

Cải thiện dự hậu tinh - thận cho BN

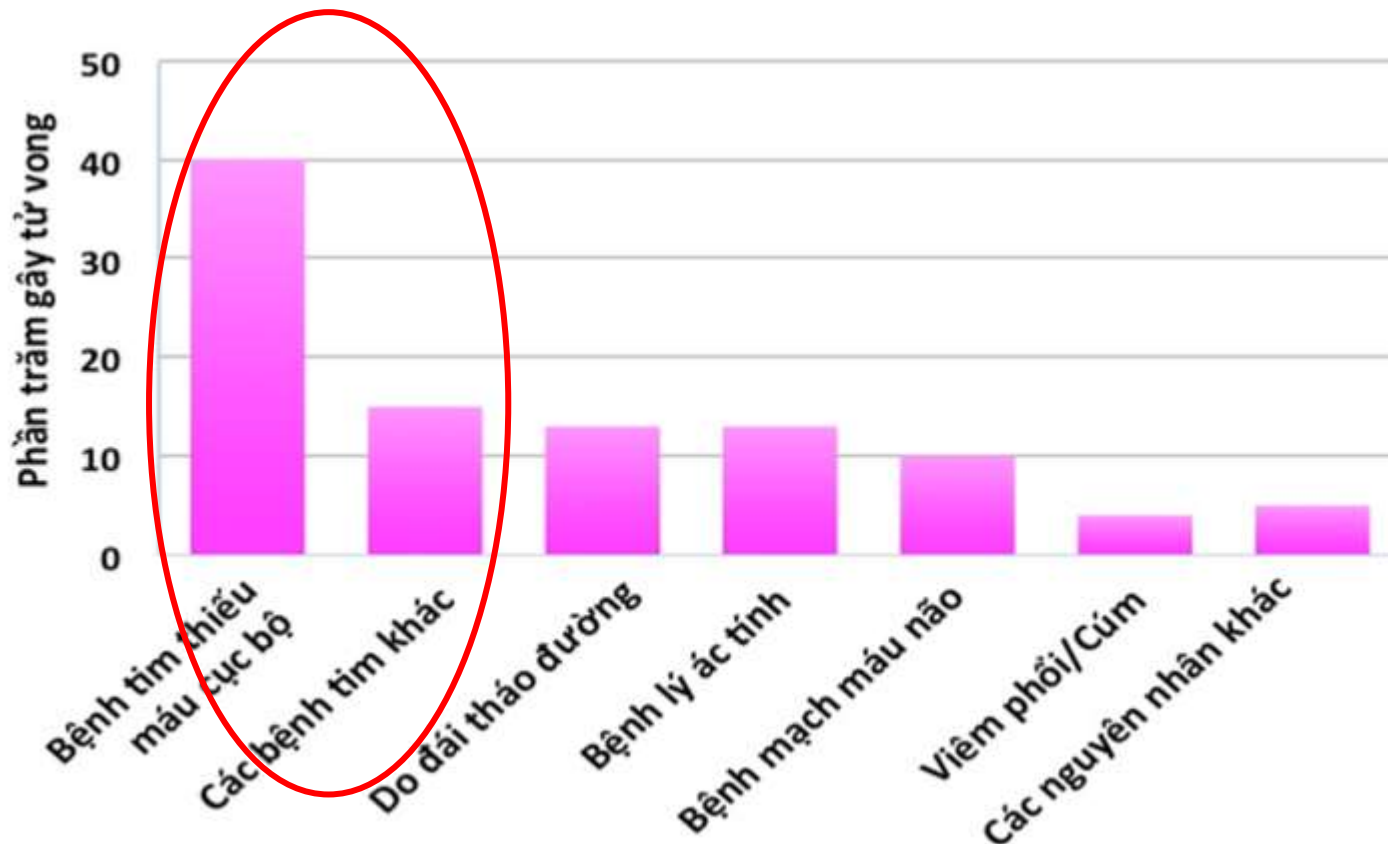
ĐTĐ tít 2:

Phía trước là bầu trời

GS.TS Trần Hữu Dàng

Tử vong tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân đái tháo đường

Các nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ



CARDIOVASCULAR DISEASE

- CVD is the leading cause of morbidity & mortality for those with diabetes.
- Largest contributor to direct/indirect costs
- Common conditions coexisting with type 2 diabetes (e.g., hypertension, dyslipidemia) are clear risk factors for ASCVD.
- Diabetes itself confers independent risk
- Control individual cardiovascular risk factors to prevent/slow CVD in people with diabetes.
- Systematically assess all patients with diabetes for cardiovascular risk factors.

Relationship Between Diabetes (Type 2) and Hypertension

Diabetes

- Obesity and Insulin resistance leads to increased activity of the sympathetic nervous system & RAAS

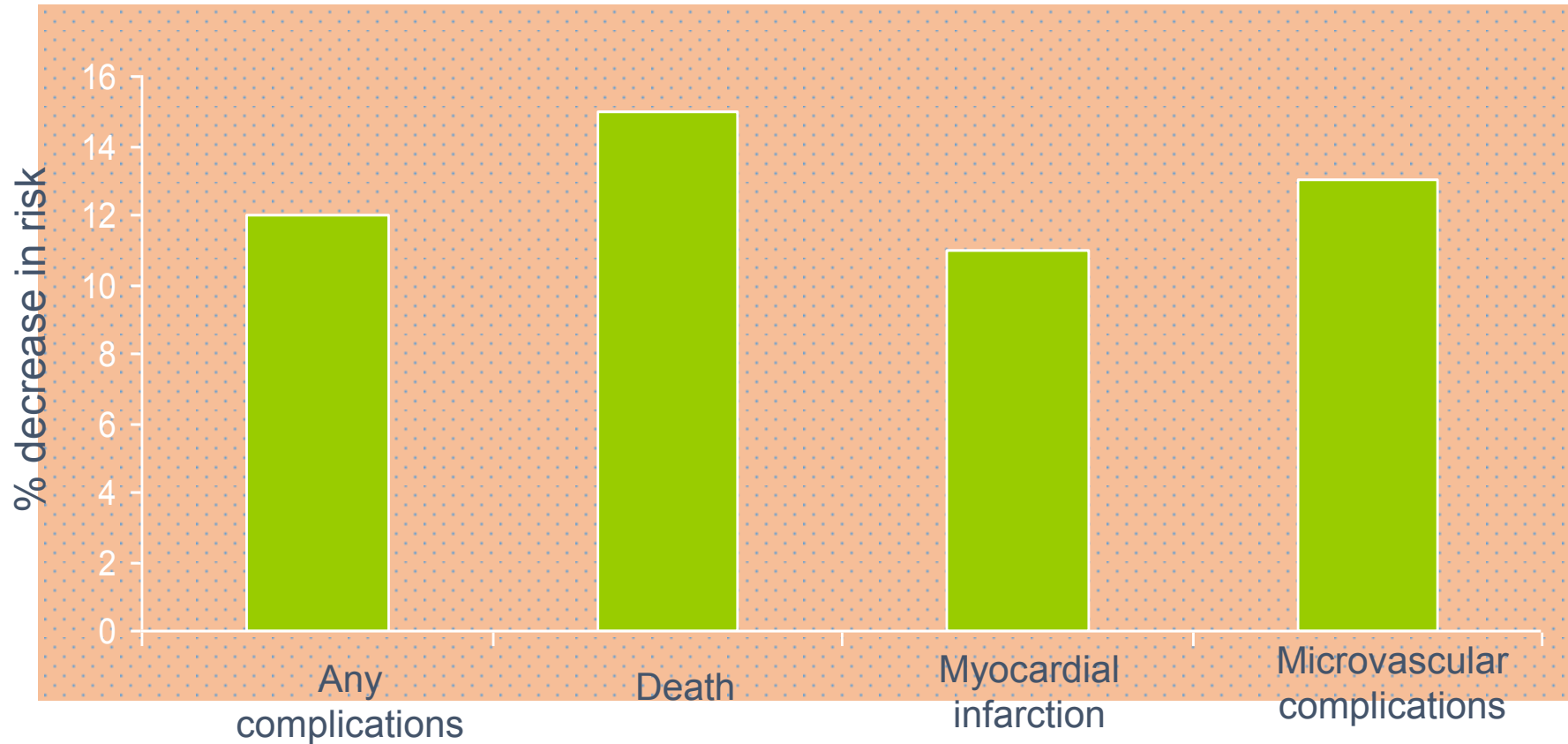


Hypertension

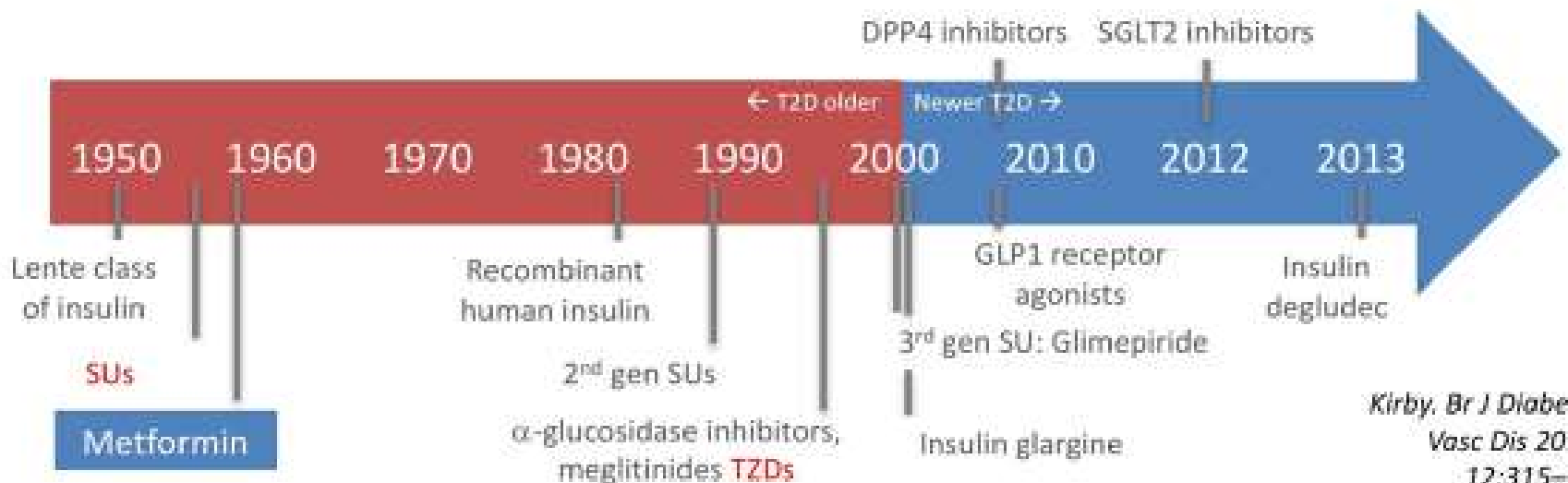
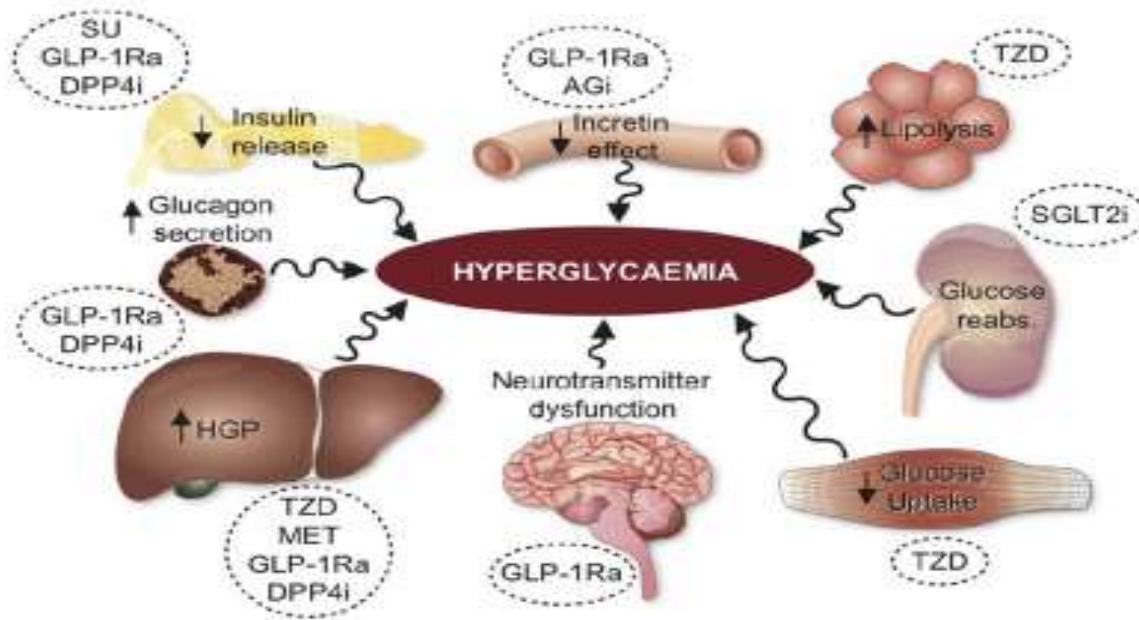
- High BP predisposes individuals for later development of DM
- 2.5-times greater risk of developing diabetes within 5 years compared with normotensive individuals
- CVD risk doubles with increase of 20 mm Hg systolic and 10 mm Hg diastolic greater than 125/75

BP CONTROL IMPROVES CVD OUTCOMES AMONG PEOPLE WITH DIABETES

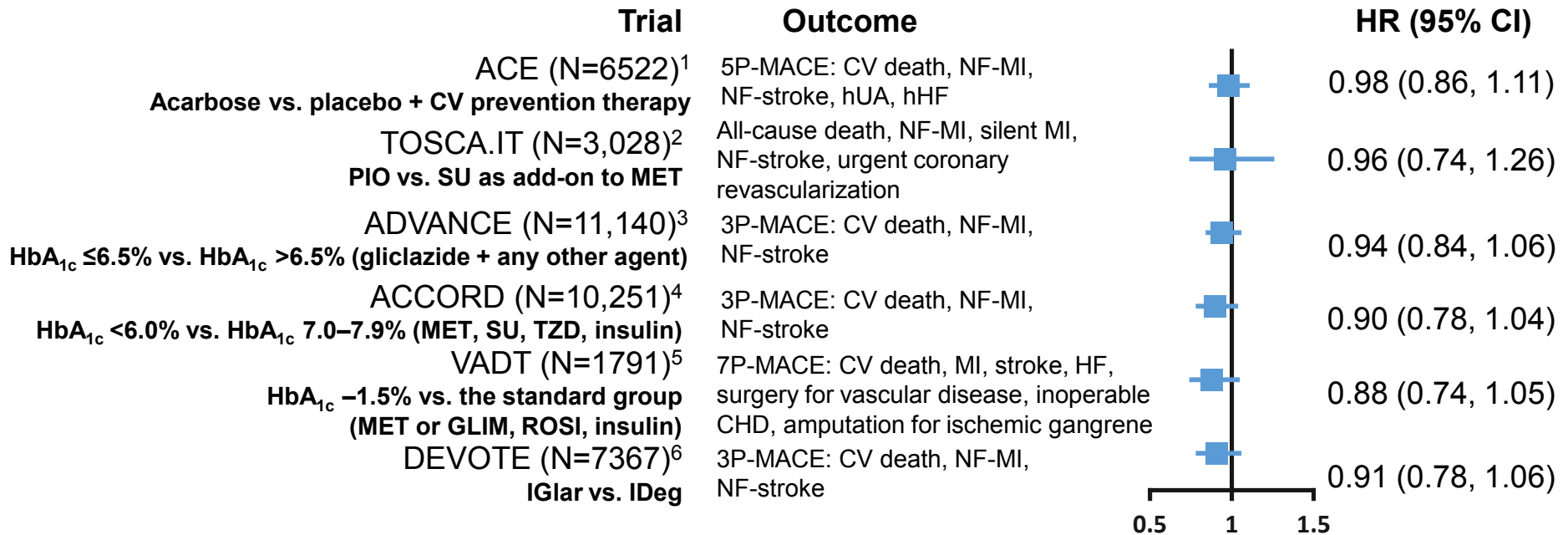
- 10–mm Hg reduction in systolic BP improves CVD outcomes related to diabetes



Lịch sử các thuốc đường huyết



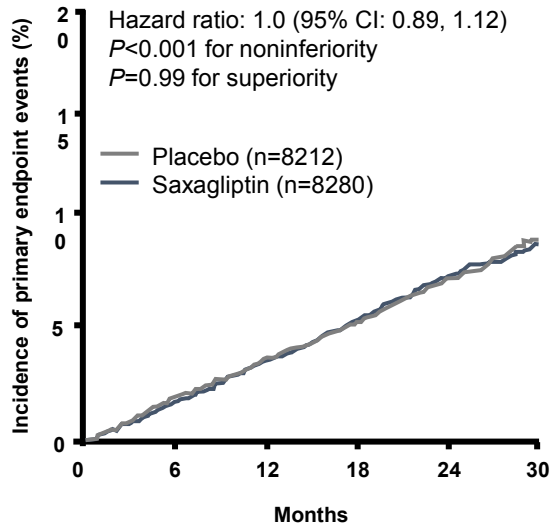
Các thuốc đường huyết cổ điển không đem lại lợi ích trên các biến cố TM chính



DPP4i cũng chỉ dừng ở mức trung tính

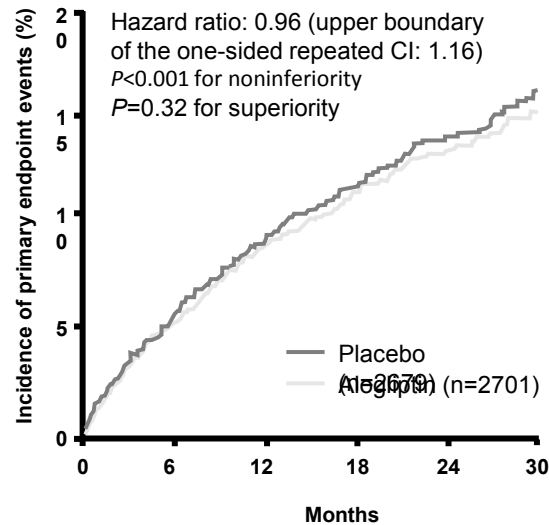
Saxagliptin (SAVOR trial)¹

Primary endpoint: Composite of CV death, myocardial infarction, or ischemic stroke



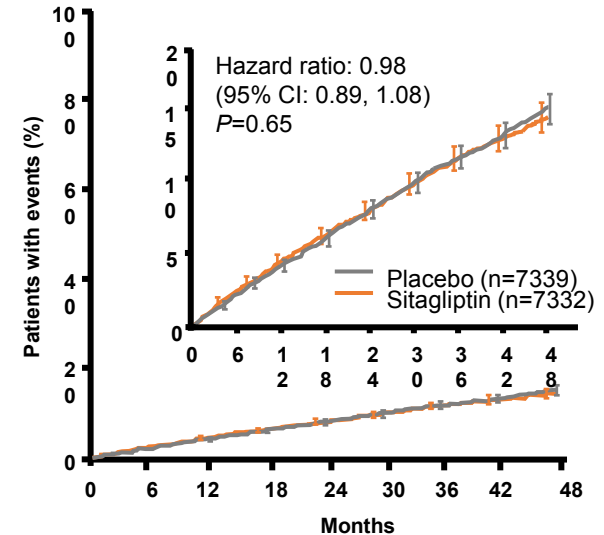
Alogliptin (EXAMINE trial)²

Primary endpoint: Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke



Sitagliptin (TECOS trial)³

Primary endpoint: Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina

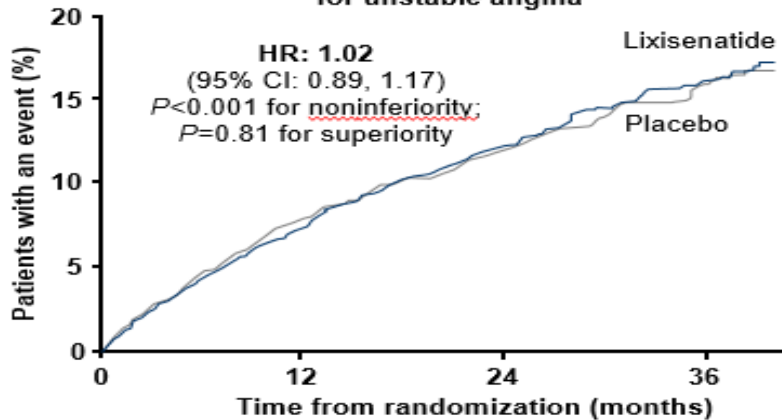


1. Adapted from Scirica B, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326; 2. Adapted from White W, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335; 3. Adapted from Green JB, et al. *N Engl J Med* 2015;373:232–242

Nhóm đồng vận GLP-1 cho kết quả CVOT không đồng nhất

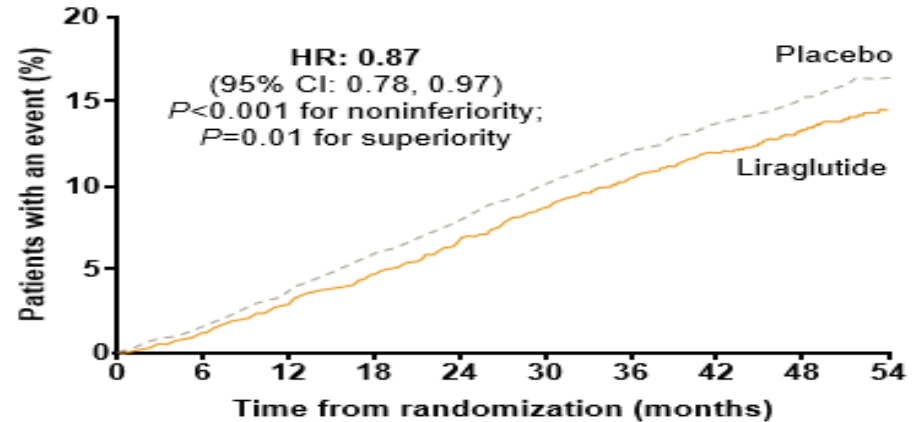
ELIXA (N=6068)¹

Time to first occurrence of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina



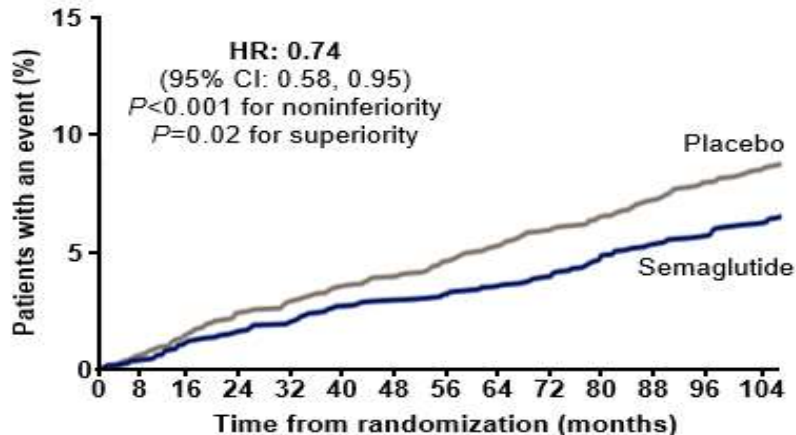
LEADER (N=9340)²

Time to first occurrence of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke



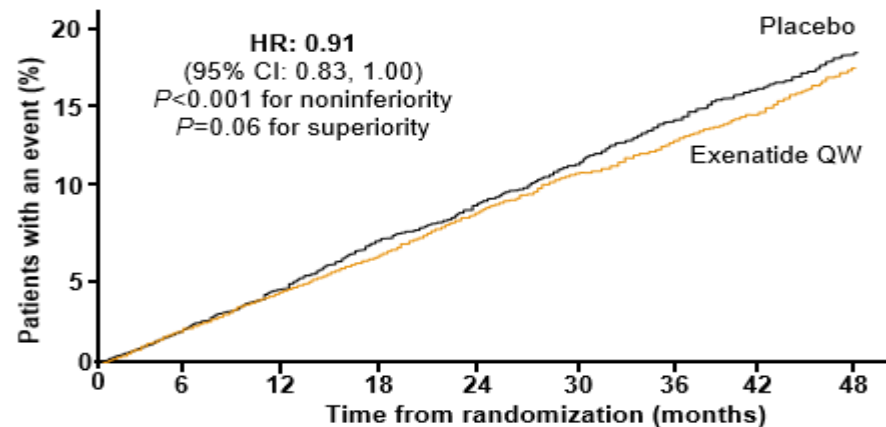
SUSTAIN-6 (N=3297)¹

Time to first occurrence of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke



EXSCEL (N=14,752)²

Time to first occurrence of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke



Tác dụng không đồng nhất lên suy tim của liraglutide

Nghiên cứu LEADER (N=9,341)

Đái đường týp 2, nguy cơ tim mạch cao

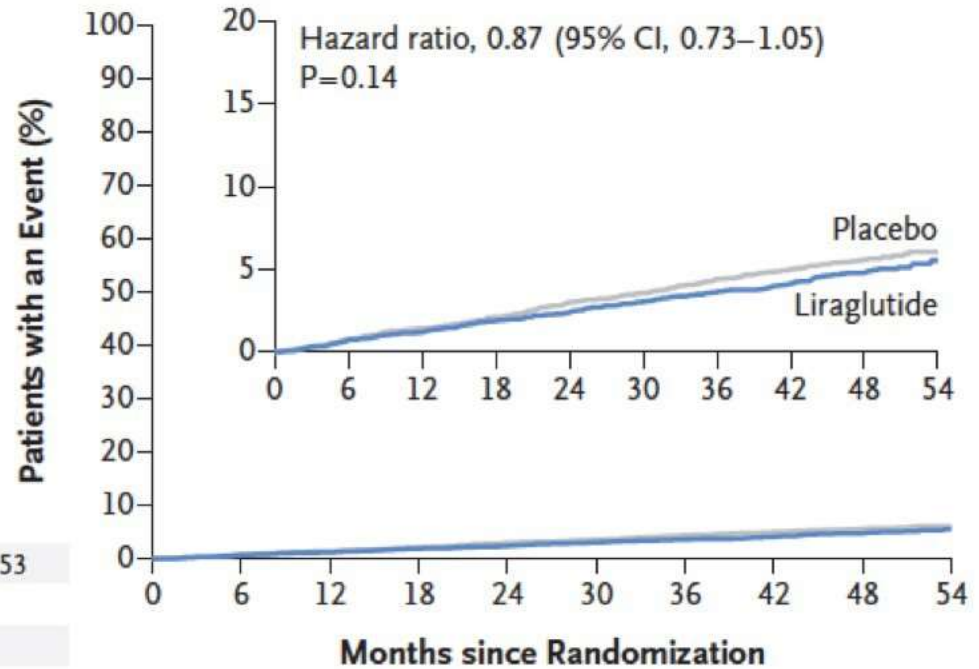
Phân tích dưới nhóm



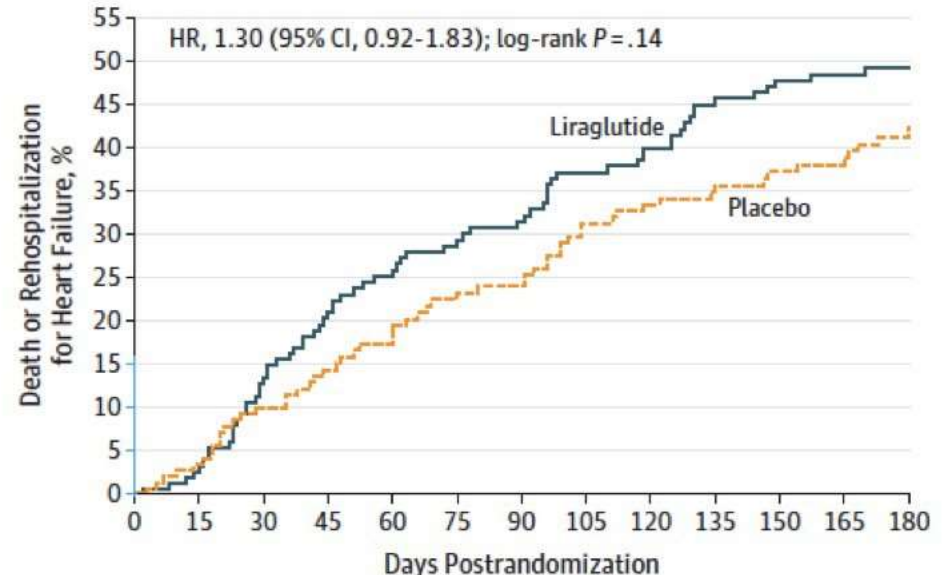
Nghiên cứu FIGHT (N=300)

Bệnh nhân suy tim nặng, có giảm LVEF

Hospitalization for Heart Failure

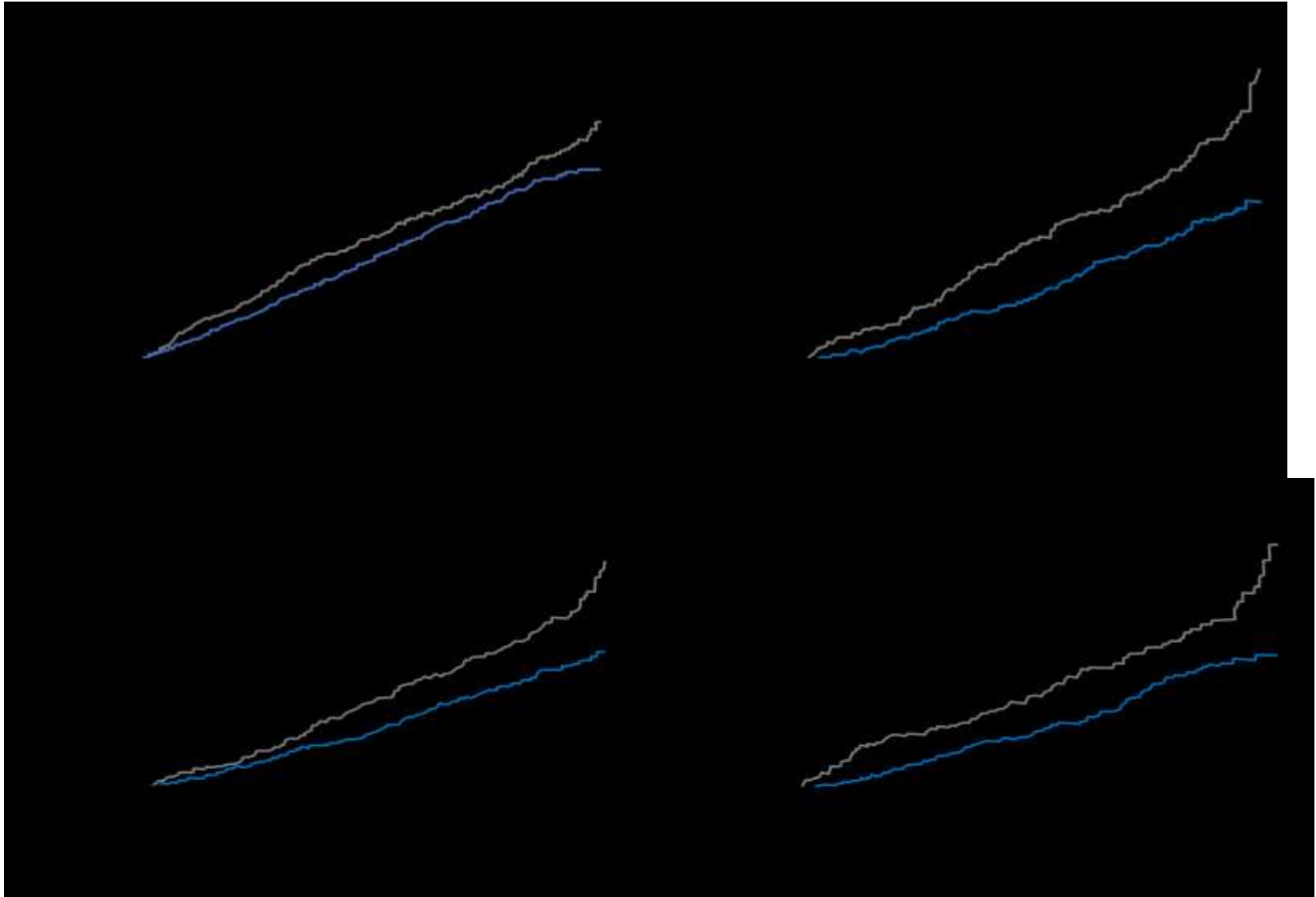


B Time to death or rehospitalization for heart failure



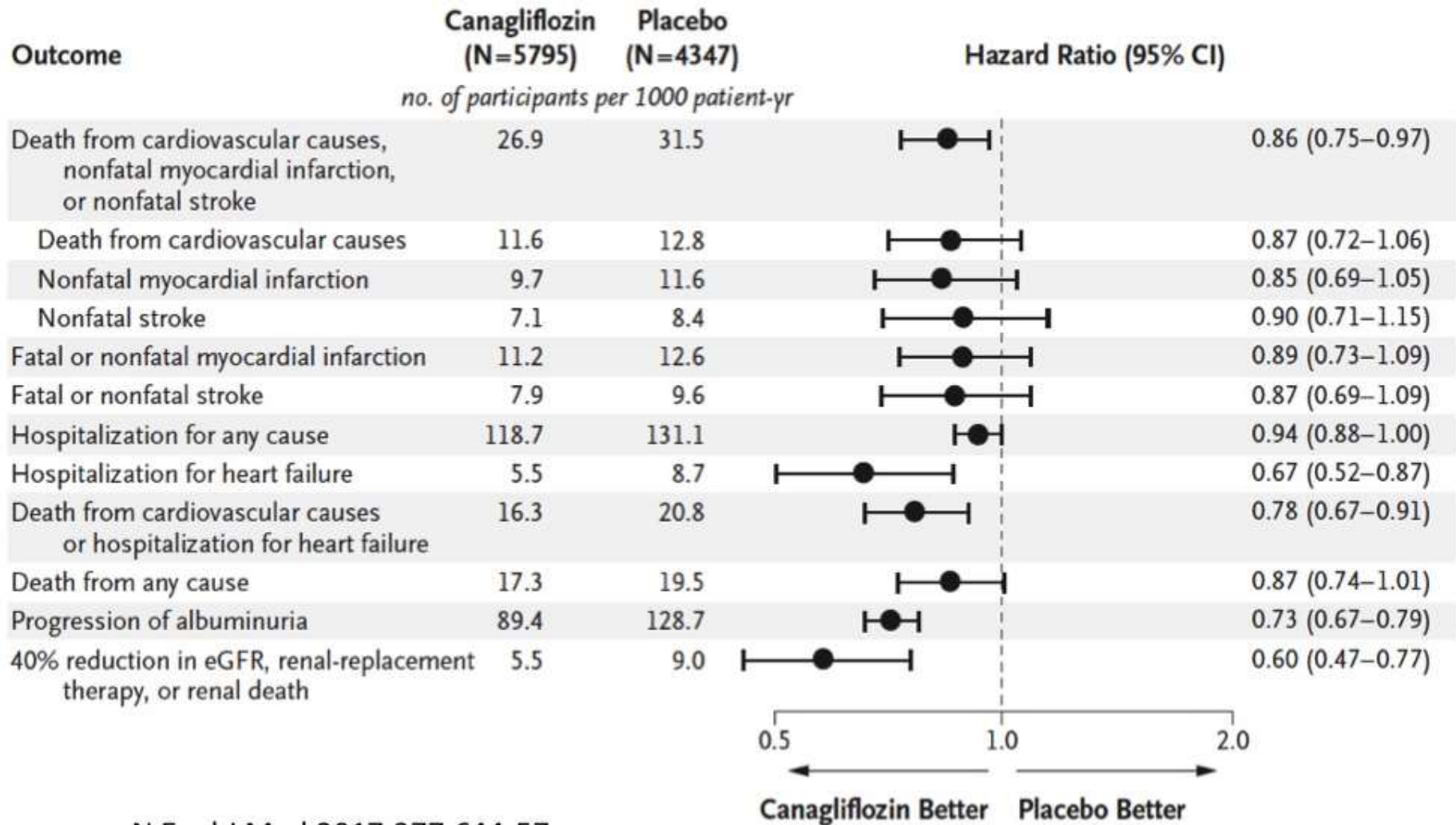
SGLT2i & Chứng cứ trên bảo vệ tim mạch

Empa-Reg 2015



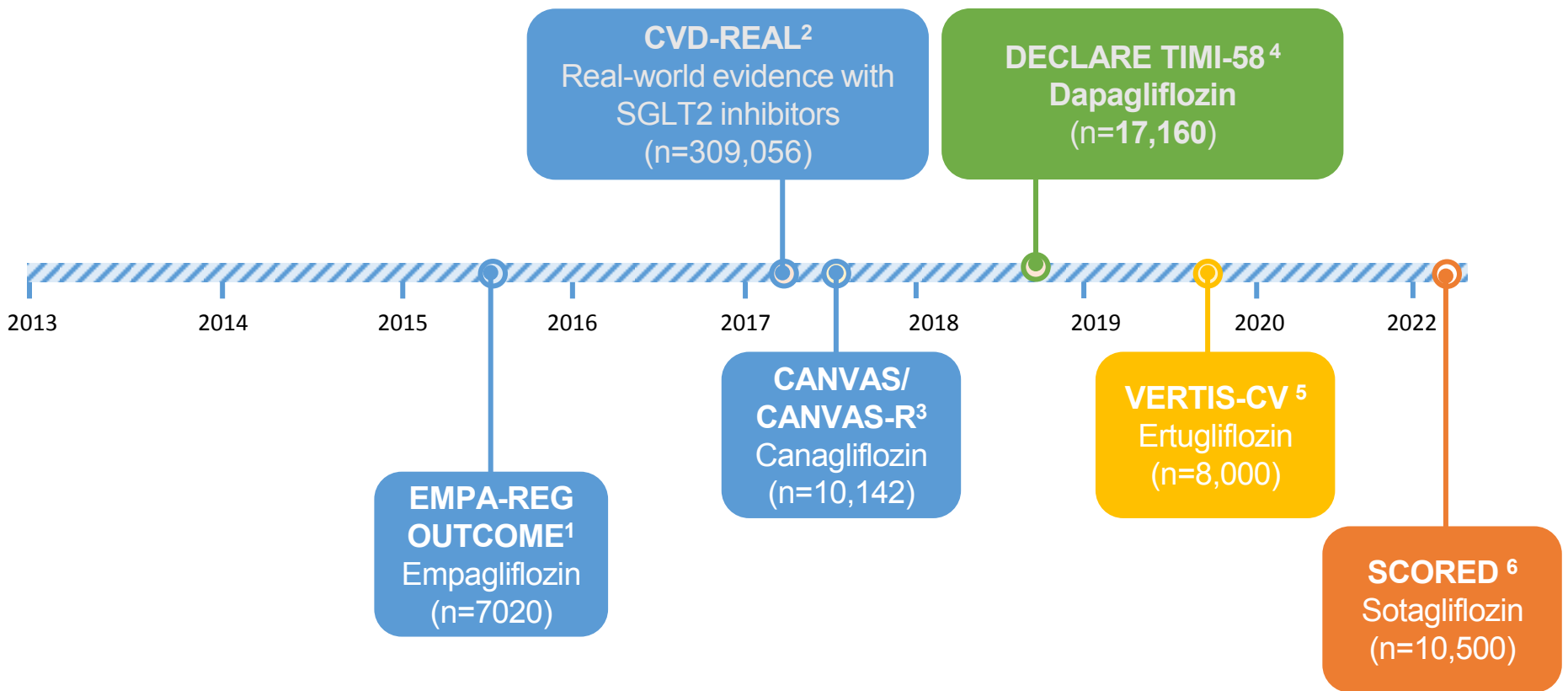
SGLT2i & Chứng cứ trên bảo vệ tim mạch

CANVAS 2017



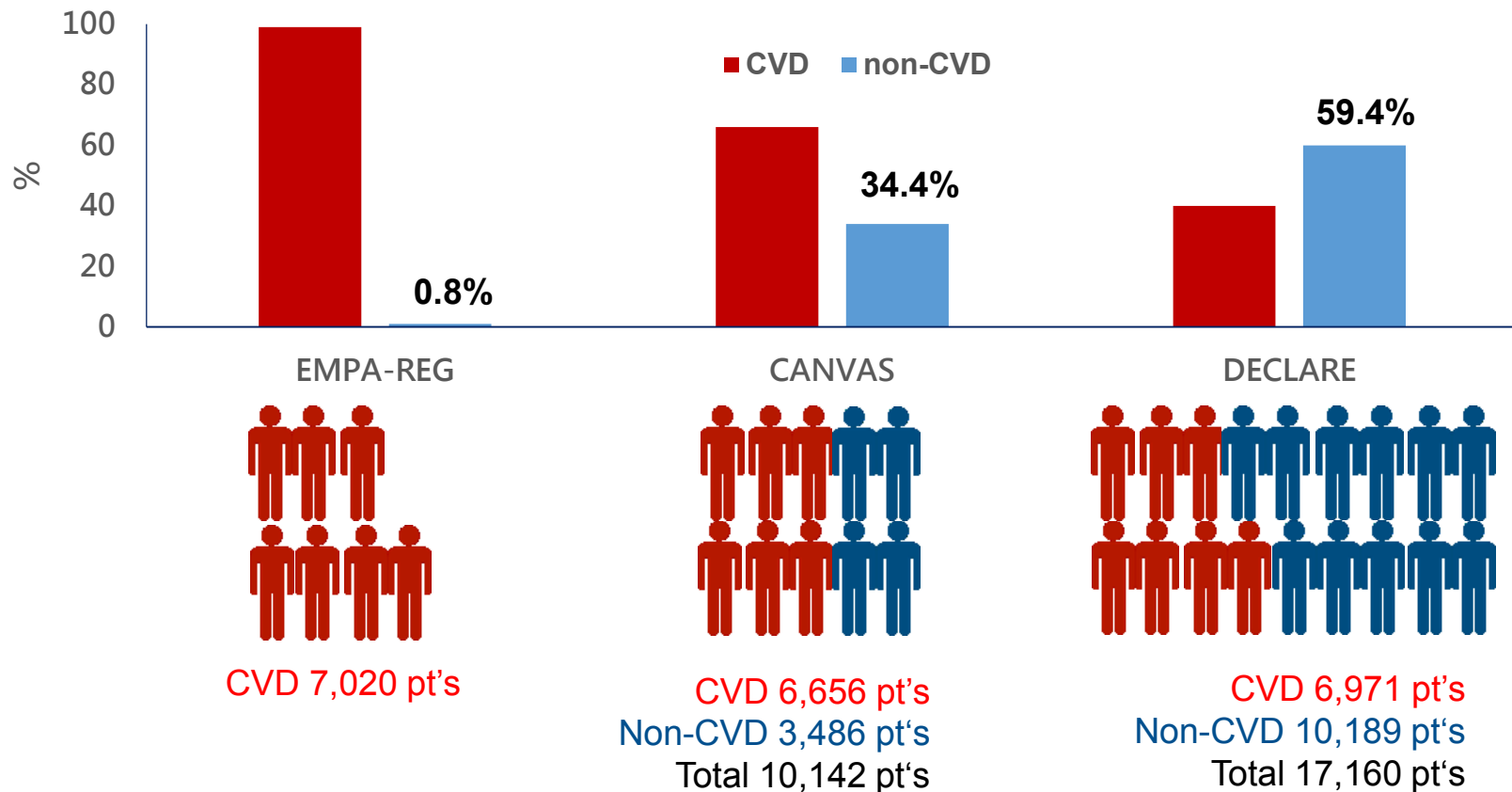
N Engl J Med 2017;377:644-57.

Câu trả lời từ DECLARE TIMI-58 11/2018



1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 2. Kosiborod M., et al. *Circulation* 2017;136:249–259; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925; 4. Raz et al. *Diab Obes Metab* 2018) 5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881> (Accessed December 2017); 6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03315143> (Accessed December 2017).

Tỉ lệ bệnh nhân có và không có tiền sử bệnh TM khác nhau trong các nghiên cứu





Trial Design

The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) – TIMI 58 Trial ☆☆☆

Stephen D. Wiviott^{a, *}, Itamar Raz^b, Marc P. Bonaca^a, Ofri Mosenzon^a, Eri T. Kato^c, Avivit Cahn^b, Michael G. Silverman^d, Sameer Bansilal^e, Deepak L. Bhatt^a, Lawrence A. Leiter^f, Darren K. McGuire^g, John P.H. Wilding^h, Ingrid AM Gause-Nilssonⁱ, Anna Maria Langkilde^j, Peter A. Johansson^k, Marc S. Sabatine^a

Show more

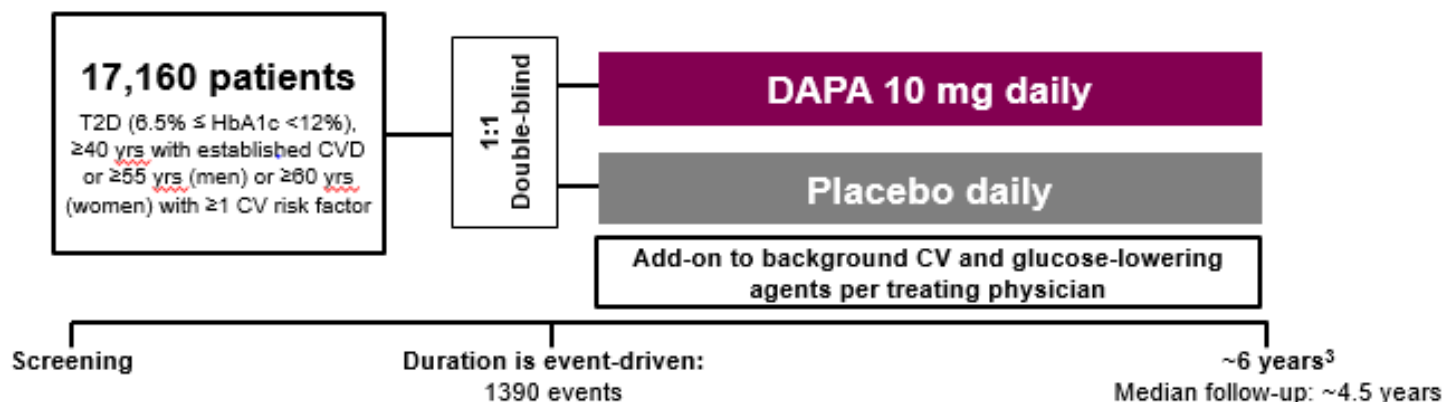
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>

Get rights and content

DECLARE-TIMI 58:

Nghiên cứu dự hậu TM pha 3b, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, trên phổ rộng BN ĐTĐ tít 2

Study Design^{1,2}



Coprimary endpoints^{1,2}

- Composite of CV death, MI, or ischemic stroke
- Composite of CV death or hospitalization for heart failure

Secondary endpoints²

- Renal composite endpoint
- All-cause mortality

Blinded adjudication⁴

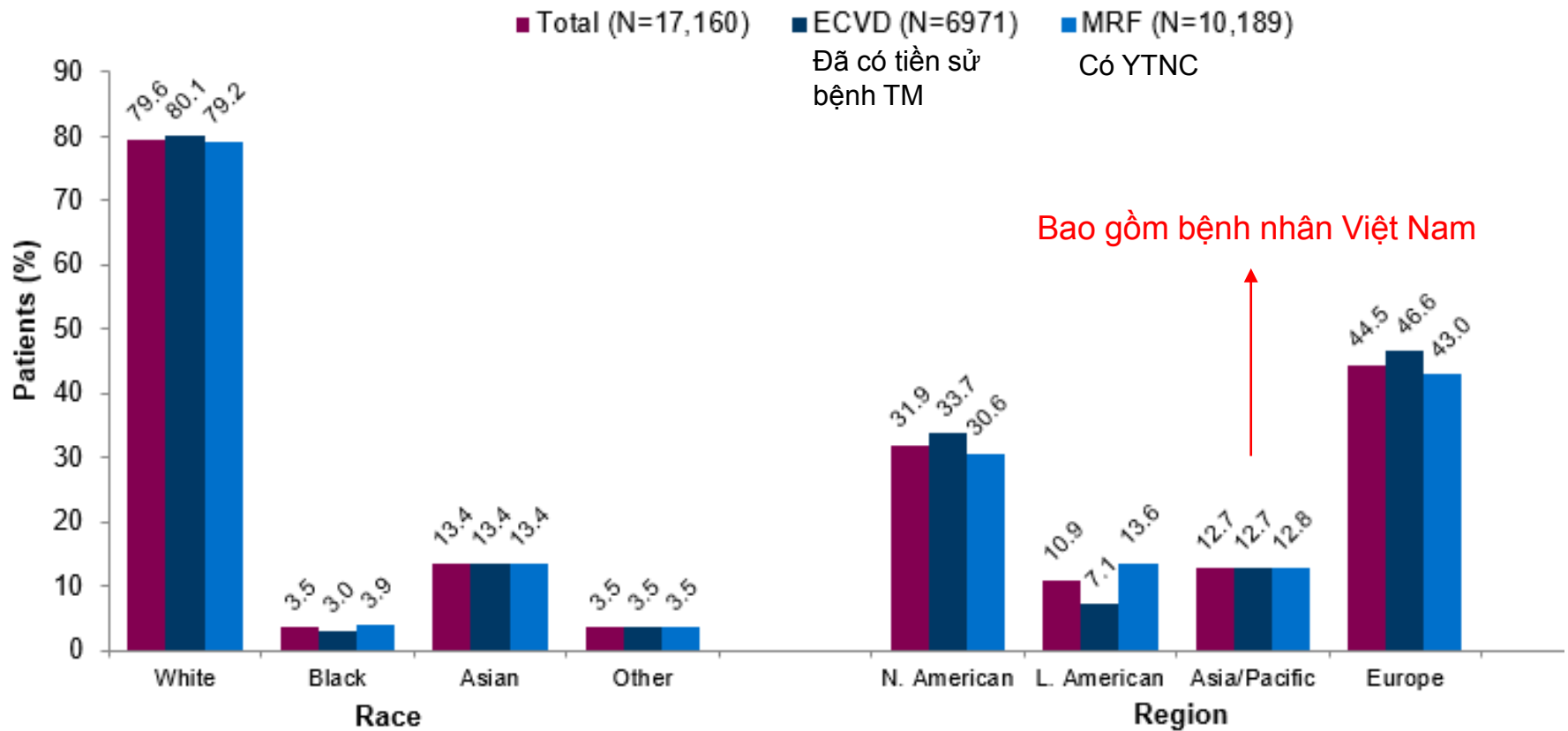
- CV events
- Malignancies
- Hepatic events
- Potential DKA events

Data monitoring committee⁴

- Periodically review safety
- Two preplanned efficacy reviews
- Assess bladder cancer every 8 events

Estimated final analysis: H2 2018⁵

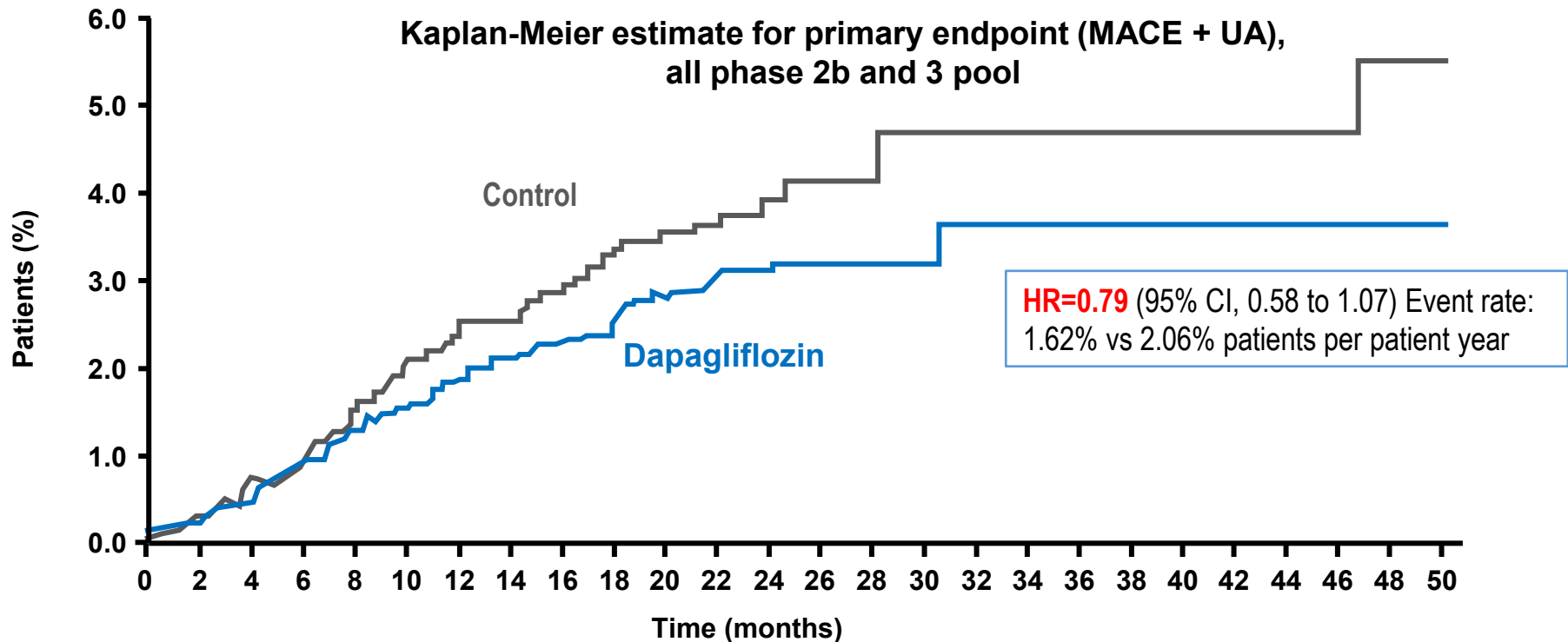
DECLARE TIMI-58: CVOT duy nhất của SGLT2i có thực hiện trên bệnh nhân Việt Nam



SGLT2i & Chứng cứ trên bảo vệ tim mạch

Dapagliflozin thỏa mãn yêu cầu của FDA về tính an toàn tim mạch

Phân tích tổng hợp về biến cố tim mạch trong 21 thử nghiệm lâm sàng pha 2b/3 cho thấy Dapagliflozin không làm tăng tỉ lệ tiêu chí gộp về tim mạch bao gồm tử vong tim mạch, NMCT, đột quỵ và nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định



Patients at risk

Dapagliflozin	5699	5497	4943	4680	3518	3415	2770	1830	1780	1701	1627	1572	1498	263	254	249	242	236	234	222	220	221	210	189	176	3
Control	3240	3097	2757	2611	1955	1869	1484	970	924	873	828	805	749	137	131	129	125	123	119	113	111	107	106	90	80	1

Biến cố tim mạch được thẩm định bởi Ủy Ban độc lập

CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; UA, unstable angina

FDA EMDAC background document. Available at:

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

Bảng chứng tham khảo hiện tại trên phổ rộng bệnh nhân - 2017



CVDREAL



ACC.17

66th Annual Scientific Session & Expo

LOWER RATES OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE AND ALL-CAUSE DEATH IN NEW USERS OF SGLT-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS – REAL WORLD DATA FROM SIX COUNTRIES AND MORE THAN 300,000 PATIENTS: THE CVD-REAL STUDY

Mikhail Kosiborod, MD on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Team

WASHINGTON, DC

FRI • SAT • SUN

MARCH 17 – 19, 2017





☐ Trên 300,000 bệnh nhân
Với **87%** bệnh nhân chưa có tiền sử bệnh TM

1,392,254 new users of SGLT2 inhibitor or oGLD fulfilling the eligibility criteria

166,033 SGLT2 inhibitor

1,226,221 oGLD

1:1 propensity match

154,528 SGLT2 inhibitor

154,528 oGLD

11,505 (7%) excluded during 1:1 match process

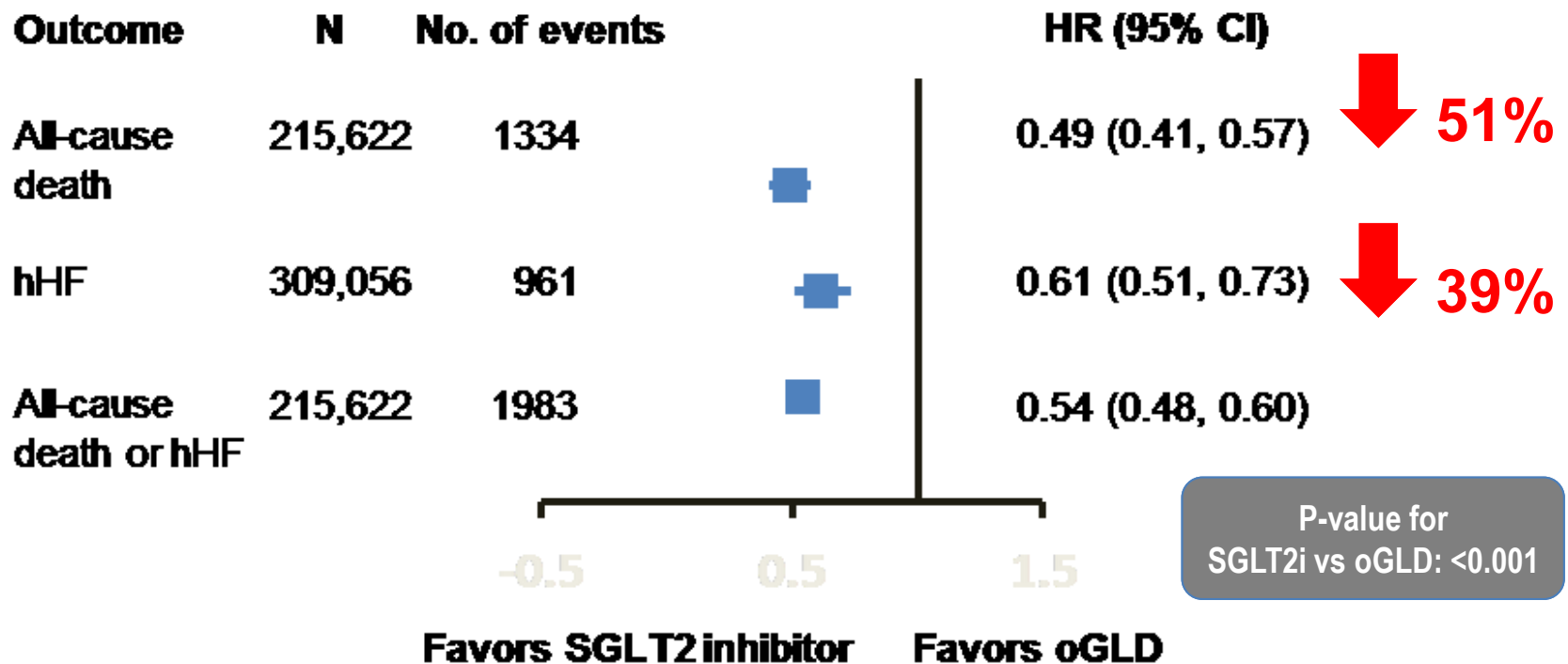
1,071,693 (87%) excluded during 1:1 match process

	SGLT2 inhibitor N=154,523	oGLDs N=154,523
Established CVD ^b , n (%)	20,043 (13.0)	20,302 (13.1)
Acute myocardial infarction, n (%)	3792 (2.5)	3882 (2.5)
Unstable angina, n (%)	2529 (1.6)	2568 (1.7)
Heart failure, n (%)	4714 (3.1)	4759 (3.1)
Atrial fibrillation, n (%)	5632 (3.6)	5698 (3.7)
Stroke, n (%)	6337 (4.1)	6394 (4.1)
Peripheral arterial disease, n (%)	5239 (3.4)	5229 (3.4)



Kết quả: SGLT2i cho tỉ lệ nhập viện do suy tim và tử vong thấp hơn các thuốc ĐTDĐ khác

All-cause death and hHF for SGLT2 inhibitors vs oGLDs¹

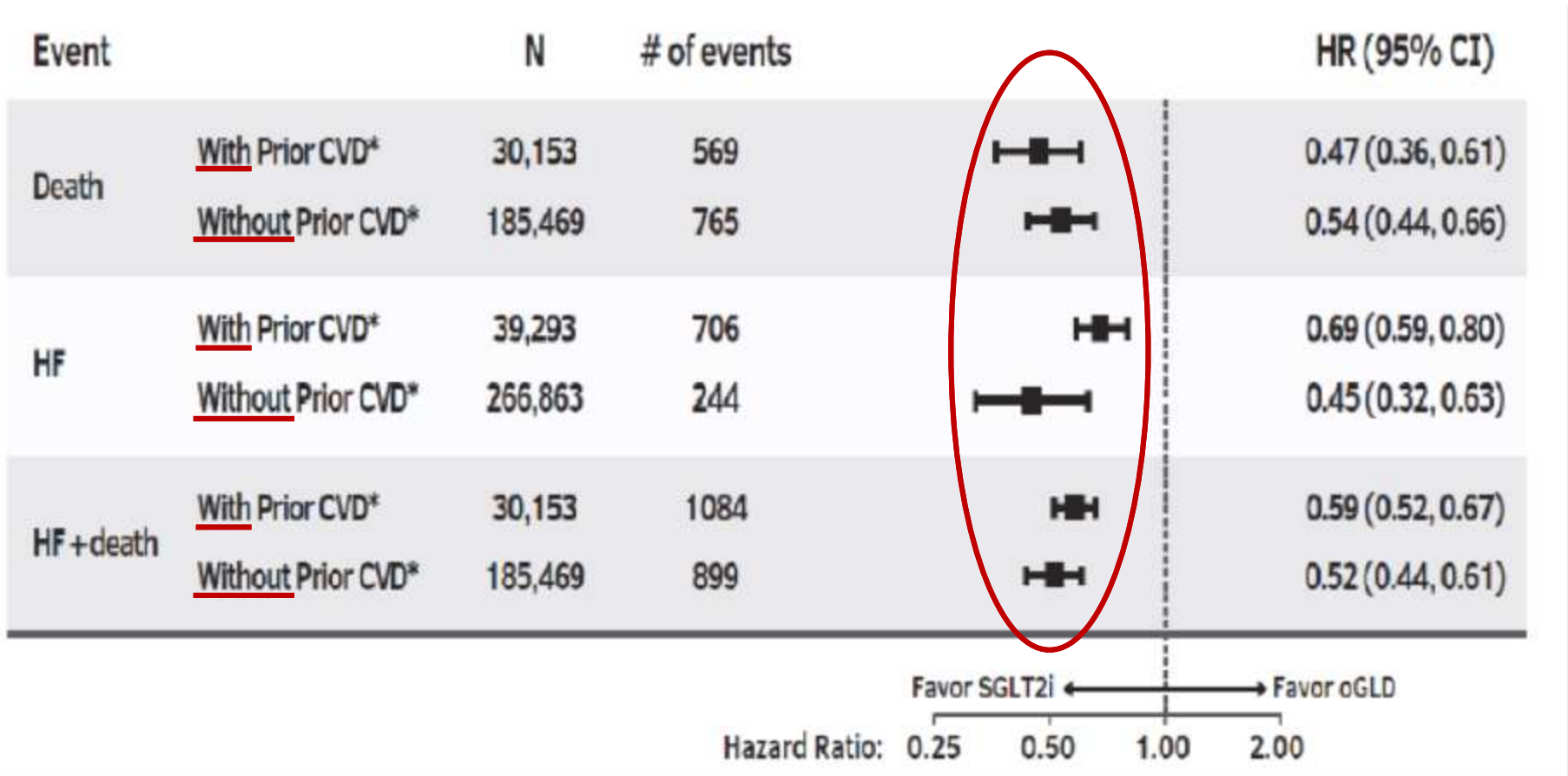




Phân tích tỉ lệ HHF giữa nhóm có & không có tiền sử suy tim



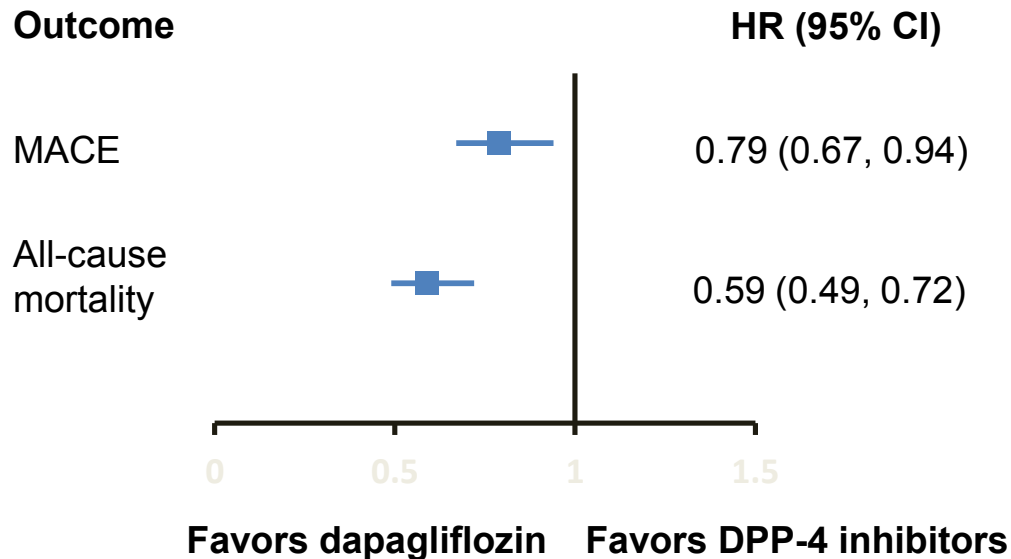
Phân tích giữa nhóm có & không có tiền sử bệnh lý TM





Phân tích so sánh trực tiếp giữa Dapagliflozin vs. DPP4i trên MACE và tỉ lệ tử vong

MACE and all-cause mortality for dapagliflozin vs DPP-4 inhibitors²





ACC.18™

67th Annual Scientific Session & Expo

DON'T MISS
A BEAT

ORLANDO
MARCH 10 - 12
2018



CVDREAL²

Lower Risk of Cardiovascular Events and Death Associated with Initiation of SGLT-2 Inhibitors versus Other Glucose Lowering Drugs - Real World Data Across Three Major World Regions with More Than 400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study

Mikhail Kosiborod¹, Carolyn Su Ping Lam², Shun Kohsaka³, Dae Jung Kim⁴, Avraham Karasik⁵, Jonathan Shaw⁶, Navdeep Tangri⁷, Su-Yen Goh⁸, Marcus Thuresson⁹, Hungta Chen¹⁰, Filip Surmont¹¹, Niklas Hammar^{12,13}, Peter Fenici¹⁴ on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Presented at the 67th Scientific Sessions of the American College of Cardiology meeting; March 10-12, 2018; Orlando, FL

Quốc gia và Tỷ lệ SGLT2i trong nghiên cứu



Chứng cứ trên bệnh nhân châu Á:



Australia



Canada



Israel



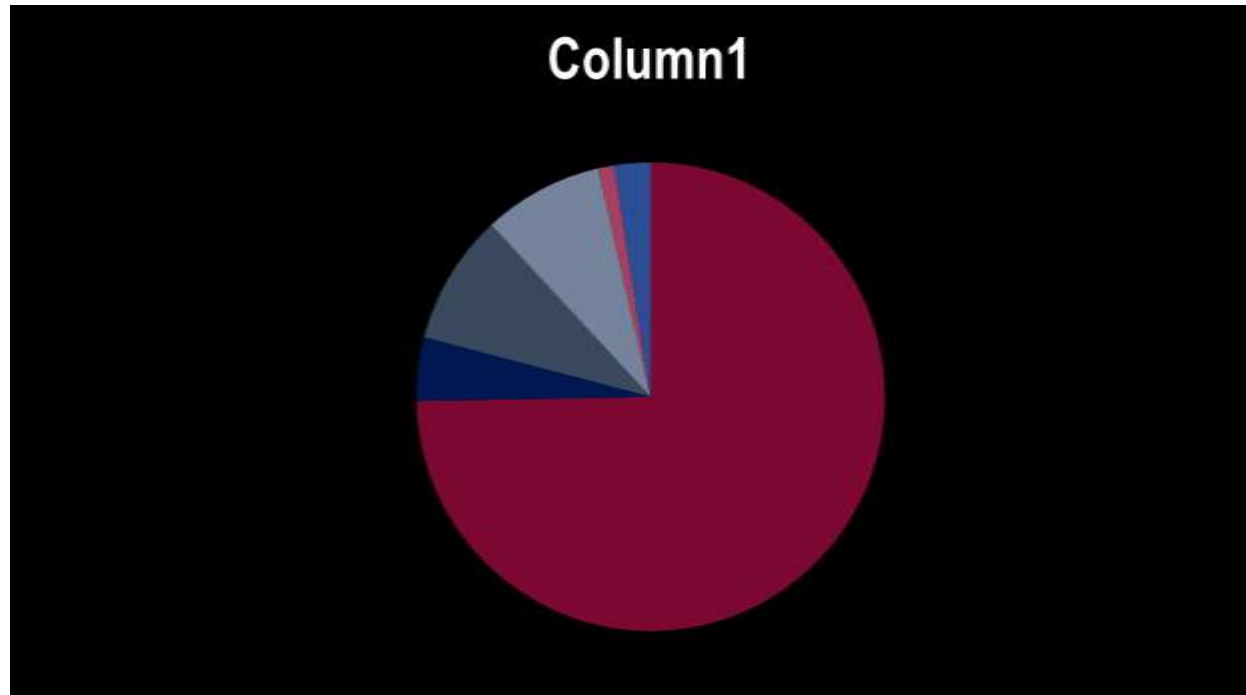
Japan



Singapore

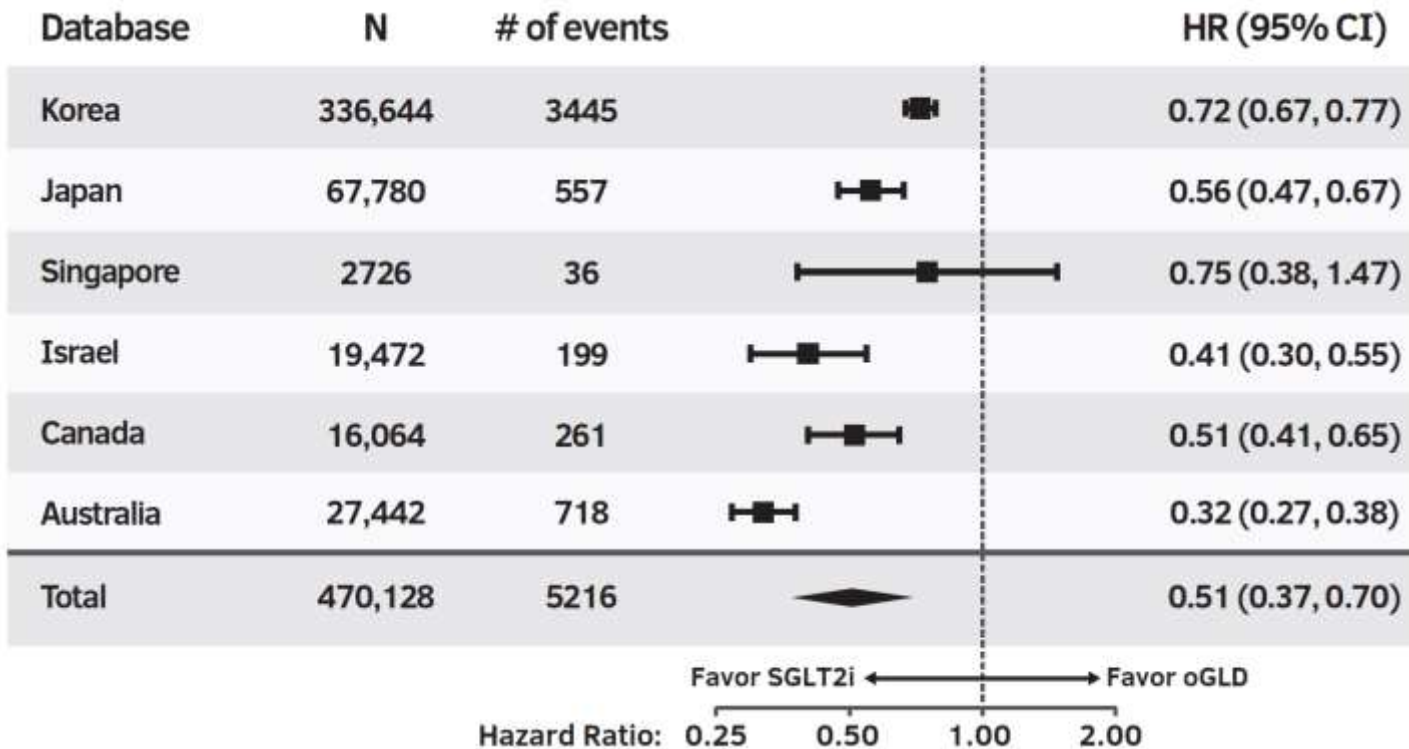


South Korea



*Included in the ACD analysis only

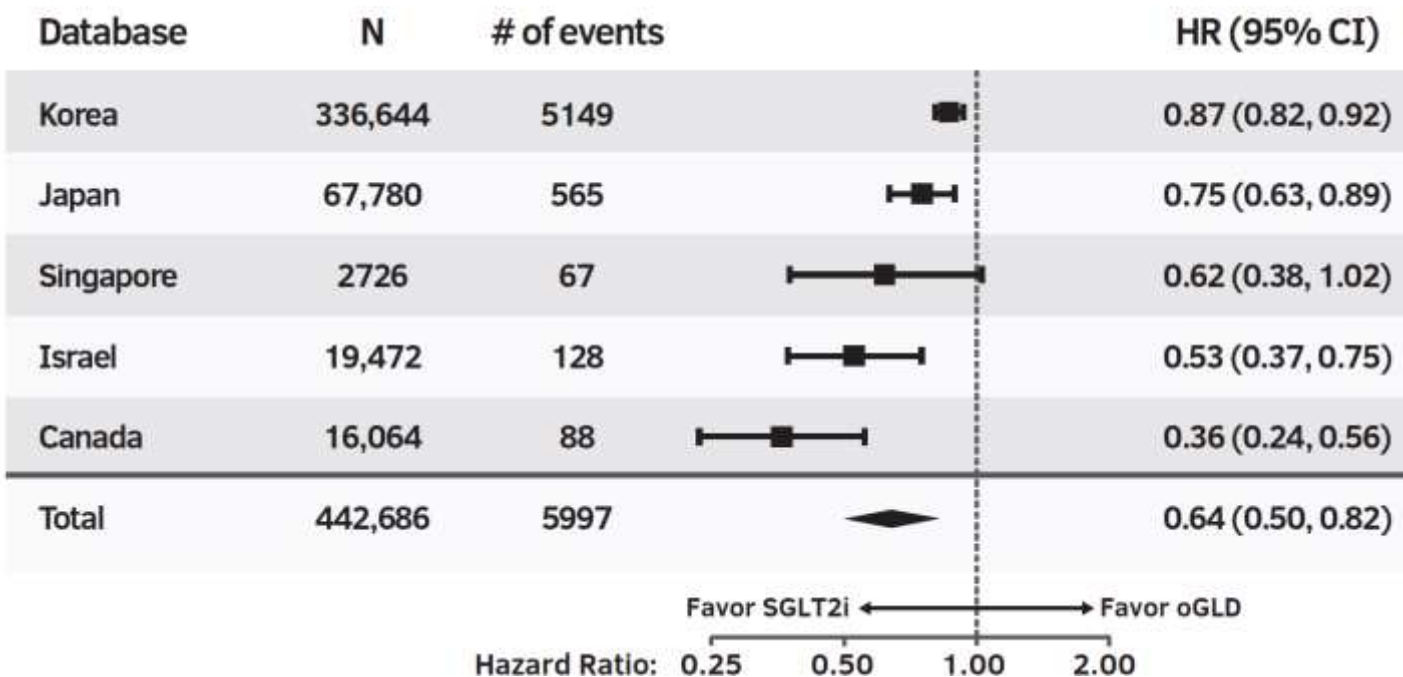
Tử vong do mọi nguyên nhân



P-value for SGLT2i vs. oGLD: p<0.001

Heterogeneity p-value: p<0.001

Nhập viện do suy tim



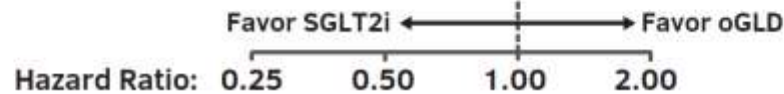
P-value for
SGLT2i vs. oGLD: p=0.001

Heterogeneity p-value: p<0.001

Nhồi máu cơ tim



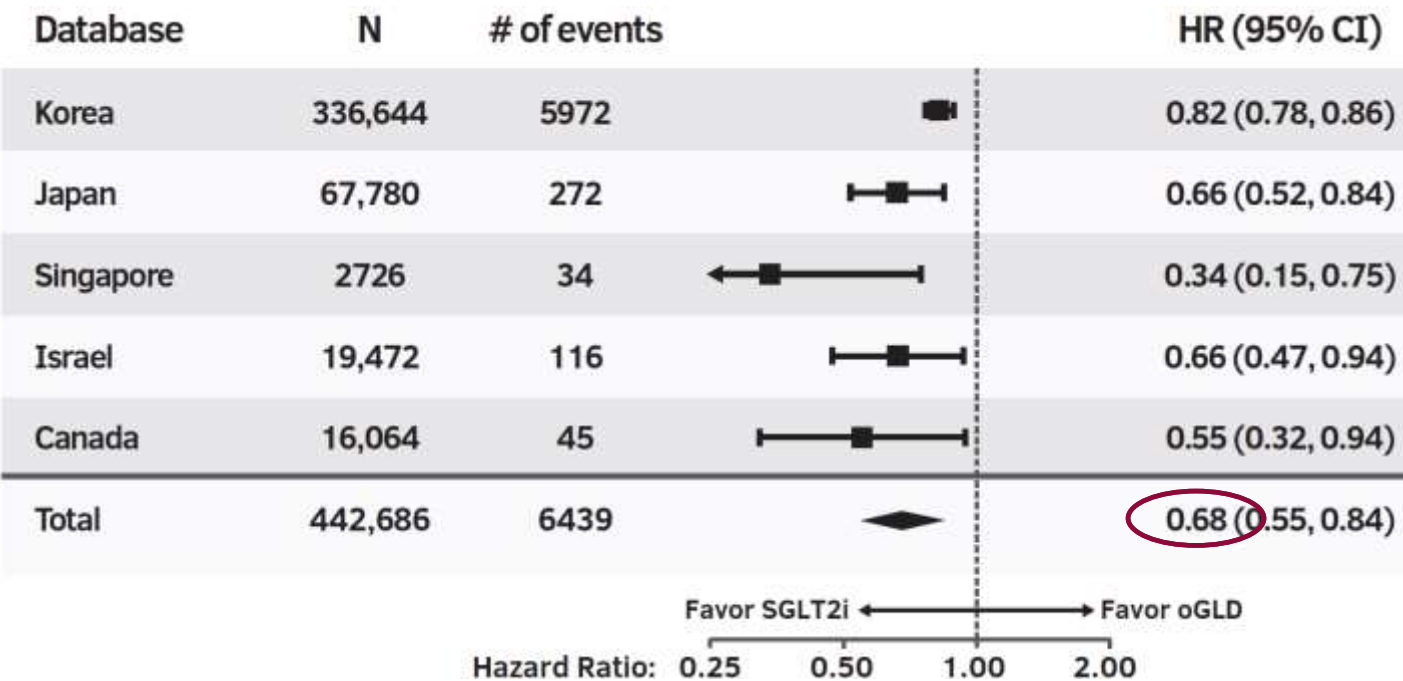
Database	N	# of events		HR (95% CI)
Korea	336,644	1901		0.81 (0.74, 0.89)
Japan	67,780	91		0.75 (0.50, 1.14)
Singapore	2726	70		0.79 (0.49, 1.27)
Israel	19,472	59		1.09 (0.66, 1.80)
Canada	16,064	128		0.75 (0.56, 1.01)
Total	442,686	2249		0.81 (0.74, 0.88)



P-value for SGLT2i vs. oGLD: $p < 0.001$

Heterogeneity p-value: $p = 0.787$

CVD REAL 2: Cho thấy lợi ích trên Đột quy.



P-value for SGLT2i vs. oGLD: $p < 0.001$

↓ 32%

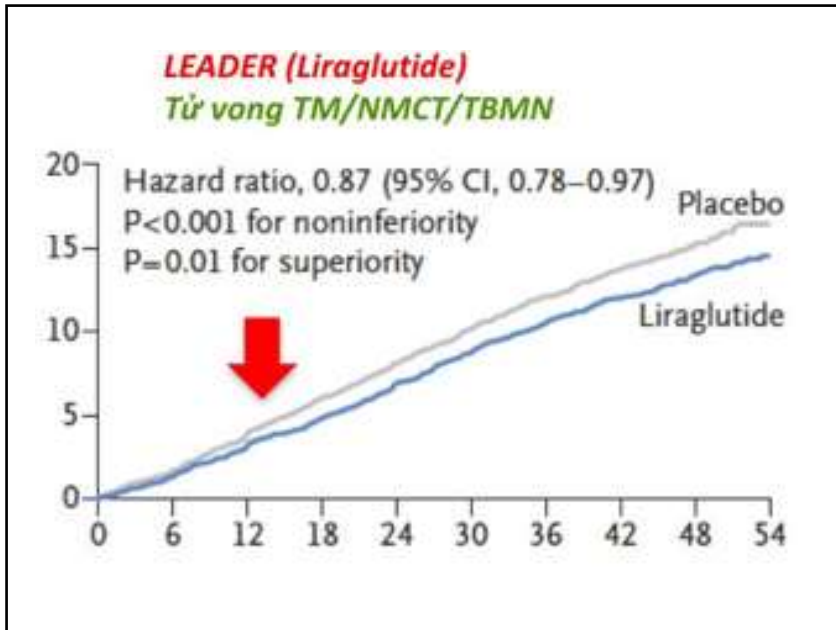
Heterogeneity p-value: $p = 0.029$

Thuốc ĐTD với các biến cố TM

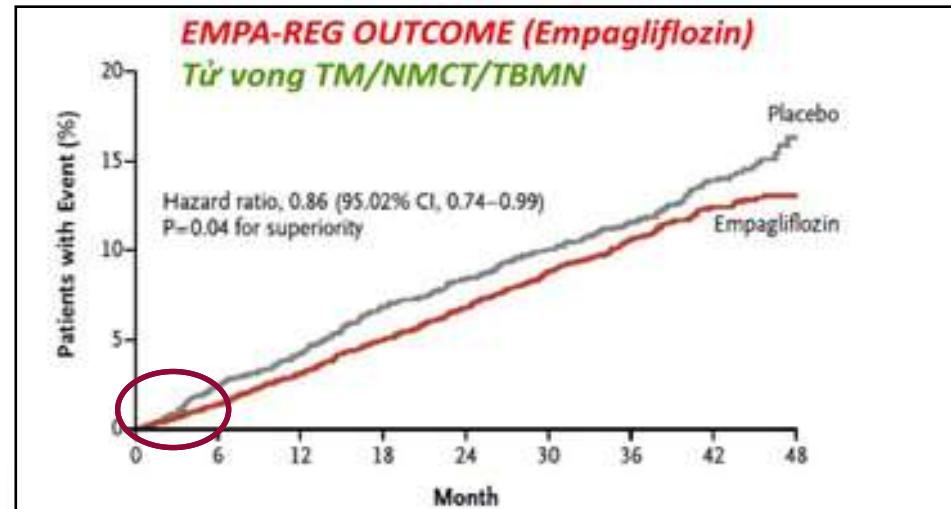
	MACE outcome	HF Outcome	Use in HF
Insulin	↔	↔	✓
Metformin	↔	↔	✓
SU	?↔	?↔	✓
TZD	Rosiglitazone ↔	↑	✗
	Pioglitazone ↓		
GLP-1 A	Lixisenatide ↔	↔	✓
	Liraglutide ↓		
DPP4-i	↔	Saxagliptin ↑	Caution
		Alogliptin ↑ns	Caution
		Sitagliptin ↔	✓
SGLT2-i	↓	↓	✓

Tác động bảo vệ Tim mạch của SGLT2i đến rất **SỚM**

GLP1: Mất 12 tháng để 2 đường bắt đầu tách nhau



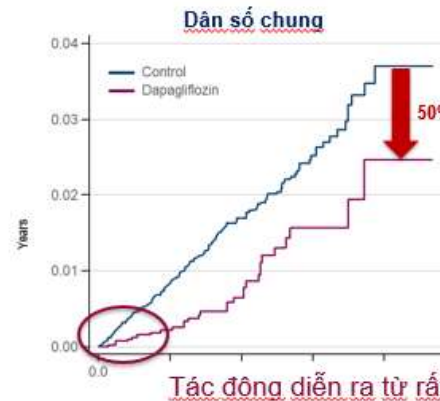
Trong khi SGLT2i: tách biệt đến từ rất **SỚM**, ngay từ 3 tháng



Dapagliflozin: THIN database study

IRR: 0.50
95% CI: 0.33-0.75
p-value = 0.001

IRR: 0.44
95% CI: 0.25-0.78
p-value = 0.002.



Nghiên cứu DEFENCE 2017:

Nghiên cứu đầu tiên Dapagliflozin + Metformin trên cải thiện chức năng nội mạc mạch máu trong phòng ngừa tiên phát bệnh lý TM

Shigiyama et al. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:84
DOI 10.1186/s12933-017-0564-0

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

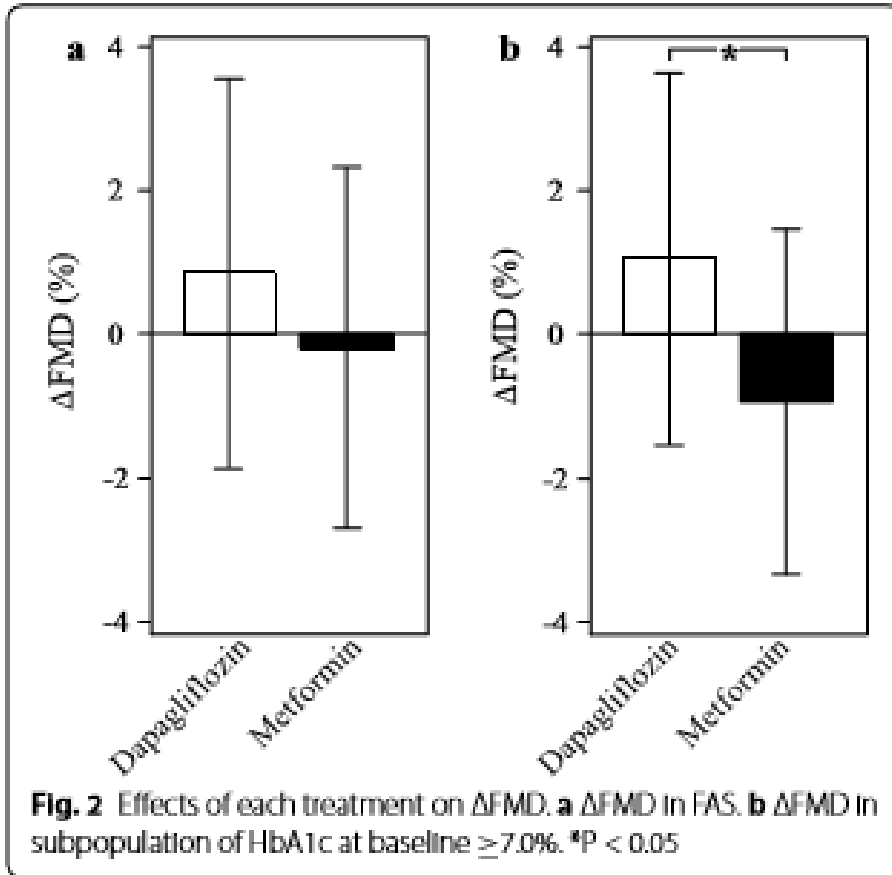
Open Access



Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study

Fumika Shigiyama¹, Naoki Kumashiro^{1*} , Masahiko Miyagi¹, Kayoko Ikehara¹, Elichiro Kanda^{2,3}, Hiroshi Uchino¹ and Takahisa Hirose¹

DAPA + Met 16 tuần cải thiện chức năng nội mạc mạch máu trên BN chưa có tiền sử bệnh TM



- Hiệu quả đo bằng FMD (Flow-mediated dilation): nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy
- Đặc biệt hiệu quả trên nhóm BN có **HbA1c nền ≥ 7.0**

• Ở nhánh dùng Dapagliflozin:

Δ FMD tăng 1.05% - tương ứng với

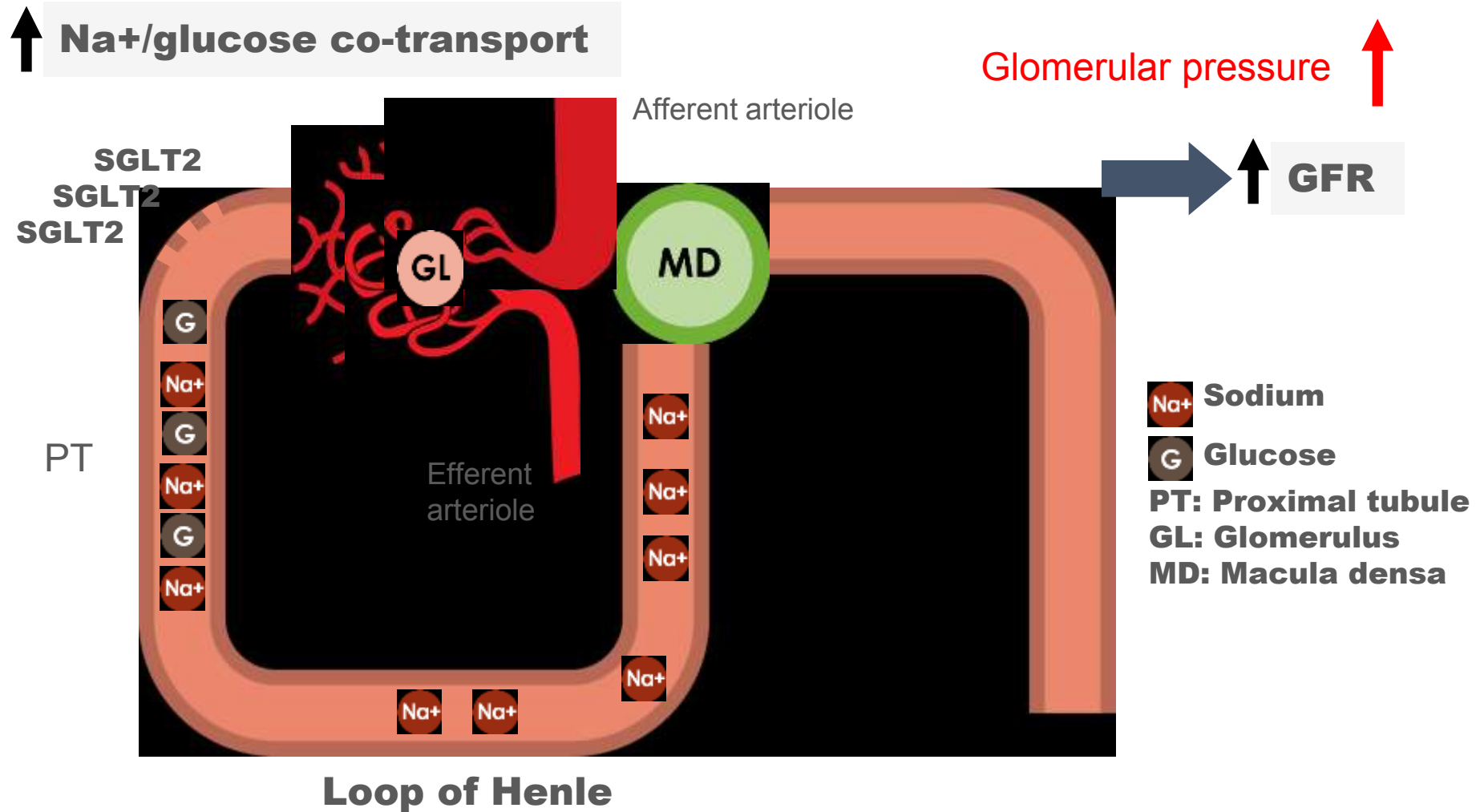
giảm 12% nguy cơ tương đối biến cố TM

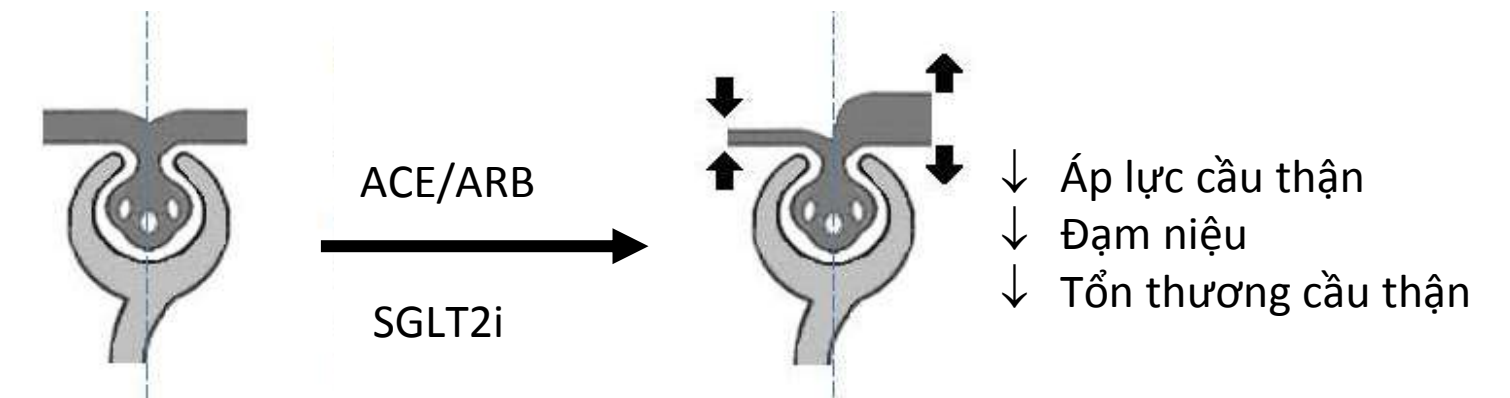
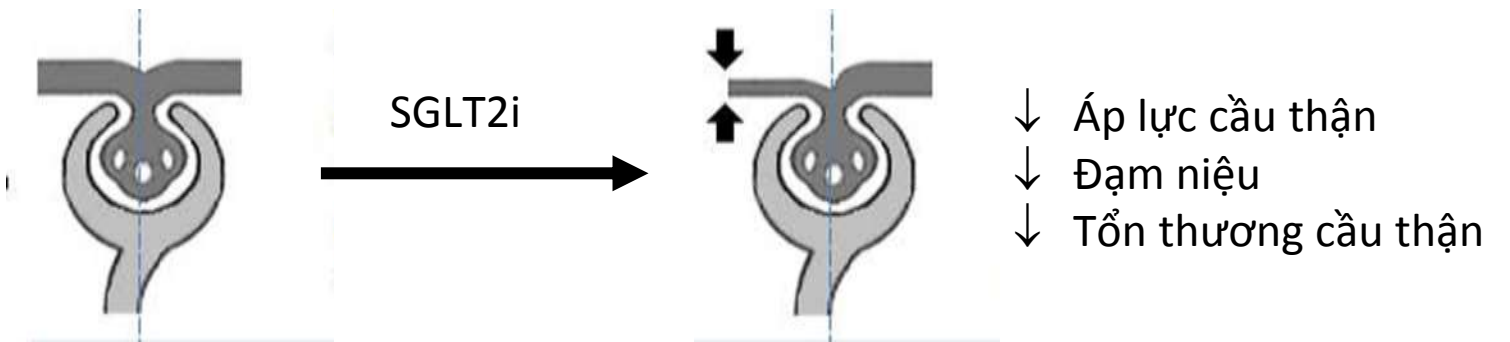
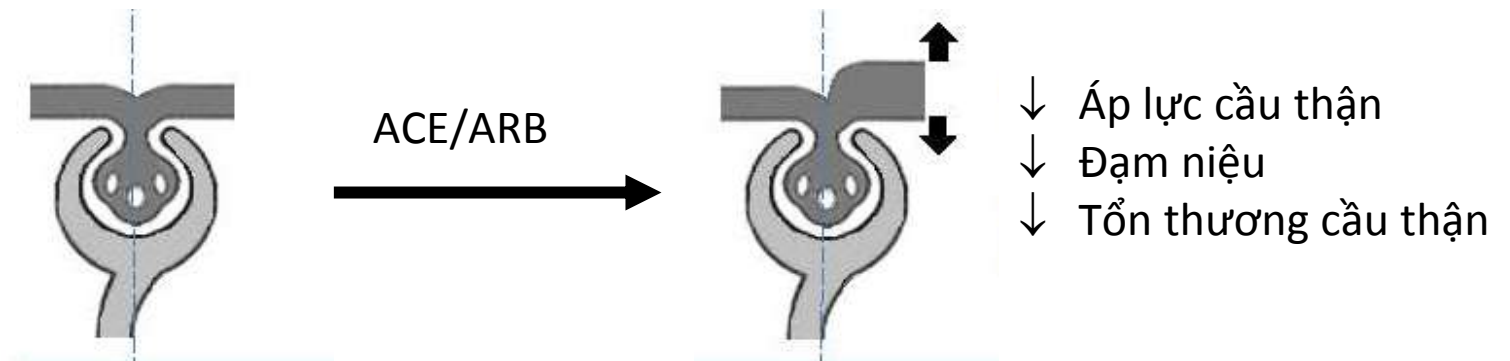
a. FAS - Full analysis set: Trên toàn bộ BN

b. Subgroup BN có HbA1c nền ≥ 7.0

Trên Thận

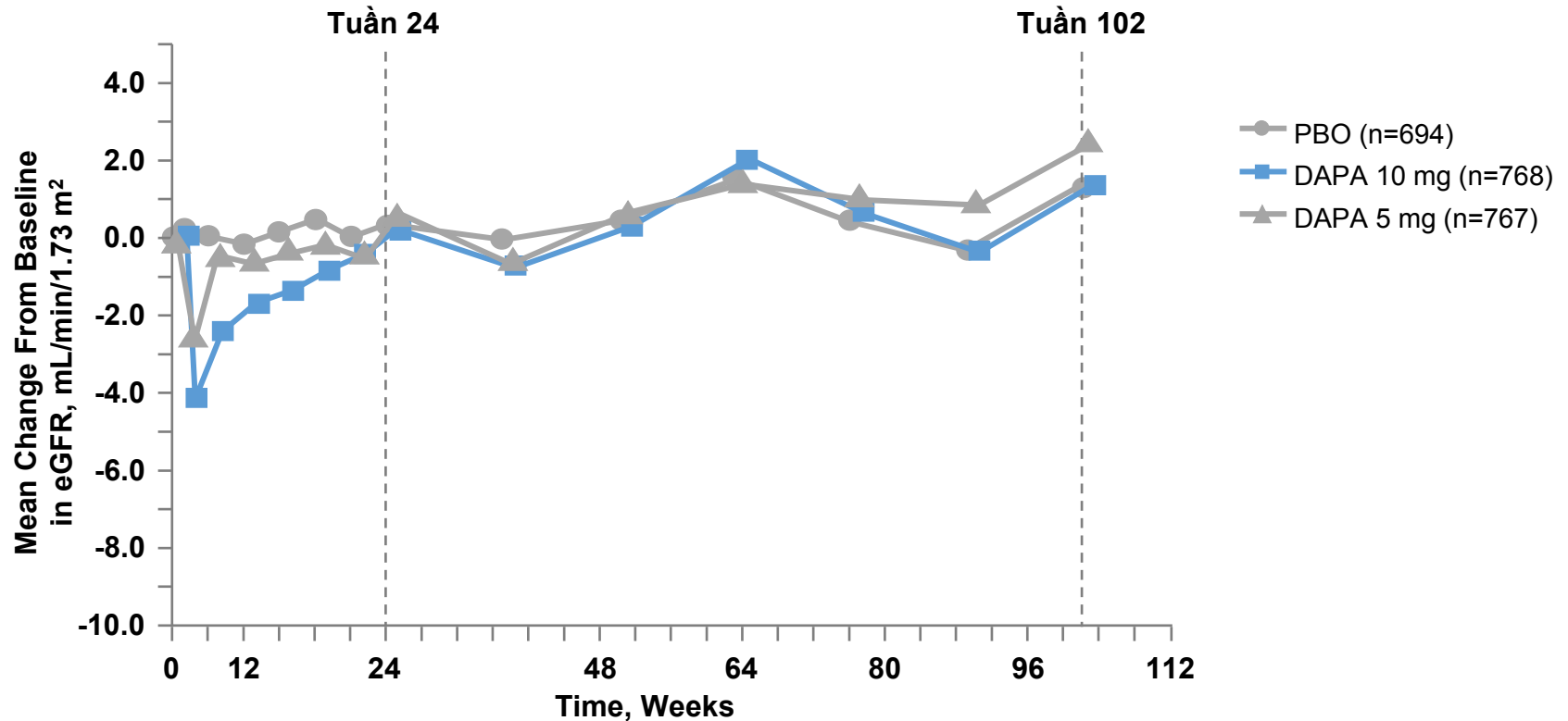
ĐTĐ gây tăng áp lực cầu thận





Tác động của dapagliflozin trên eGFR

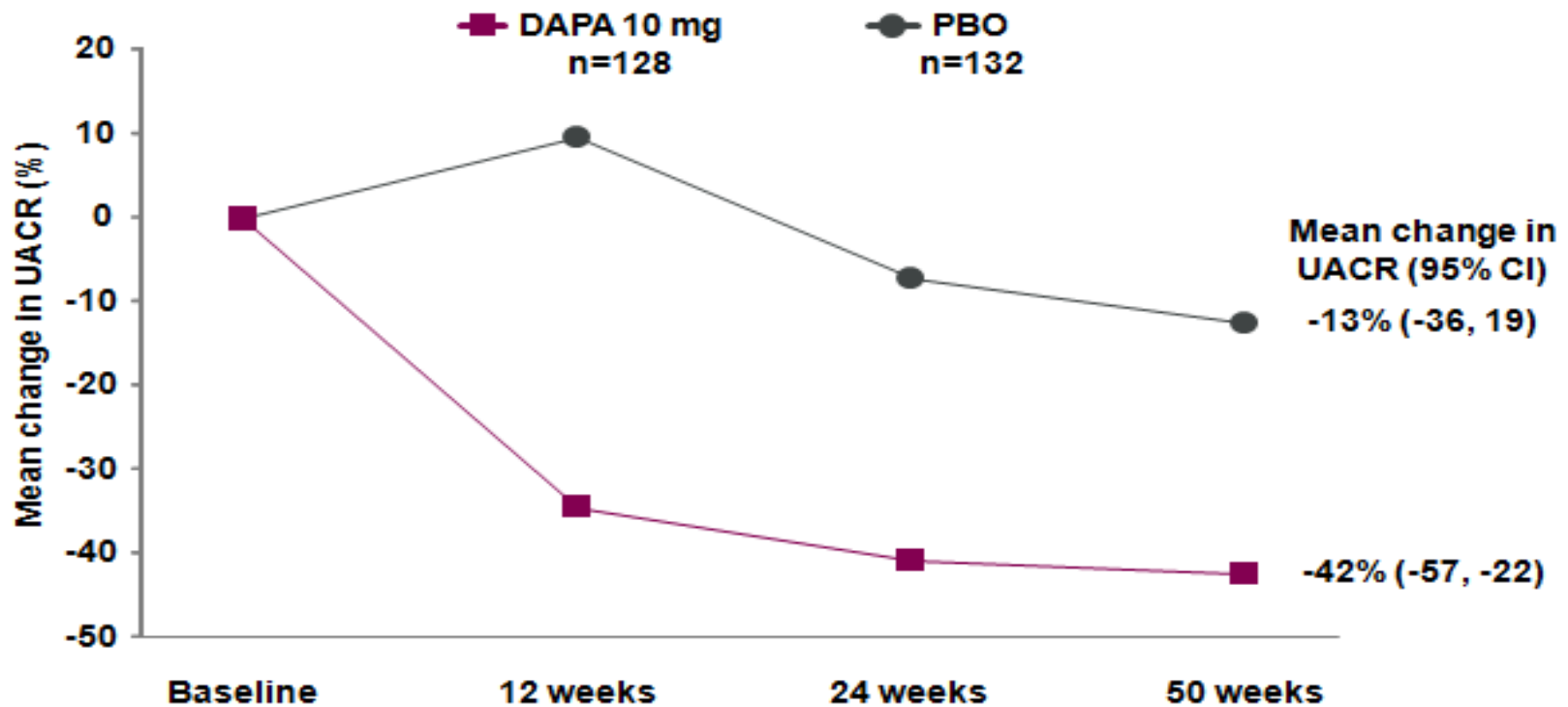
eGFR giảm nhẹ, sau đó tăng trở lại về mức nền



- eGFR có sự giảm nhẹ ở Tuần 1, sau đó trở lại mức nền
- eGFR duy trì ổn định sau 2 năm theo dõi

* Including data after rescue in the placebo-controlled pool of treated patients.
eGFR=estimated glomerular filtration rate; PBO=placebo; DAPA=dapagliflozin.
FDA. Briefing Document. NDA 202293. 2011. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugs/AdvisoryCommittee/UCM262994.pdf. Accessed March 31, 2014.

Dapagliflozin giúp giảm đạm niệu

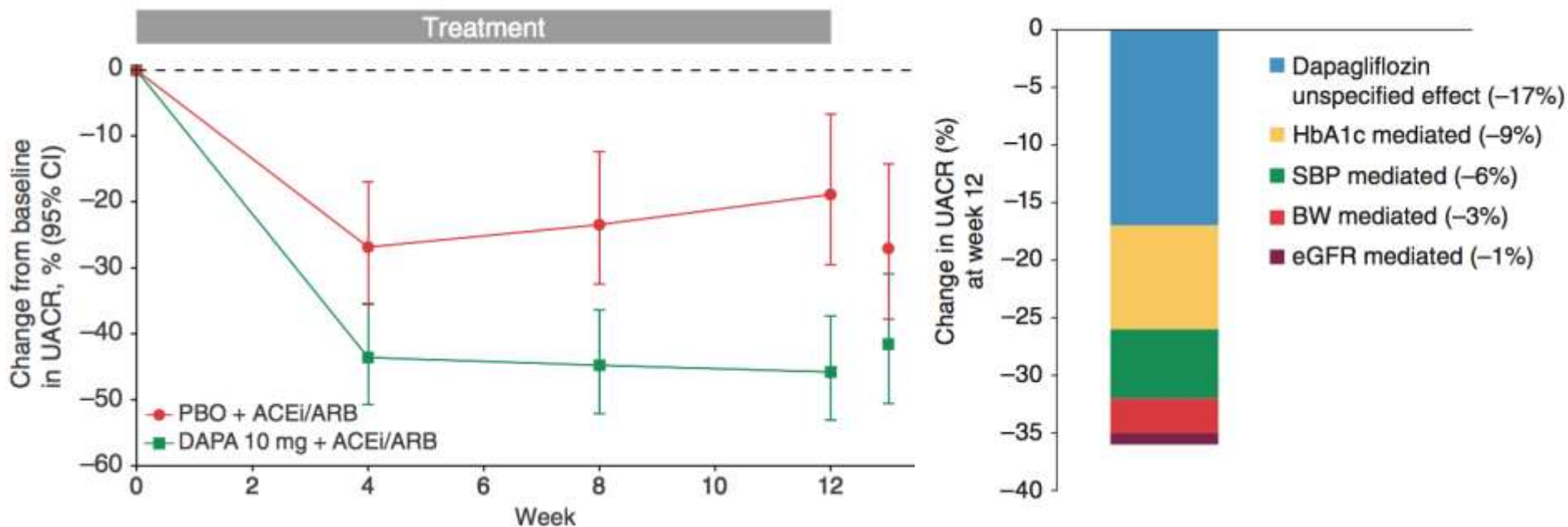


- Đạm niệu giảm đáng kể ở tuần 12 khi dùng Dapa 10mg
- Duy trì hiệu quả ổn định sau 50 tuần

UACR: Tỷ số Albumin/Creatinine niệu

Dapagliflozin làm giảm ACR niệu độc lập với A1C, huyết áp, cân nặng hoặc eGFR

Dữ liệu từ 2 n.cửu dapagliflozin hoặc giả dược được dùng trên nền ACEi hoặc ARBS



Hiệu quả của Dapagliflozin ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 suy thận mạn giai đoạn 3b – 4

- Nghiên cứu mới công bố 28.01.2018
- Trên 220 bệnh nhân ĐTĐ týp 2, eGFR từ 12 – 45 mL/min/1.73 m²

Nephrol Dial Transplant (2018) 1–7
doi: 10.1093/ndt/gfx350

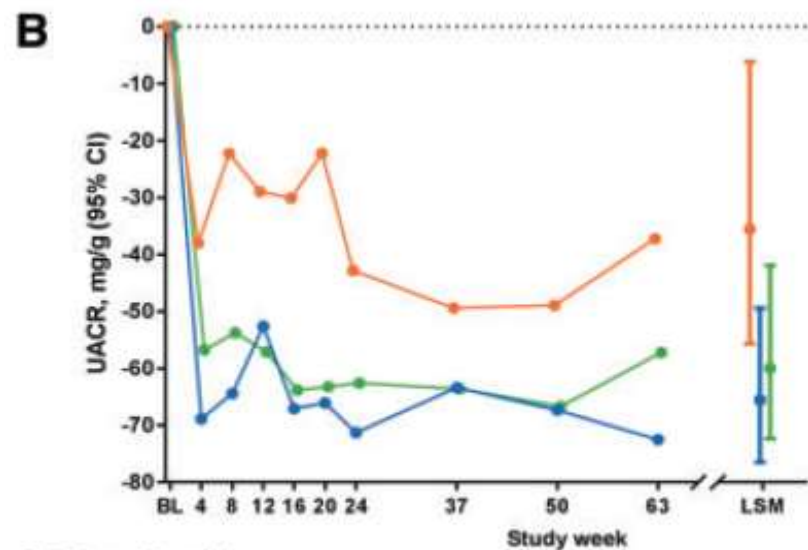
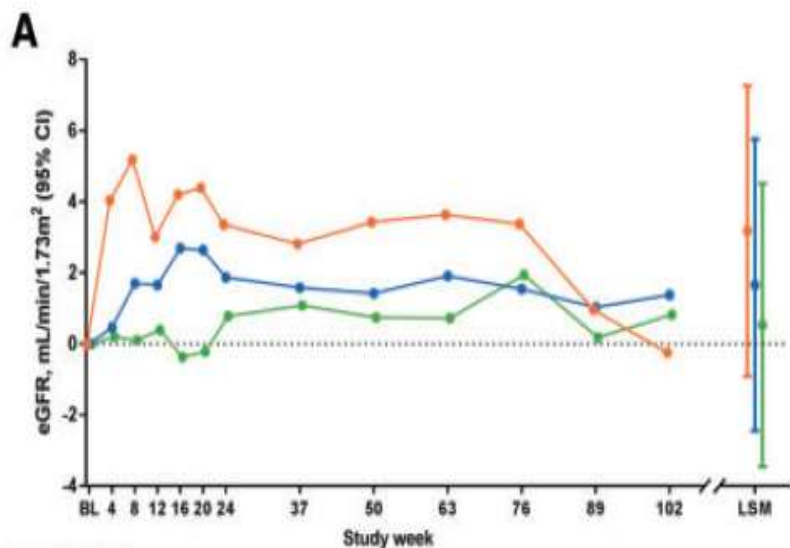


Effects of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease

Claire C.J. Dekkers¹, David C. Wheeler², C. David Sjöström³, Bergur V. Stefansson³, Valerie Cain⁴ and Hidde J.L. Heerspink¹

Dapagliflozin duy trì eGFR ổn định & làm giảm đạm niệu ở BN ĐTĐ típ 2 suy thận mạn giai đoạn 3b-4

—○— Placebo (N=69)* —●— Dapa 5 mg (N=58)* —●— Dapa 10 mg (N=93)*



Patients per timepoint	Study week											BL eGFR, mL/min/1.73 m ²	Study week											BL UACR, mg/g			
	BL	4	8	12	16	20	24	37	50	63	76		89	102	LSM	BL	4	8	12	16	20	24	37		50	63	LSM
Placebo	62	59	52	42	50	37	51	49	43	26	23	20	19	62	38.8	37	36	30	25	28	23	29	28	23	13	37	357.8
Dapa 5 mg	56	55	53	53	51	52	51	49	46	38	35	32	26	56	37.5	36	36	35	35	34	33	33	30	29	22	36	819.8
Dapa 10 mg	85	82	77	61	68	59	66	65	60	43	39	37	37	85	38.3	54	54	47	35	43	34	41	41	37	29	54	486.3

Độ giảm UACR có ý nghĩa, tương ứng với **giảm 40% nguy cơ tương đối**, giúp ngăn bệnh thận tiến triển sang giai đoạn cuối

Nghiên cứu về hiệu quả “cấp” của Dapagliflozin trên cải thiện chức năng nội mạc, giảm xơ cứng động mạch và kháng trở thận ở BN ĐTĐ týp 2

Solini et al. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:138
DOI 10.1186/s12933-017-0621-8

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



Dapagliflozin **acutely** improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study

Anna Solini^{1*} , Livia Giannini², Marta Seghieri², Edoardo Vitolo², Stefano Taddei², Lorenzo Ghiadoni² and Rosa Maria Bruno²



Received: 10 July 2017 | Revised: 29 July 2017 | Accepted: 31 July 2017

DOI: 10.1111/dom.13077

WILEY

ORIGINAL ARTICLE

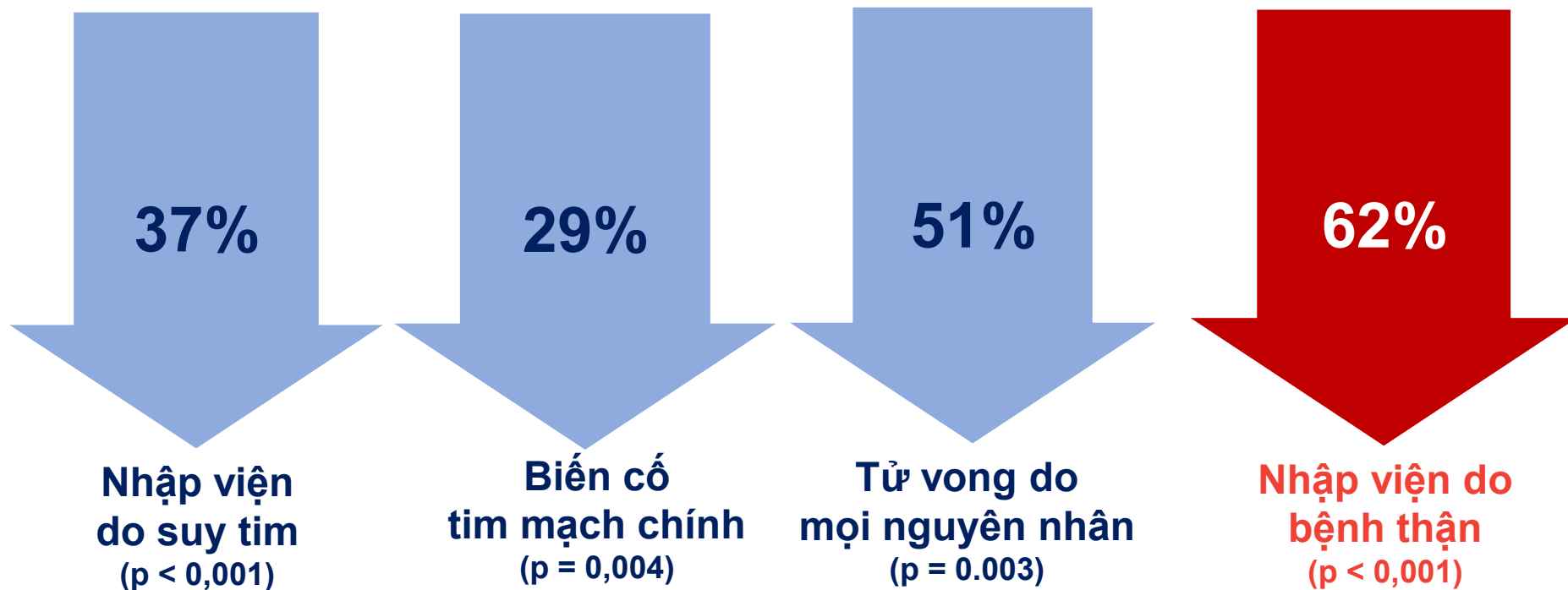
Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study

Frederik Persson MD, DMSc¹ | Thomas Nyström MD PhD² | Marit E. Jørgensen MD PhD¹
| Bendix Carstensen MSc¹ | Hanne L. Gulseth MD PhD³ | Marcus Thuresson PhD⁴ |
Peter Fenici MD PhD⁵ | David Nathanson MD PhD² | Jan W. Eriksson MD PhD⁶  |
Anna Norhammar MD PhD^{7,8} | Johan Bodegard MD PhD⁹  | Kåre I. Birkeland MD PhD^{3,10}



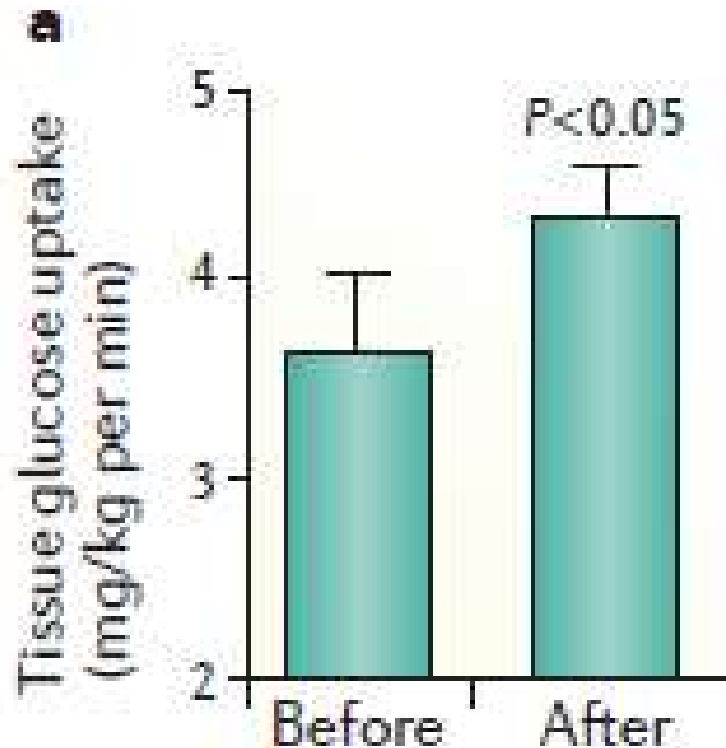
Nghiên cứu duy nhất nhóm SGLT2i so sánh trực tiếp **DAPAGLIFLOZIN** vs DPP4i trên biến cố tim mạch và thận

Tỉ lệ biến cố của DAPA **THẤP HƠN** ở cả 4 tiêu chí:

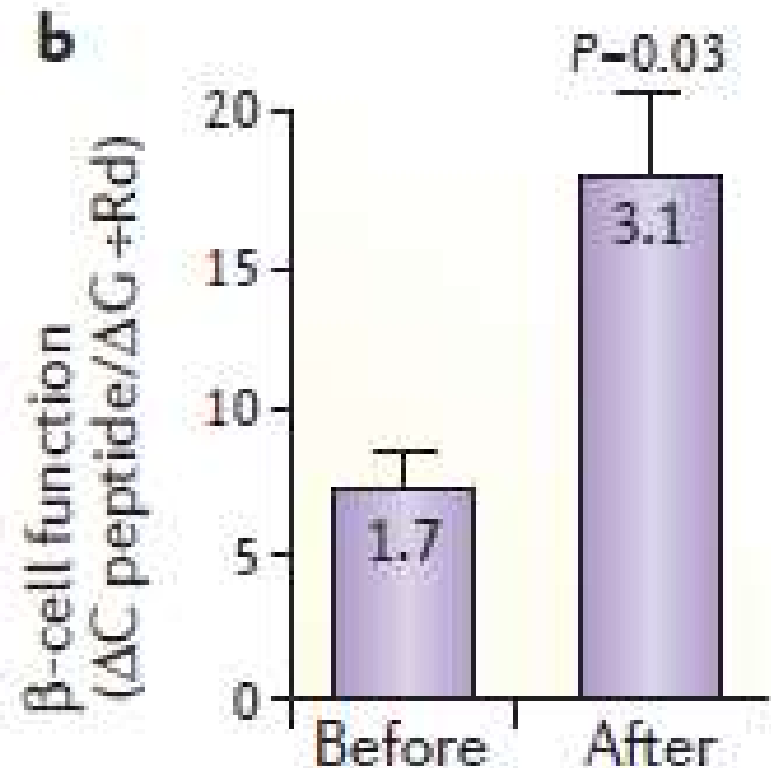


Dapagliflozin cải thiện chức năng tế bào Beta*

Hấp thu đường tại mô



Chức năng tế bào beta



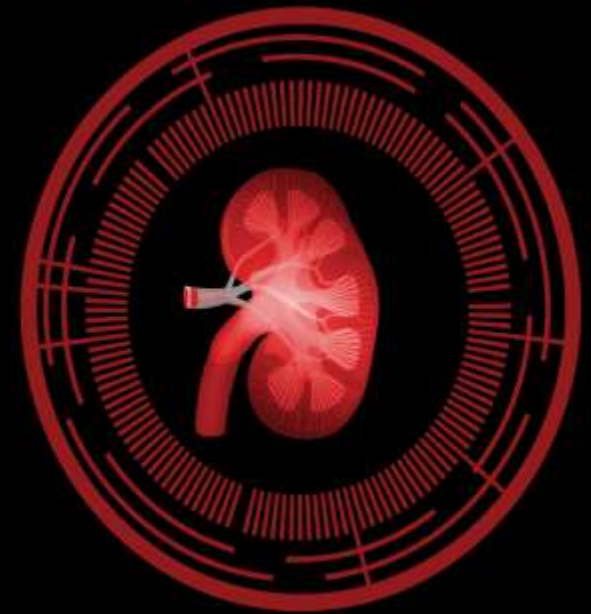
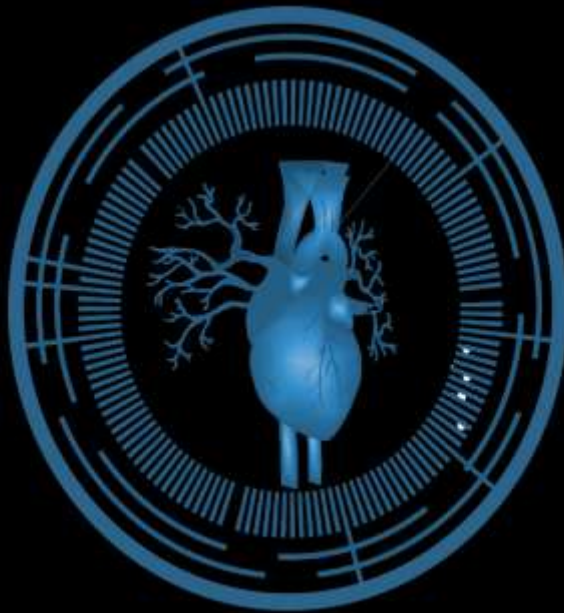
* Dapagliflozin is indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus
DeFronzo et.al.Nat Rev Nephrol. 2017 Jan;13(1):11-26

Ưu điểm của nhóm tác dụng kéo dài

- ❑ Hiệu quả **kiểm soát đường huyết duy trì ổn định**
- ❑ **Cải thiện nhạy cảm Insulin**
- ❑ **Cải thiện các marker liên quan đến biến chứng Đái tháo đường:
Biến chứng Tim mạch & Thận**

Giải pháp toàn diện cho bệnh nhân ĐTĐ týp 2

Kiểm soát triệt để đường huyết lẫn biến chứng



KẾT LUẬN

1. Tử vong do biến chứng tim mạch chiếm tỷ lệ cao nhất đối với ĐTĐ.
2. Các thuốc điều trị ĐTĐ trước đây không chứng minh lợi ích về dự hậu tim mạch.
3. Các thử nghiệm CVOT gần đây cho thấy lợi ích cải thiện dự hậu Tim mạch và thận của nhóm SGLT2i.
4. Nghiên cứu CVD REAL cho kết quả tham khảo về tác động tim mạch trên phổ rộng BN ĐTĐ týp 2 trong lúc chờ các nghiên cứu đang tiến hành. CVD REAL 2 (2018) cho thêm dữ liệu trên BN châu Á, đặc biệt tác động trên NMCT và đột quy.
5. Phân loại SGLT2i cho thấy nhóm tác động kéo dài (Dapagliflozin) cho Kiểm soát đường huyết ổn định, tăng nhạy cảm insulin và cải thiện marker biến chứng tim – thận hơn nhóm tác động trung bình.



Cám ơn sự lắng nghe...