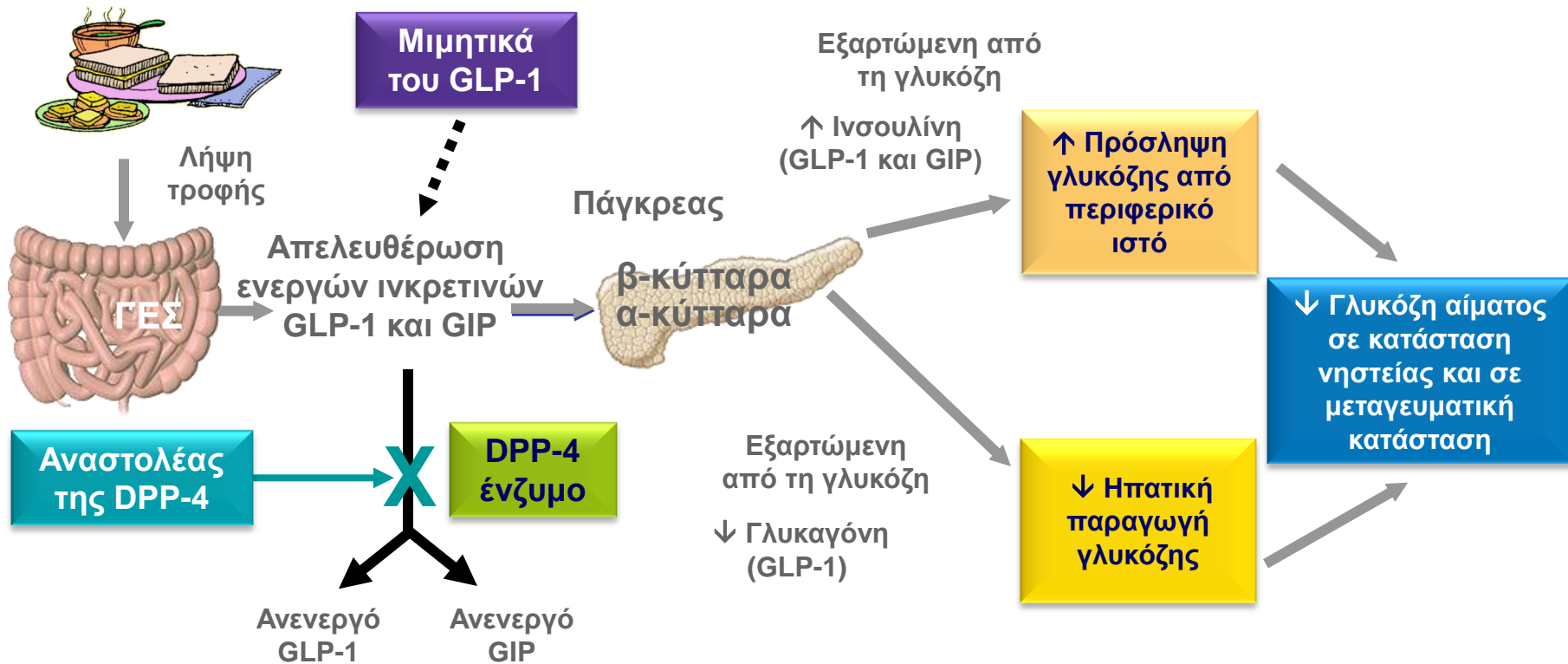
- Οι υποδοχείς του GLP-1 εκφράζονται στον καρδιακό ιστό των τρωκτικών και του ανθρώπου
- Σε μοντέλα καρδιακής βλάβης ή καρδιακής ανεπάρκειας σε πειραματόζωα, το GLP-1:
 - › Βελτίωσε την ευαισθησία του μυοκαρδίου στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης
 - › Αυξημένη καρδιακή παροχή
 - › Μειωμένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας
 - › Μειωμένο μέγεθος εμφράκτου μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου

Στους ανθρώπους, το GLP-1 βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία μετά από οξύ ΕΜ και επιτυχή επαναιμάτωση

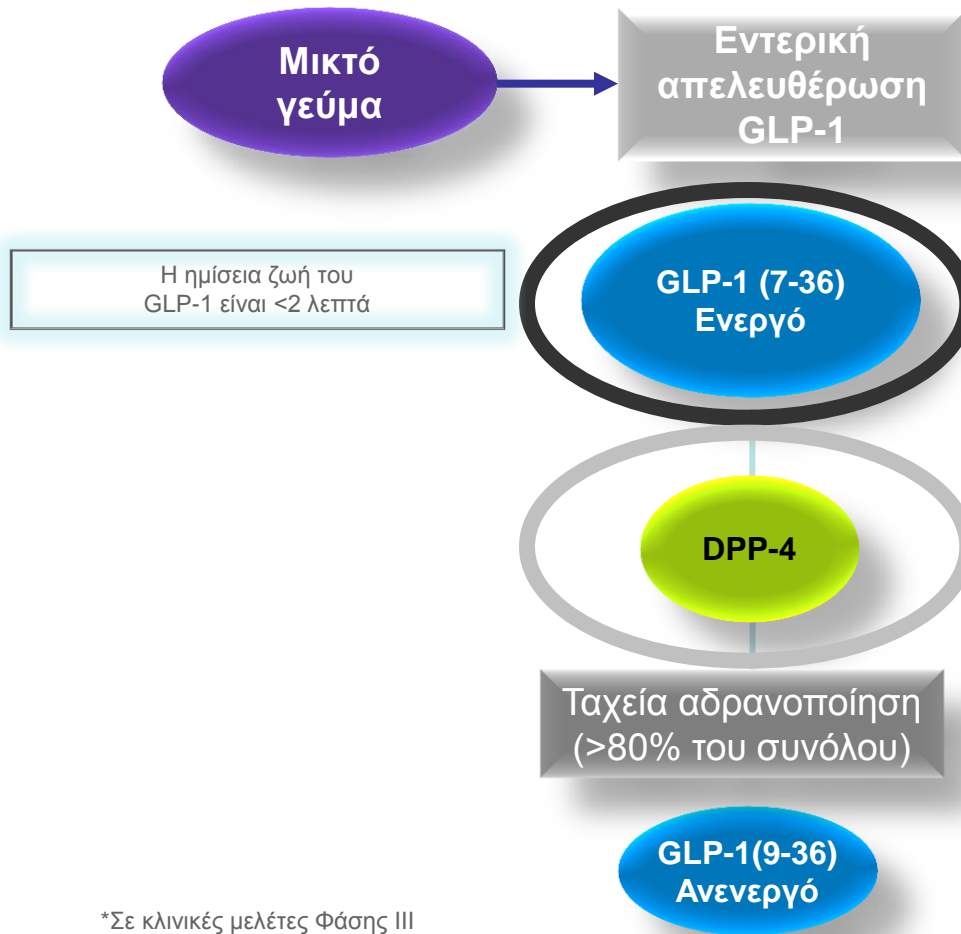
Μεταβολές στη LVEF μετά 72 ώρες έγχυσης rGLP-1 έναντι μαρτύρων μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική σε άτομα με οξύ ΕΜ και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF <40%)



Ρόλος του συστήματος ινκρετινών στην ομοίωση της γλυκόζης



Τρόποι αύξησης της δράσης του GLP-1



Ανθεκτικότητα στην ενζυμική δράση της DPP-4

- Εξενατίδη
- Λιραγλουτίδη
- Εξενατίδη LAR*
- Τασπογλουτίδη*
- Αλμπιγλουτίδη*

Αποκλεισμός της ενζυμικής δράσης της DPP-4

- Σιταγλιπτίνη
- Βιλδαγλιπτίνη
- Σαξαγλιπτίνη
- Αλογλιπτίνη[†]

*Σε κλινικές μελέτες Φάσης III

[†]Υποβλήθηκε στον FDA για έγκριση φαρμάκου



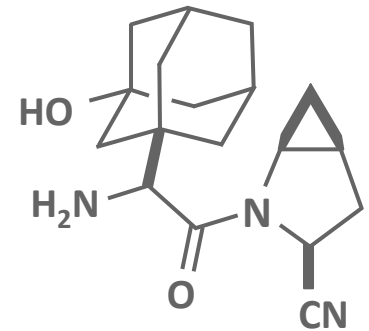
Ερωτήσεις – Σχόλια – Συζήτηση



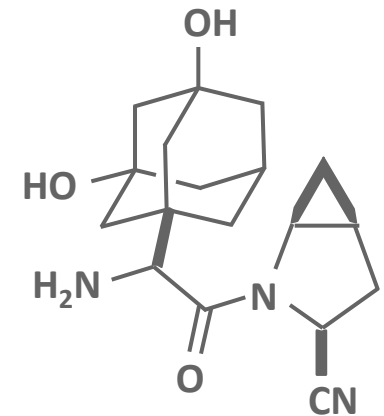
Σαξαγλιπτίνη :
Βασικά σημεία
αποτελεσματικότητας
και ασφάλειας

Ιδιότητες της Σαξαγλιπτίνης^{1,2}

- Εξαιρετικά ισχυρός, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP-4
- Μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την DPP-4 έναντι άλλων πρωτεασών
- Απορροφάται γρήγορα και εκτεταμένα μετά από χορήγηση από το στόμα. Μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα και μπορεί να ληφθεί τόσο το πρωί όσο και το βράδυ.
- Φαρμακοκινητική (PK) προβλέψιμη και ανάλογη της δόσης, παρόμοια στα υγιή άτομα και στα άτομα με διαβήτη, με ελάχιστη συσσώρευση με χρήση μία φορά την ημέρα
- Το κύριο δραστικό μόριο BMS-510849 είναι δύο φορές λιγότερο ισχυρό από τη σαξαγλιπτίνη
- Κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και/ή των μεταβολιτών της μέσω του μεταβολισμού, από νεφρικές και μη νεφρικές οδούς
- Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της δόσης των 5 mg συμφωνούν με χορήγηση μία φορά την ημέρα

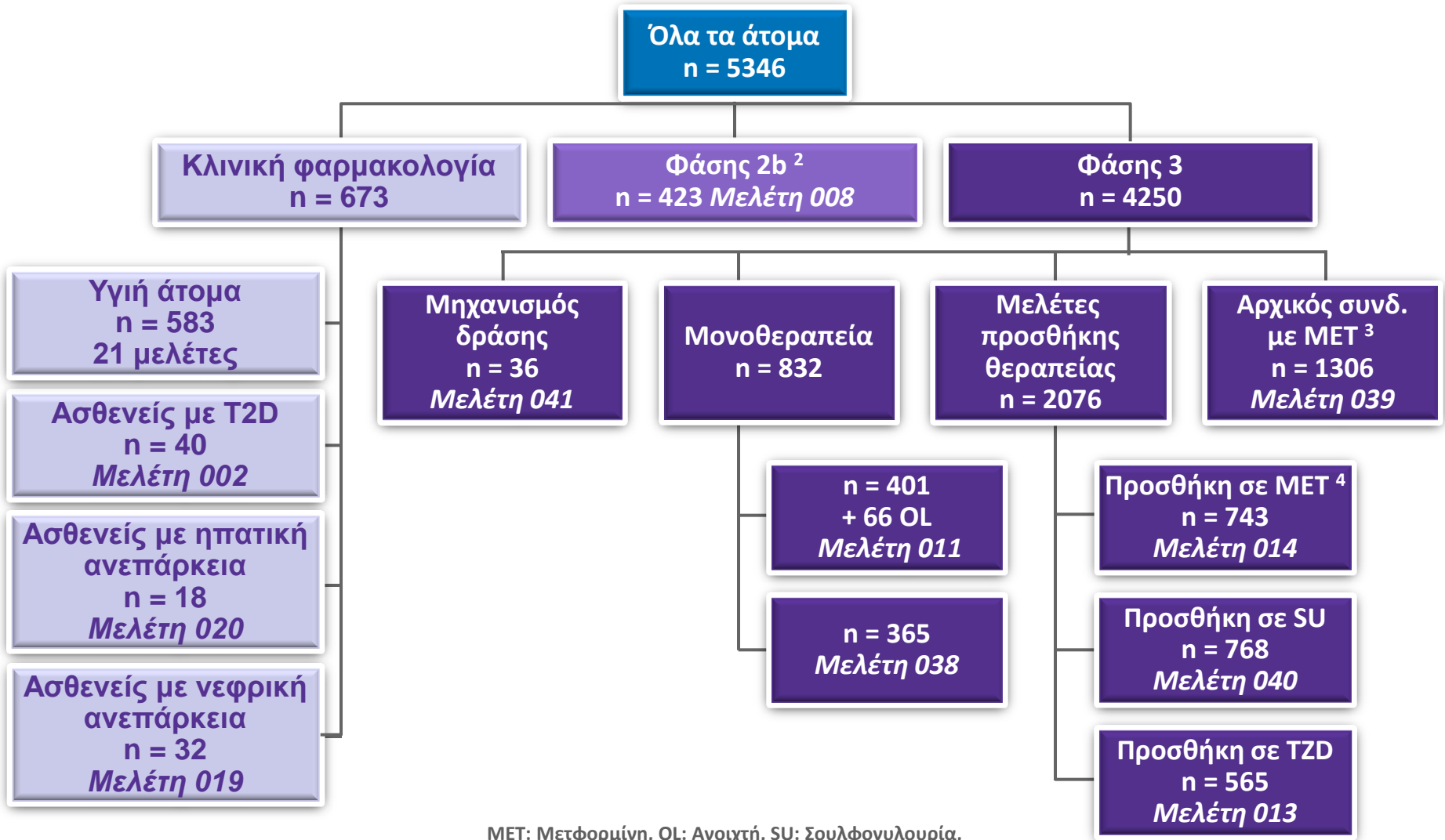


Σαξαγλιπτίνη



BMS-510849

Πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της Σαξαγλιπτίνης¹



MET: Μετφορμίνη, OL: Ανοιχτή, SU: Σουλφονουλουρία,
T2D: διαβήτης τύπου 2, TZD: Θειαζολιδινεδιόνη

■ Οκτώ κλινικές μελέτες Φάσης 2b/3¹:

- › 4.673 άτομα, τα 3.422 έλαβαν σαξαγλιπτίνη
- › Φάση 2b: μελέτη μονοθεραπείας κυμαινόμενης δόσης²
- › Έξι πιλοτικές μελέτες Φάσης 3:
 - Δύο μελέτες μονοθεραπείας
 - Τρεις μελέτες συνδυαστικής θεραπείας με προσθήκη σε:
 - › MET³
 - › TZD
 - › SU
 - Μία μελέτη αρχικού συνδυασμού με μετφορμίνη⁴
- › Μία μελέτη μηχανισμού δράσης Φάσης 3

- Έξι τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές μελέτες
 - › Εισαγωγική περίοδο με εικονικό φάρμακο
 - › Βραχυχρόνια περίοδος 24 εβδομάδων
 - › Ελεγχόμενες μακροχρόνιες επεκτάσεις, τυφλές και για το ερευνητικό κέντρο και για τους συμμετέχοντες (12–42 μήνες)
 - › Πρόβλεψη για φαρμακευτική αγωγή σωτηρίας/διακοπή θεραπείας βάσει προκαθορισμένων γλυκαιμικών κριτηρίων
 - Παρεχόταν μετφορμίνη (4 μελέτες) ή πιογλιταζόνη (2 μελέτες) ως θεραπεία σωτηρίας

■ Κριτήρια συμμετοχής

- › HbA_{1c}:
 - Μονοθεραπεία/προσθήκη σε MET 7,0–10,0%
 - Προσθήκη σε TZD 7,0–10,5%
 - Προσθήκη σε SU 7,5–10,0%
 - Αρχικός συνδυασμός 8,0–12,0%
- › Άνδρες και γυναίκες, 18–77 ετών

■ Κριτήρια αποκλεισμού

- › Σημαντικό CV επεισόδιο το τελευταίο 6μηνο
- › CHF (Κατηγορίας III και IV κατά NYHA ή LVEF ≤40%)
 - › Κατάσταση ανοσοκαταστολής
- › Παθολογικά αποτελέσματα στον προκαταρκτικό έλεγχο ηπατικής, νεφρικής και αιματολογικής λειτουργίας

MET: Μετφορμίνη, SU: Σουλφονουλουρία, TZD: Θειαζολιδινεδιόνη



Κλινική αποτελεσματικότητα της Σαξαγλιπτίνης

Κύριο και κοινά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Πιλοτικές μελέτες Φάσης 3

■ Κύριο καταληκτικό σημείο

- › Μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 της διπλά τυφλής θεραπείας

■ Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- › Μεταβολή της FPG από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24
- › Ποσοστό ατόμων που πέτυχαν θεραπευτική γλυκαιμική απόκριση, η οποία ορίστηκε ως HbA_{1c} <7%, την Εβδομάδα 24
- › Μεταβολή, από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24, της περιοχής κάτω από την καμπύλη από τα 0 έως τα 180 λεπτά για τις αποκρίσεις PPG σε δοκιμή από του στόματος γλυκόζης

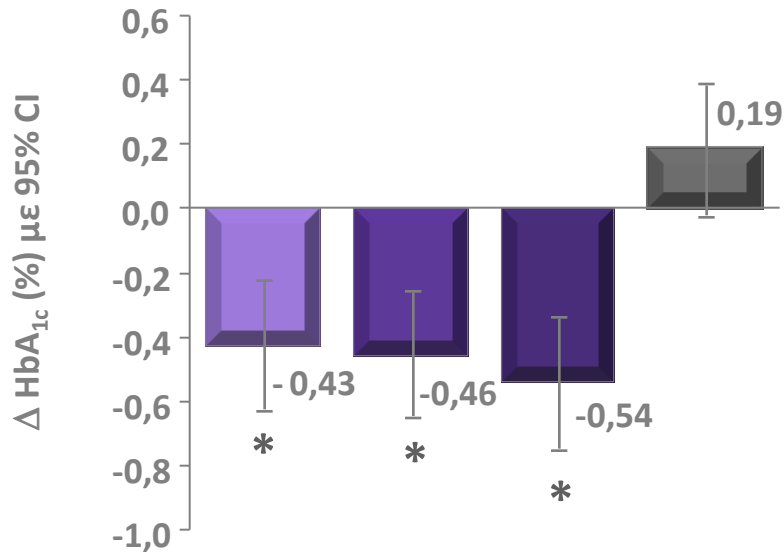
■ Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας σωτηρίας

FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, PPG: Μεταγευματική γλυκόζη.

Μελέτες μονοθεραπείας: Μεταβολή της HbA_{1c} την Εβδομάδα 24, σε σχέση με την έναρξη

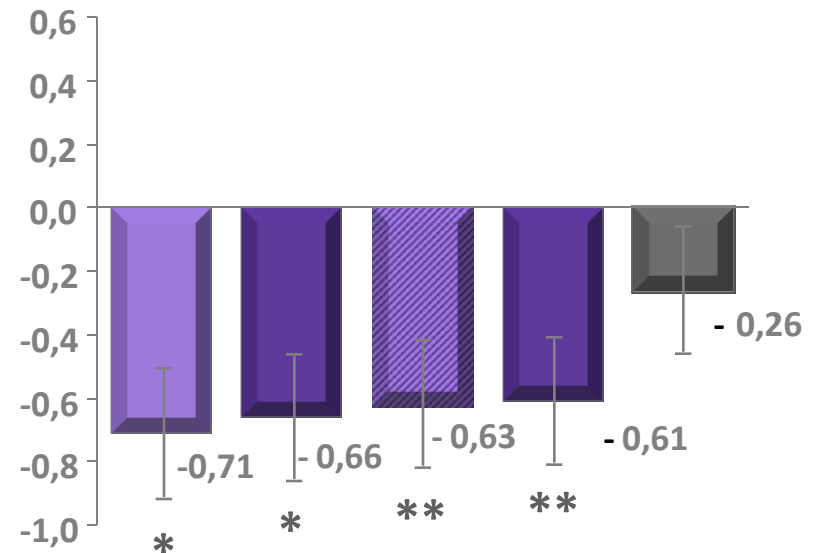
	SAXA (mg)			PBO
Δόση	2,5	5	10	
n =	100	103	95	92
Μέση τιμή έναρξης (%)	7,91	7,98	7,85	7,88

	SAXA (mg)				PBO
	QAM	QAM	QAM	QPM	
	2.5	5	2.5 / 5	5	
	67	69	69	70	68
	8,04	7,93	8,02	7,88	7,79



* P<0,0001 έναντι PBO

PBO: Εικονικό φάρμακο, SAXA: Σαξαγλιπτίνη



* P<0,01 έναντι PBO

** P<0,02 έναντι PBO

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης σε μετφορμίνη, TZD και SU1 Μεταβολή της HbA_{1c} την Εβδομάδα 24, σε σχέση με την έναρξη

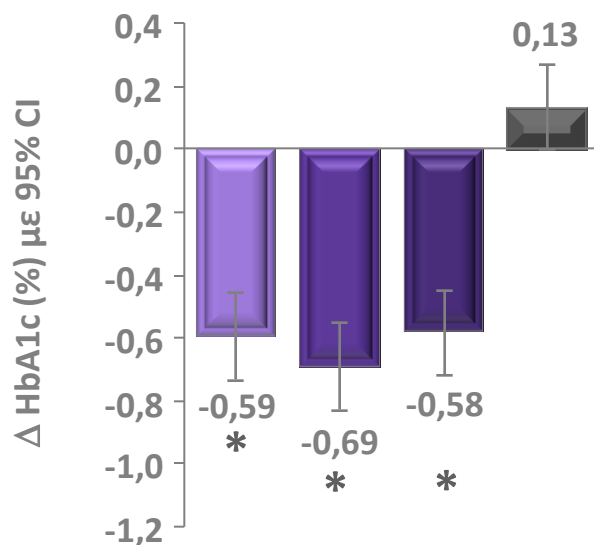
Δόση	SAXA + MET ²			PBO + MET
	2,5	5	10	
n =	186	186	180	175
Μέση τιμή έναρξης (%)	8,0 8	8,0 7	7,98	8,06

SAXA + TZD	
2,5	5
192	183
8,25	8,35

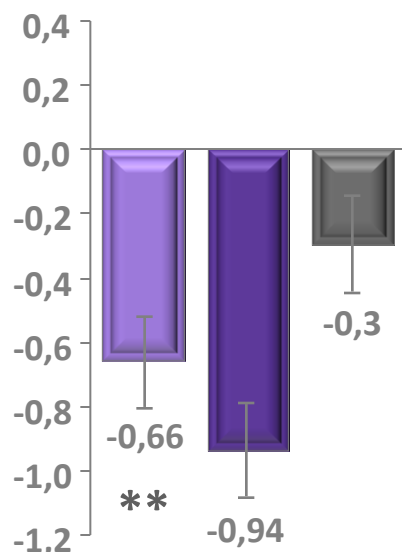
PBO + TZD	
180	
8,19	

SAXA + GLY	
2,5	5
246	250
8,36	8,48

PBO + GLY	
264	
8,44	

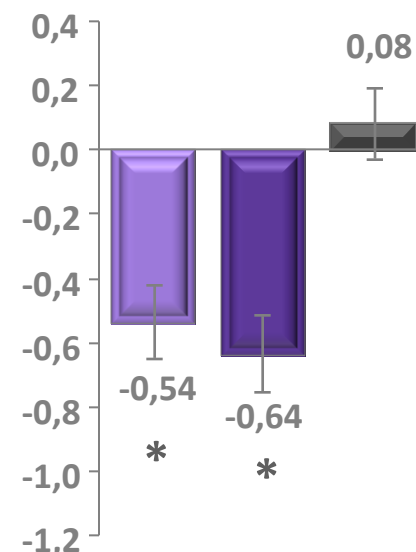


* P<0,0001 έναντι PBO + MET



* P<0,0001 έναντι PBO + TZD

** P=0,0007 έναντι PBO + TZD



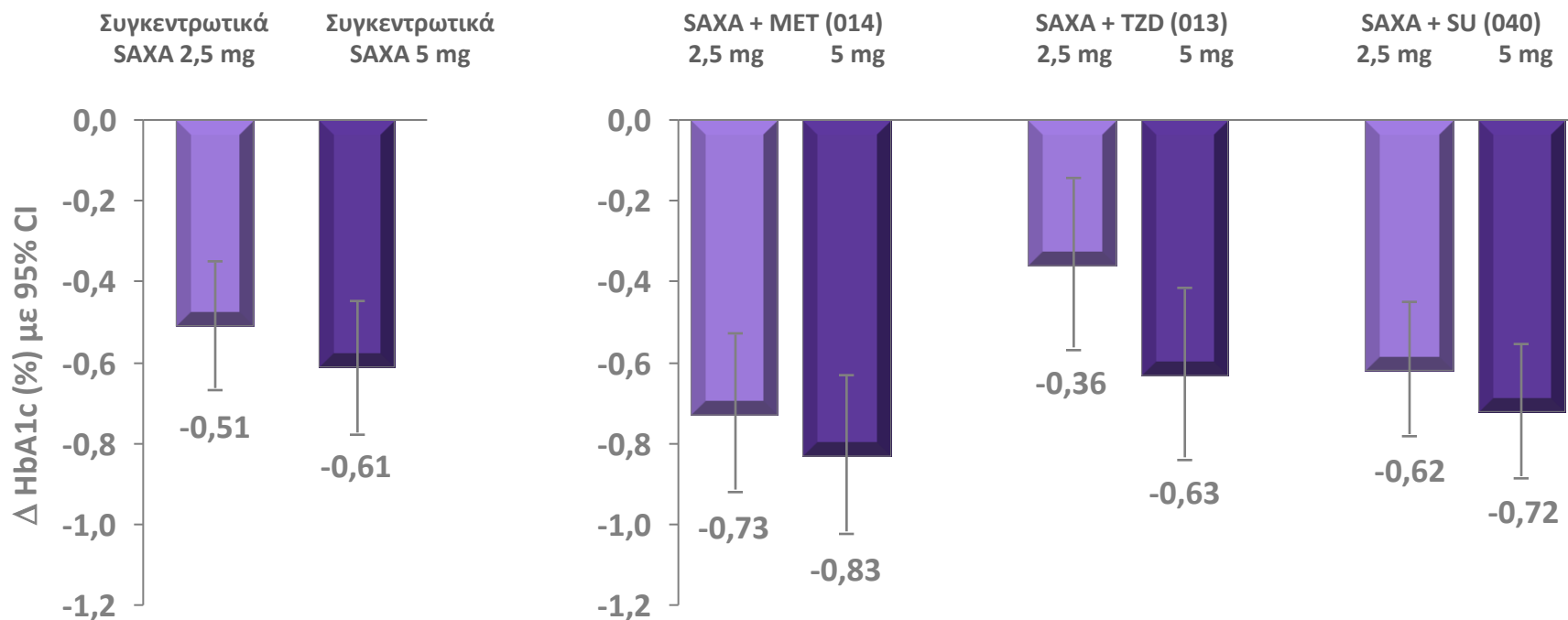
* P<0,0001 έναντι PBO + GLY

SAXA: Σαξαγλιπτίνη, MET: Μετφορμίνη, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες, SU: Σουλφονουρίες, PBO: Εικονικό φάρμακο.

Συγκεντρωτικά δεδομένα για τη σαξαγλιπτίνη: Διαφορά από το εικονικό φάρμακο στην προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA_{1c} σε σχέση με την έναρξη

- Post-hoc ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από μελέτες μονοθεραπείας Φάσης 2b/3 (Εβδομάδα 12)

- Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας με προσθήκη, Φάσης 3, βραχυχρόνια περίοδος (Εβδομάδα 24)

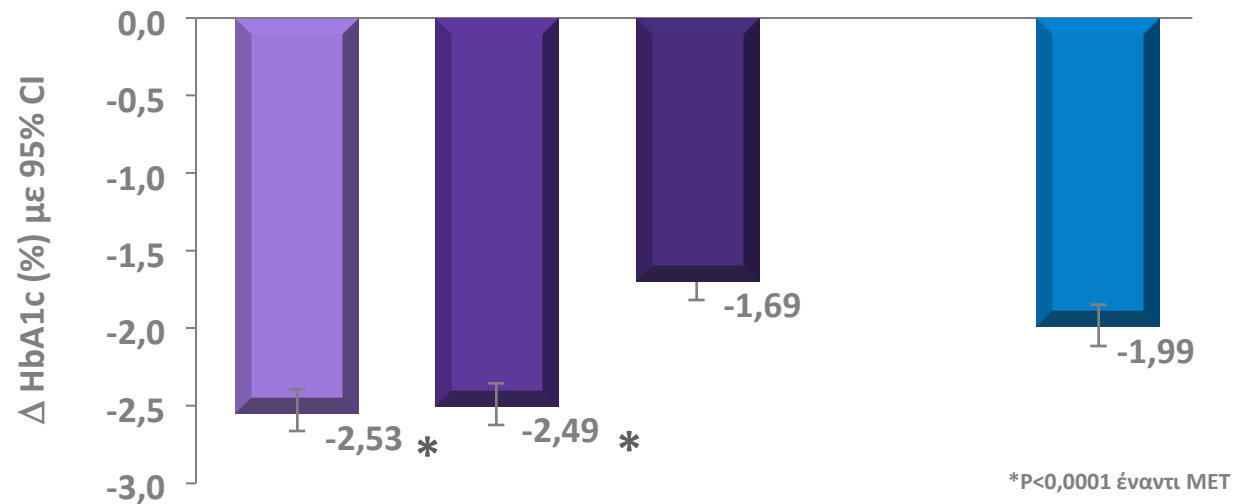


MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουριές, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

Αρχικός συνδυασμός με μετφορμίνη^{1,2}

Μέση μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (LOCF)

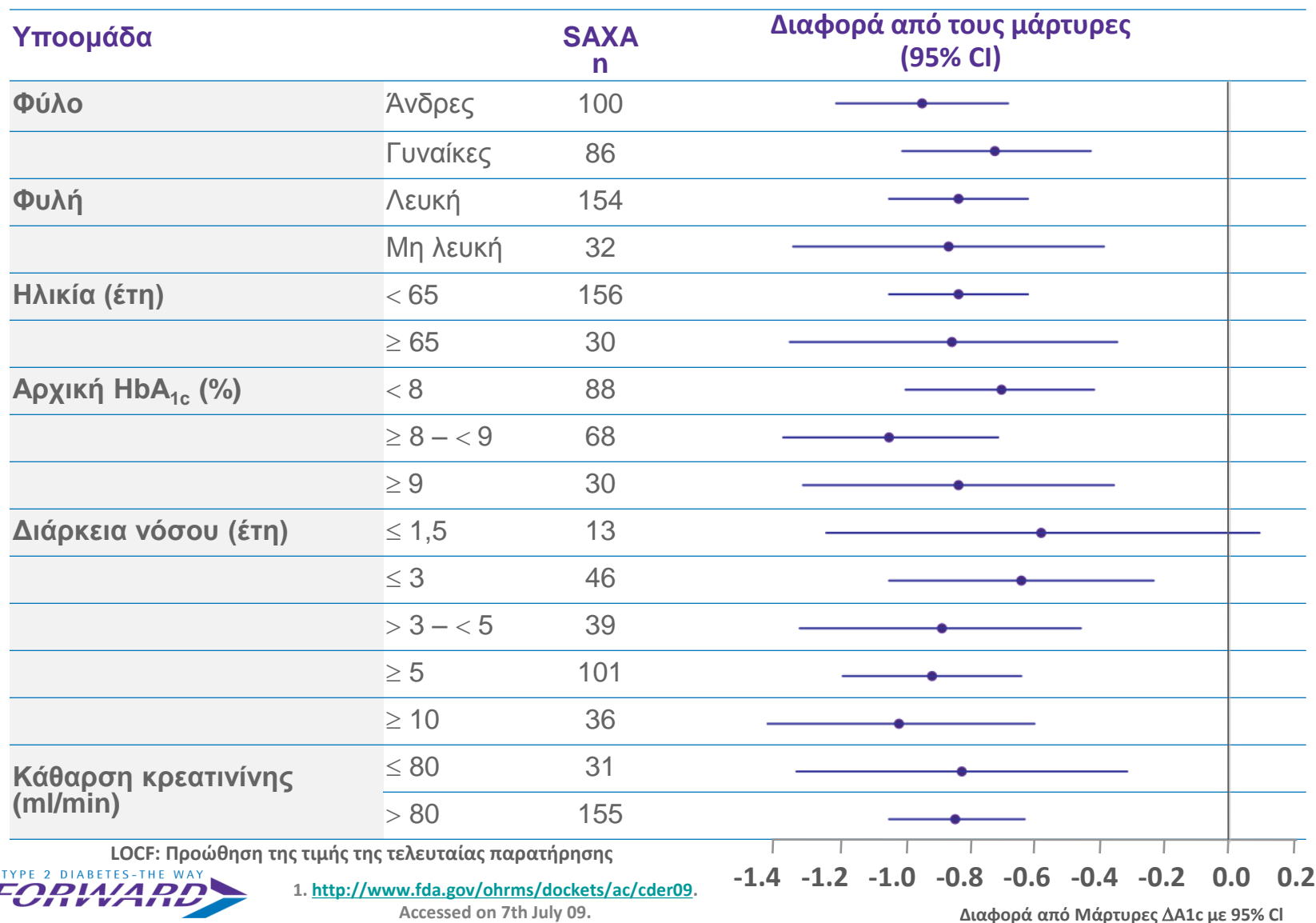
	SAXA (mg) + MET		SAXA (mg)	MET
Δόση	5,0	10	10	
n =	306	315	317	313
Μέση τιμή έναρξης (%)	9,41	9,53	9,61	9,43



LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη.

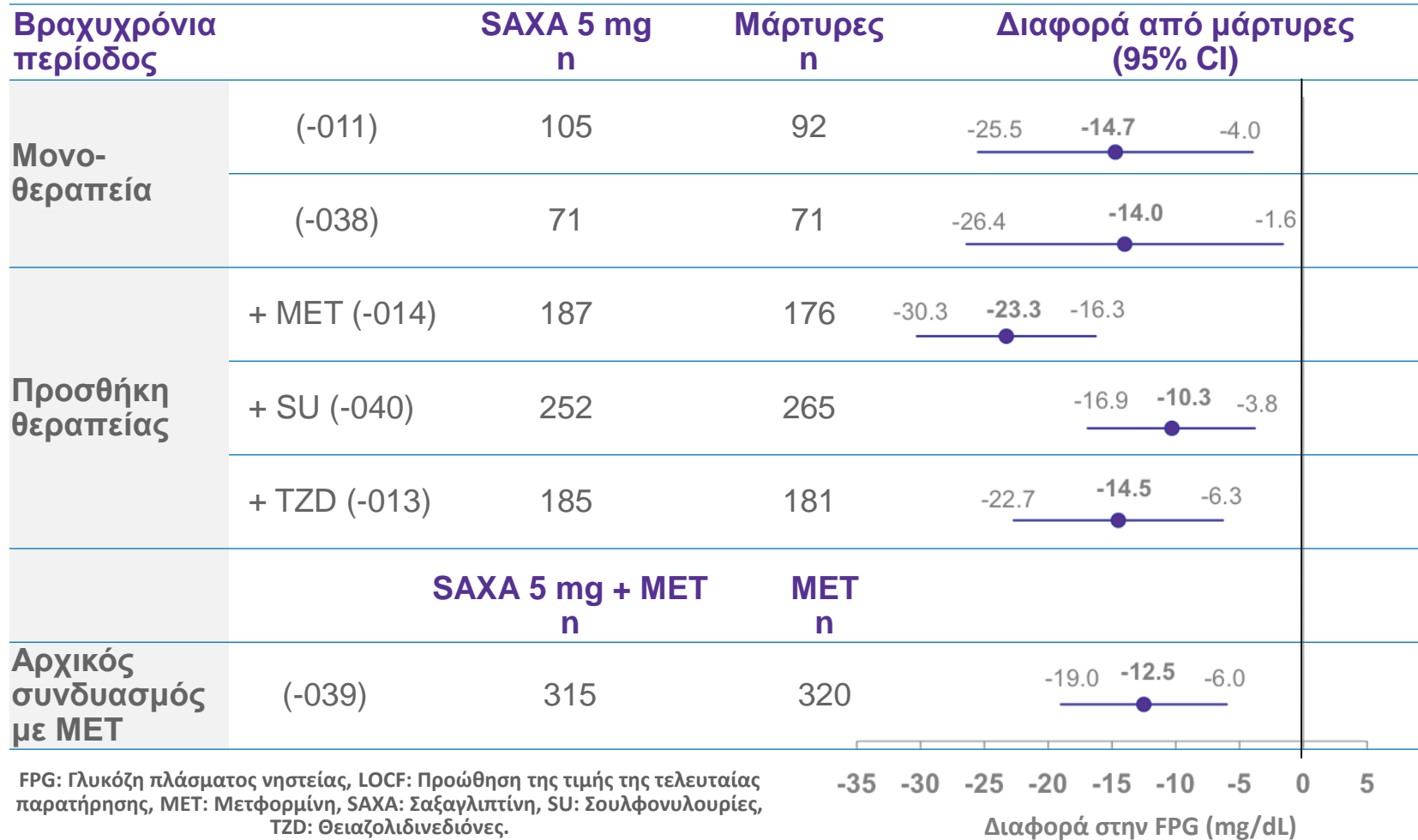
Μελέτη προσθήκης σε μετφορμίνη^{1,2} Διαφορά στην αρχική HbA_{1c} ανάλογα με την υποομάδα

Μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (LOCF) για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg



Πιλοτικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης Φάσης 3: βραχυχρόνια περίοδος (FPG)

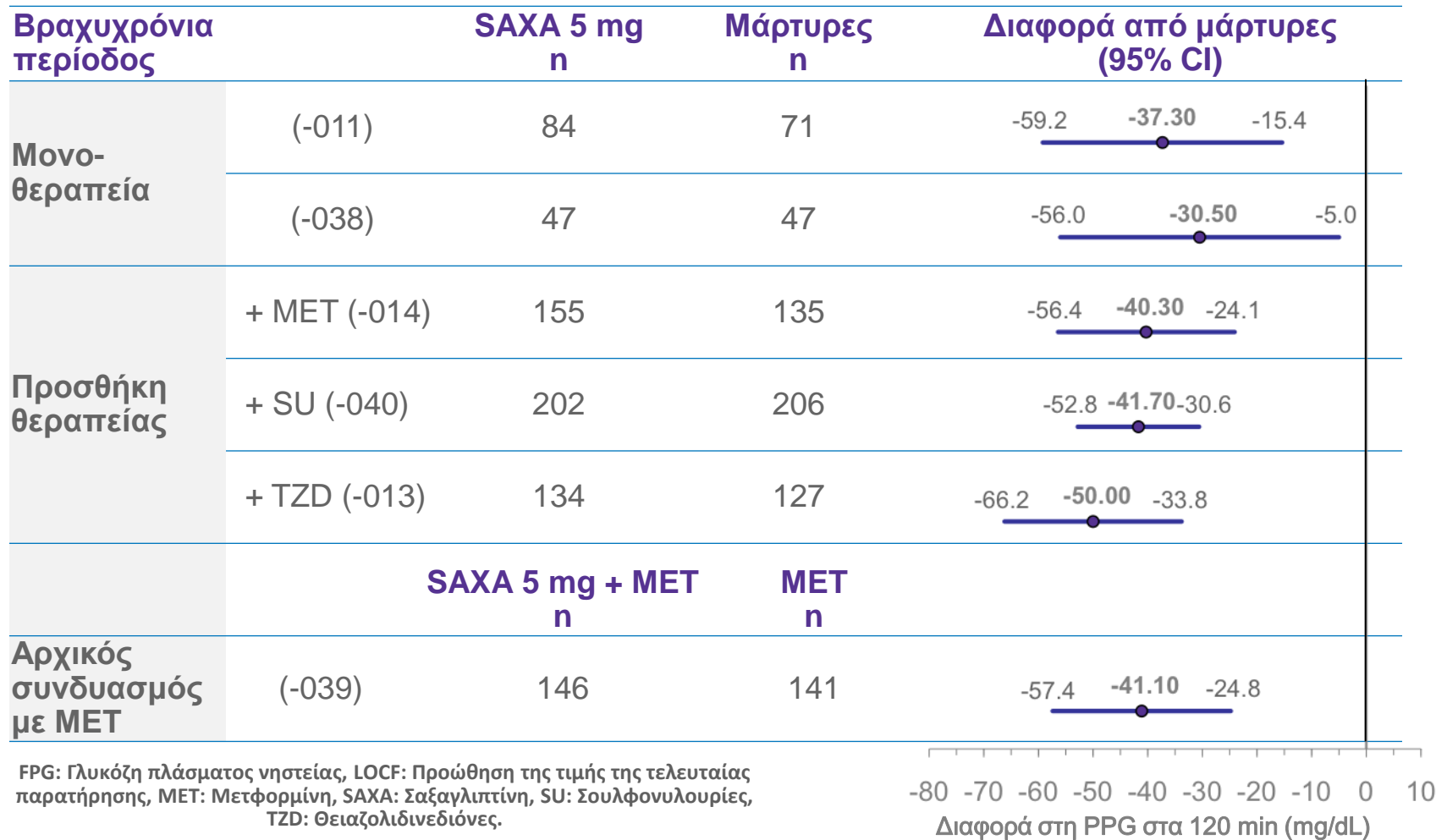
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της FPG, σε σχέση με την έναρξη, για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg (LOCF)



FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουλορίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

Πιλοτικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης Φάσης 3: βραχυχρόνια περίοδος (PPG)

Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη, της PPG στα 120 λεπτά, για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg (LOCF)



PPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουλορίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

- Η σαξαγλιπτίνη 5 mg παρέχει σταθερές, κλινικά ουσιαστικές και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις
 - › HbA_{1c}
 - › FPG
 - › PPG
- με αυξημένα ποσοστά επίτευξης των στόχων της θεραπείας.



Κλινική ασφάλεια της Σαξαγλιπτίνης

Συνολική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο πληθυσμός / περίοδος ST συμπεριλαμβανομένης της RT

Ποσοστό συμμετεχόντων

	SAXA 2,5 mg n = 882	SAXA 5 mg n = 882	SAXA 10 mg n = 279	Σύνολο SAXA n = 2043	PBO n = 799
Τουλάχιστον μία ΑΕ	72,0	72,2	76,7	72,7	70,6
Θάνατοι	0,2	0	0	<0,1	0,3
Τουλάχιστον μία ΣΑΕ	3,5	3,4	2,5	3,3	3,4
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΕ	2,2	3,3	3,9	2,9	1,8

ST: Βραχυχρόνια μελέτη, RT: Θεραπεία σωτηρίας, ΑΕ: Ανεπιθύμητη ενέργεια, ΣΑΕ: Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, SAXA: Σαξαγλιπτίνη. PBO: Εικονικό φάρμακο

Συγκεντρωτικός, ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο πληθυσμός ανάλυσης της ασφάλειας: υπογλυκαιμία

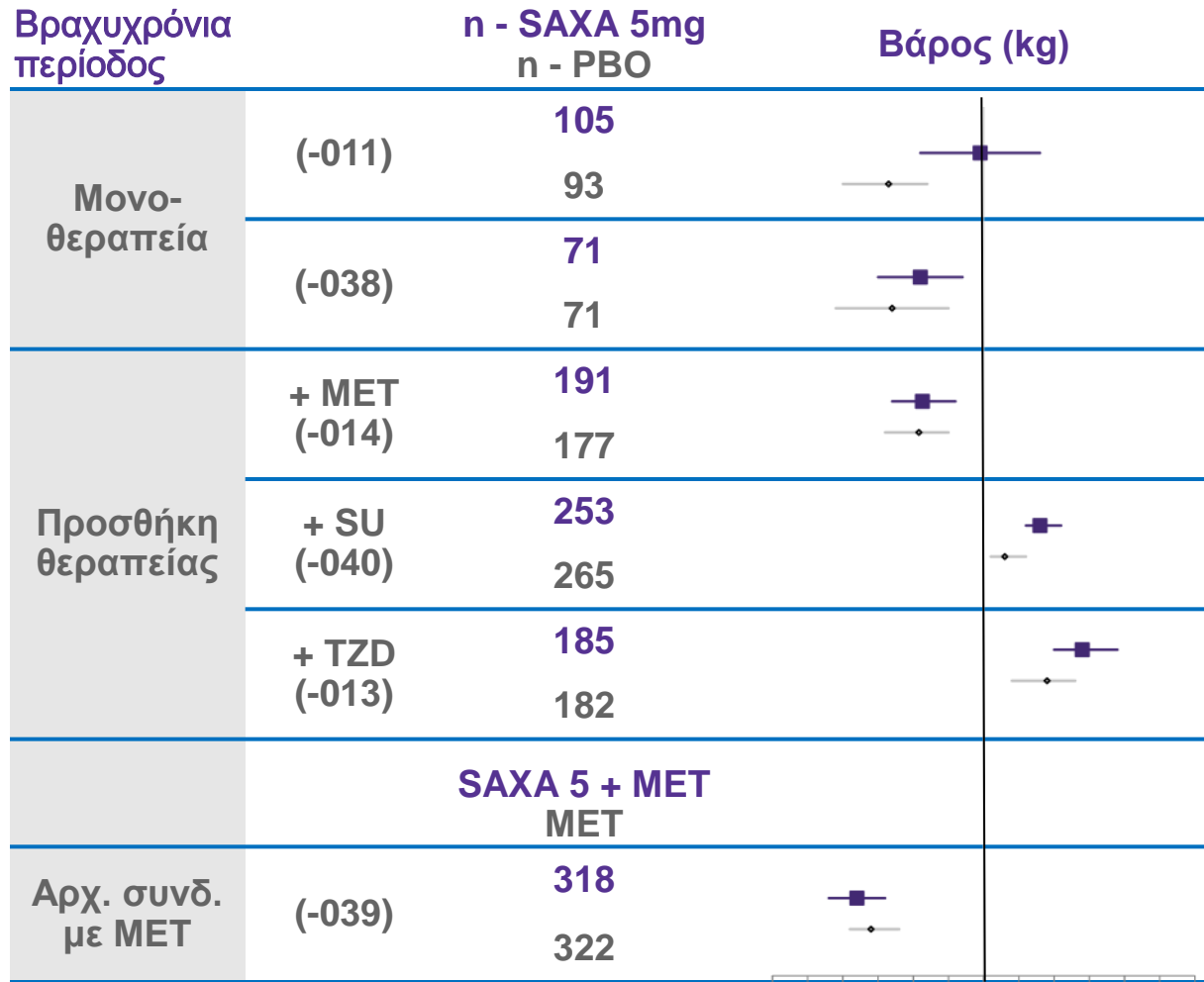
Βραχυρόνια περίοδος (εξαιρουμ. RT)	Ποσοστό	SAXA 2,5 mg	SAXA 5 mg	SAXA 10 mg	SAXA Σύνολο	PBO
Συγκεντρωτικά Μονοθεραπεία (-011, -038)	Αναφερθ. Επιβεβ.	4,0 0	5,6 0	8,2 0	5,4 0	4,1 0
Συνδυασμός με προσθήκη + MET (-014)	Αναφερθ. Επιβεβ.	7,8 0,5	5,2 0,5	3,9 0,6	5,7 0,5	5,0 0,6
+ SU (-040)	Αναφερθ. Επιβεβ.	13,3 2,4	14,6 0,8	– –	14,0 1,6	10,1 0,7
+ TZD (-013)	Αναφερθ. Επιβεβ.	4,1 0,5	2,7 0	– –	3,4 0,3	3,8 0
Συγκεντρωτικός ελεγχ. με εικ. φάρμ. πληθυσμός*	Αναφερθ. Επιβεβ.	7,6 0,8	7,8 0,5	5,4 0,4	7,4 0,6	6,8 0,4

		SAXA 5 mg + MET	SAXA 10 mg + MET	SAXA 10 mg	SAXA Σύνολο	MET
Αρχικός συνδ. με MET (-39)	Αναφερθ. Επιβεβ.	3,4 0	5,0 0,6	1,5 0	3,3 0,2	4,0 0,3

PBO: Εικονικό φάρμακο, MET: Μετφορμίνη, RT: θεραπεία σωτηρίας, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουλορίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

n=1306 για τον τυχαίο πληθυσμό

Πιλοτική φάση 3 μελετών / ST περίοδος εξαιρουμένης της RT Μεταβολή στο βάρος, από την έναρξη (σαξαγλιπτίνη 5 mg)



Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν εκτίμηση σημείου και το 95% CI.

MET: Μετφορμίνη, PBO: Εικονικό φάρμακο, RT: θεραπεία σωτηρίας, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, ST: Βραχυχρόνια μελέτη, SU: Σουλφονουρίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

-3 -2 -1 0 1 2 3
Μεταβολή στο βάρος (kg)

- Πολυεστιακές αναστρέψιμες δερματικές βλάβες (διαβρώσεις και έλκη) που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους του γένους cynomolgus που εκτέθηκαν σε σαξαγλιπτίνη
- Η Φάσης 3 παρακολούθηση της ασφάλειας περιελάμβανε εκπαίδευση του ερευνητή, συλλογή συμπληρωματικών δεδομένων με ειδικά έντυπα αναφοράς περιστατικού
- Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν βάσει προκαθορισμένων προτιμώμενων όρων του MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Ρυθμιστικές Δραστηριότητες) παρομοίως με τα μη κλινικά ευρήματα σε πιθήκους
 - › Οι όροι περιελάμβαναν δερματικό έλκος, διάβρωση και νέκρωση
 - › Μη συχνά επεισόδια – κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης
 - › Κανένα δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης
- Βάσει του κλινικού προγράμματος, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη ότι τα ανθρώπινα κλινικά δεδομένα σχετίζονταν με τα δερματολογικά ευρήματα σε πιθήκους

- Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων σε μελέτες Φάσης 1 και 2b με τις υψηλότερες δόσεις
- Σε μελέτες Φάσης 2, παρατηρήθηκε μια μικρή δοσοεξαρτώμενη μείωση του μέσου απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων με τις δόσεις των 5 και 10 mg
 - › Μείωση με τη δόση των 5 mg περίπου 100 c/μL, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, από αρχικό μέσο αριθμό λεμφοκυττάρων περίπου 2200 c/μL
 - › Οι μειώσεις ήταν μη προοδευτικές με καθημερινή χορήγηση σαξαγλιπτίνης για διάστημα έως 128 εβδομάδες
- Οι μειώσεις των λεμφοκυττάρων δεν σχετίστηκαν με κλινικά ανεπιθύμητες συνέπειες
 - › Στα άτομα με χαμηλό αριθμό λεμφοκυττάρων, οι τύποι λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιοι με αυτούς στον γενικό πληθυσμό (δηλ. μη ασυνήθιστες ευκαιριακές λοιμώξεις)
 - › Παρόμοια ποσοστά σχετιζόμενων με λοίμωξη ΑΕ παρατηρήθηκαν για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg και το εικονικό φάρμακο, χωρίς σημεία για ευκαιριακά επεισόδια στον γενικό πληθυσμό

- Η σαξαγλιπτίνη ήταν καλά ανεκτή σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν στις μελέτες Φάσης 3
 - Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- Καθόλου ή ελάχιστες διαφορές στη μεταβολή του βάρους, σε σύγκριση με τους μάρτυρες
- Καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, την αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή συχνότητα
 - Δεν εντοπίστηκαν σημεία για την ηπατική, παγκρεατική, σκελετική, μυϊκή ή νεφρική ασφάλεια
- Καθόλου ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στις αιματολογικές παραμέτρους ή τις βιοχημικές παραμέτρους του αίματος

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (επιπρόσθετα στον διαβήτη τύπου)

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος πληθυσμός που έλαβε σαξαγλιπτίνη σε μελέτες Φάσης 2b/3:
Ενημέρωση για την Ημέρα 120

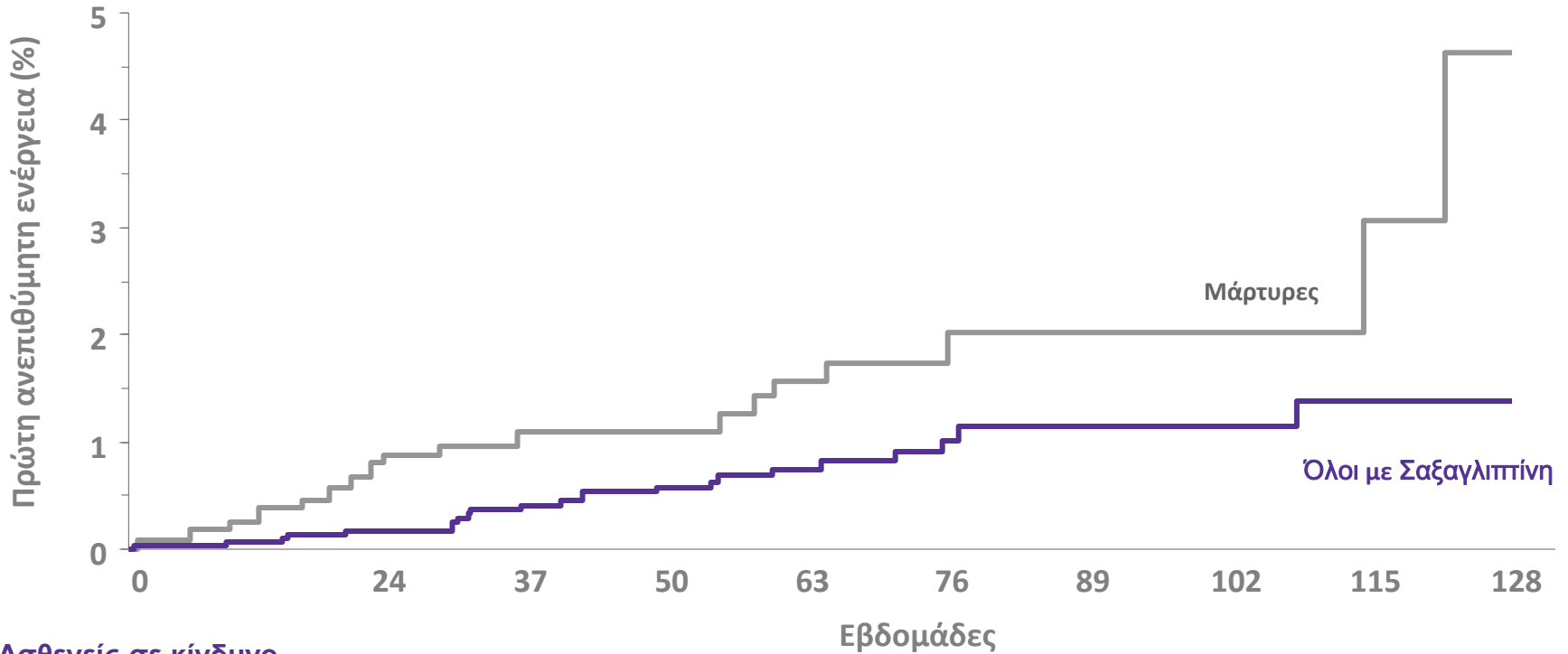
CV: καρδιαγγειακός, SAXA: σαξαγλιπτίνη	Αριθμός (%) συμμετεχόντων				
	SAXA 2,5 mg n = 937	SAXA 5 mg n = 1269	SAXA 10 mg n = 1000	Όλοι με SAXA† n = 3356	Μάρτυρες n = 1251
Άτομα με τουλάχιστον έναν CV παράγοντα κινδύνου επιπρόσθετα στον διαβήτη τύπου 2	777 (83)	1015 (80)	803 (80)	2724 (81)	1035 (83)
Υπέρταση	519 (55)	655 (52)	510 (51)	1750 (52)	688 (55)
Υπερχοληστερολαιμία*	471 (50)	565 (45)	353 (35)	1475 (44)	566 (45)
Ιστορικό καπνίσματος	383 (41)	449 (35)	393 (39)	1301 (39)	471 (38)
Πρώτου βαθμού συγγενής με πρώιμη στεφανιαία νόσο	190 (20)	248 (20)	186 (19)	677 (20)	265 (21)
Ασθενείς με προηγούμενη CV νόσο**	118 (13)	150 (12)	118 (12)	404 (12)	165 (13)

* Περιλαμβάνεται η μικτή δυσλιπιδαιμία

** Η προηγούμενη CV νόσος ορίζεται ως προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, σταθερή στηθάγχη, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα, στεφανιαία νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο

† Περιλαμβάνεται η συμβολή από 20–100 mg σαξαγλιπτίνης σε μελέτη Φάσης 2b.

Χρόνος έως την έναρξη του πρώτου κύριου Μείζονος Ανεπιθύμητου Καρδιαγγειακού Επεισοδίου (MACE)



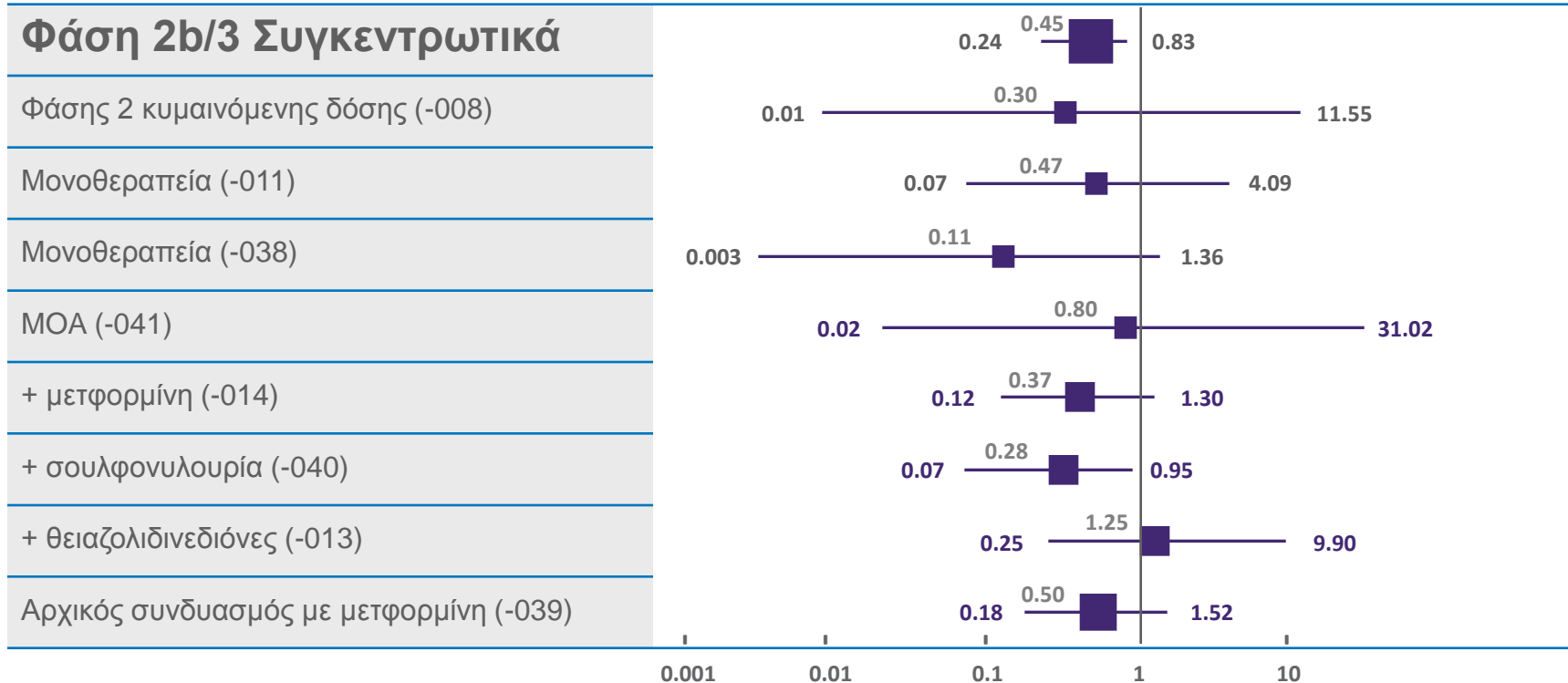
Ασθενείς σε κίνδυνο

Μάρτυρες	1251	935	860	774	545	288	144	123	102	57
Όλοι με σαξαλιπτίνη	3356	2615	2419	2209	1638	994	498	436	373	197

Αναλογία ποσοστών επίπτωσης των καθορισμένων από τον χορηγό κύριων MACE στον συγκεντρωτικό ελεγχόμενο πληθυσμό Φάσης 2b/3 (Ενημέρωση της Ημέρας 120)

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος πληθυσμός των μελετών Φάσης 2b/3

Αναλογία Σαξαγλιπτίνης προς Μάρτυρες

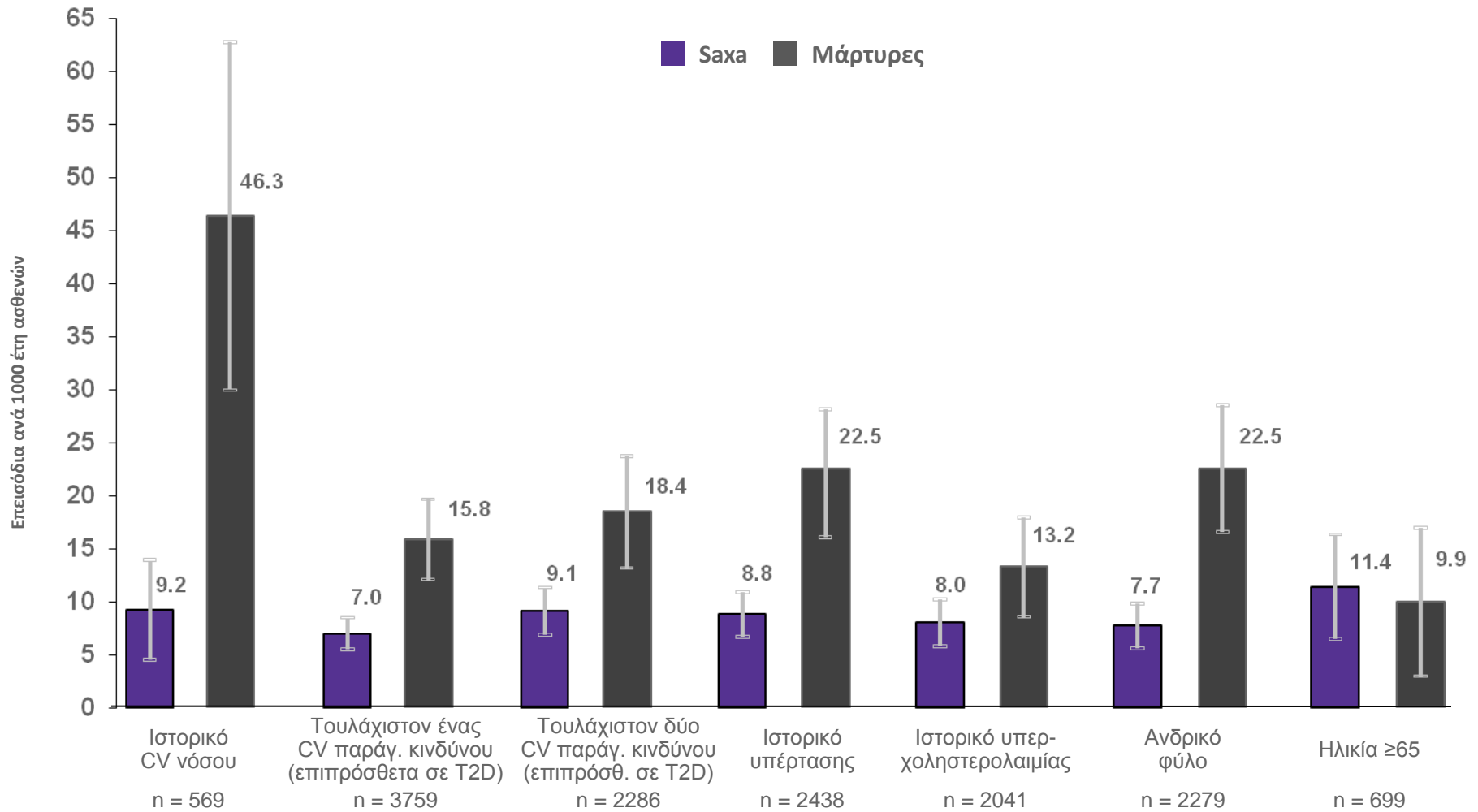


Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν την εκτίμηση σημείου και το 95% CI.
Το μέγεθος της εκτίμησης σημείου σχετίζεται με τον αριθμό επεισοδίων.

← Σαξαγλιπτίνη καλύτερα | Έλεγχος καλύτερα →

CV: Καρδιαγγειακός, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο

Ποσοστό επίπτωσης για το κύριο MACE ανά υποομάδα



CV: καρδιαγγειακό, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο

- Μελετήθηκε εκτεταμένα σε ένα μεγάλο, ολοκληρωμένο, Φάσης 2b/3 πρόγραμμα με επαναλαμβανόμενη χορήγηση έως 2,5 έτη
- Κανένα σημείο CV ασφάλειας δεν εντοπίστηκε στην αναδρομική ανάλυση

▪ Σαξαγλιπτίνη

- › Παρέχει ουσιαστικά οφέλη στον ολοκληρωμένο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA_{1c}, PPG και FPG)
- › Παρέχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανοχής (χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, καθόλου ή ελάχιστες διαφορές στη μεταβολή του βάρους σε σύγκριση με τους μάρτυρες, κ.λπ.)
- › Παρέχει ασφάλεια στο καρδιαγγειακό – κανένα σημείο για τη CV ασφάλεια δεν εντοπίστηκε στην αναδρομική ανάλυση μεγάλων κλινικών μελετών Φάσης 2b/3
- › Αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή με ευνοϊκό προφίλ οφέλους/κινδύνου για άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν έχουν επιτύχει τον γλυκαιμικό στόχο.



Ερωτήσεις – Σχόλια – Συζήτηση