

הטיפול העדכני לאיזון הסוכר בחולי סוכרת עם מחלות לב וכלי דם

כנס עדכונים וחידושים בקרדיולוגיה לצוותים בקהילה
מרכז רפואי העמק
דצמבר 2018

ברכה דגן

מנהלת מרפאת סוכרת בקהילה
"עומר", עפולה
יועצת סוכרת

תאור מקרה

- בן 65. איש עסקים. לא מעשן.
- סוכרת אובחנה לפני 10 שנים.
- עבר MI לפני חצי שנה.

• בבדיקה:

• BMI 33.

• ל.ד. 130/80

- בדיקות מעבדה:
- LDL 54 מג%
- מיקרואלבומין/קראטינין 155
- 50 GFR
- 7% HBA1C
- סכר בצום 107 מג%.

- תרופות:
- ליפיטור 80 מג,
- מיקרופירין,
- אקספורג 160/5 מג *2.
- גנואט 850/50 מג בבקר ובערב.
- אינסולין טרגלודק 26 יח.

• שאלות:

- האם המטופל מאוזן?
- האם יש צורך בשינוי הטיפול?

התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה לשנים

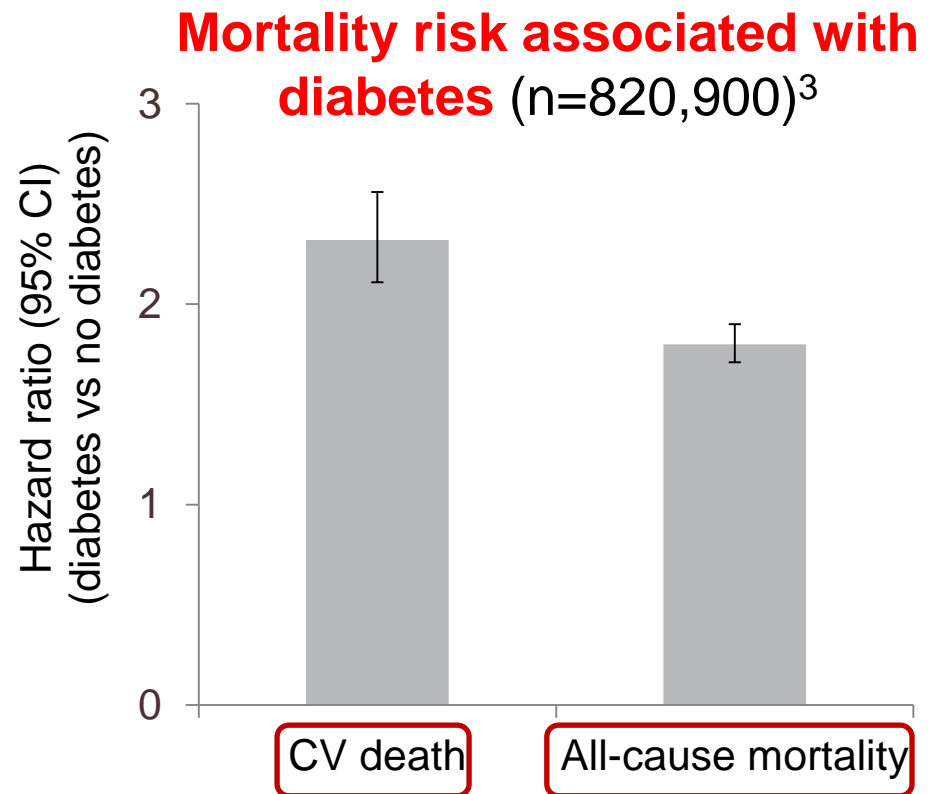
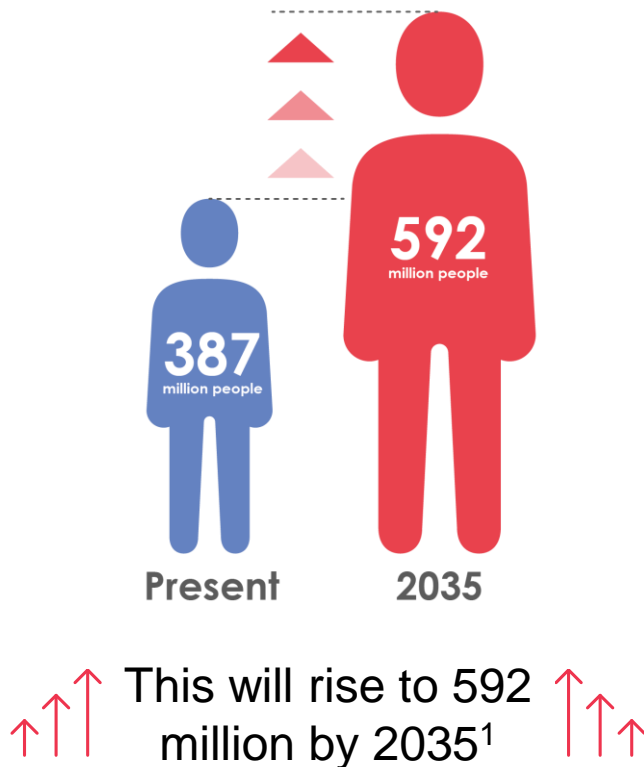
2012-2014



- בישראל 500,000 חולי סוכרת. (600,000 לפי המועצה הלאומית לסוכרת)
- CDC ומשרד הבריאות בישראל צופים שמספר הסוכרתיים יוכפל עד שנת 2030.
- שיעור המצאות הסוכרת מעל גיל 18 – 9.7%
- המצאות הסוכרת עולה עם הגיל.
– בגיל 75-79: 33.3%
- 90% מטופלים בקהילה- אצל רופאי המשפחה.

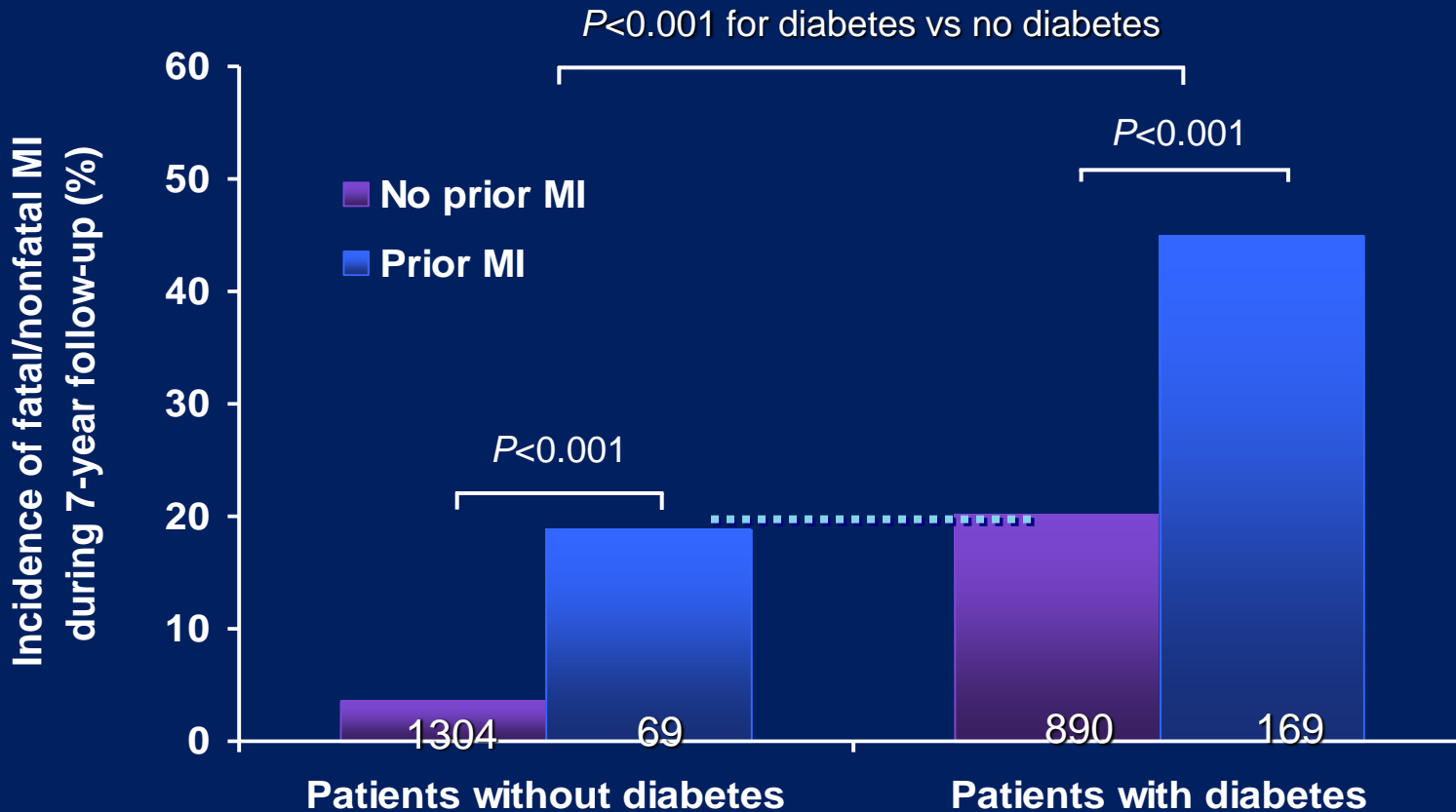
Type 2 diabetes is increasingly prevalent

- Globally, 387 million people are living with diabetes¹
- At least 68% of people >65 years with diabetes die of heart disease²



MI Risk in Diabetic Patients Without Prior MI Equivalent to Nondiabetic Patients With MI

Finnish population study (7-year follow-up)

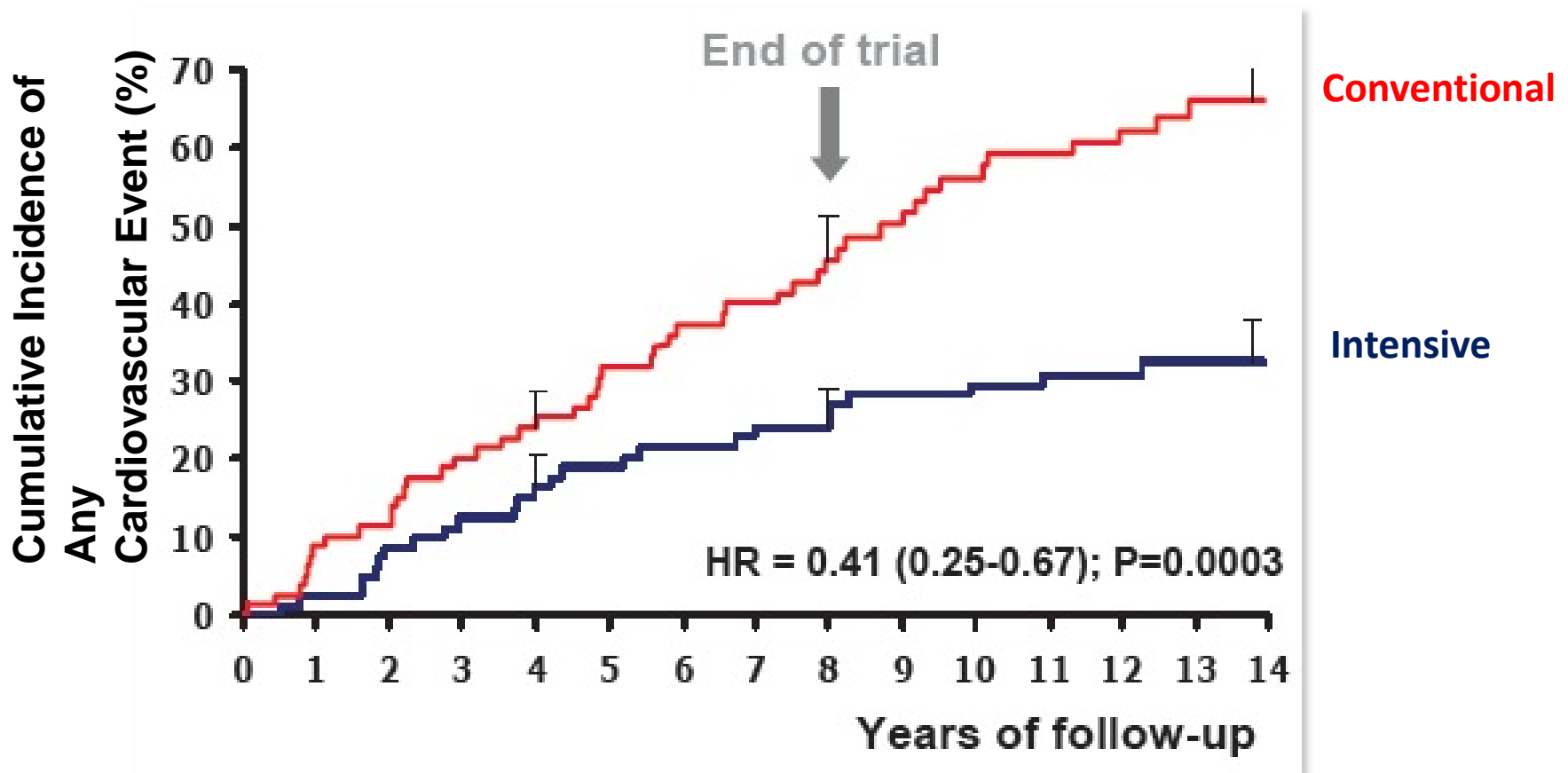


Numbers in bars represent number of persons in category at baseline.

STENO-2: A Multifactorial Approach Can Improve CV Outcomes in Patients with T2DM and **microalbuminuria**

Cardiovascular Events

(CV death, MI, stroke, CABG, or amputation due to ischemia)



שיעור מדדי האיזון בחולי הסוכרת בישראל

דו"ח משרד הבריאות למדדי איכות בקהילה 2005-2017 מוקדש לפרופ' גולדפרכט ז"ל

2014-2016	2012-2014	2011-2013	2010-2012	2008-2010	2005-2007	מדדי איזון
69.5%	66.5%	64.3%**	63% HbA1C >7% או >8% מעל 10 שנות סוכרת ובני 75+	*47.2%	*49.4%	שיעור החולים המאוזנים היטב >HbA1C 7%
64.5% גברים 68.3% נשים 60.8%	63.2%** גברים 67.1% נשים 60.6%	63.8%** גברים 67.1% נשים 60.6%	64%**	65%	60.5% גברים 66.6% נשים 57.6%	שיעור החולים עם LDL >100מג%
84.5% 90.6%** לעומת 83.7%	83.5%**	82.5%**			24.8%	חיסון פנאומו- וקס
61.9%	62.2%**	61%**	57%		49.7%	חיסון שפעת
83.2% 86.6%** לעומת 82.3%	83.7%*	83.7%*	83.4%* ל.ד. $\geq 140/90$	70%	66.8%	איזון ל.ד. >130/80 ממ"כ
					19.6%	אחוז החולים המטופלים באינסולין
10.4% 17.2%** לעומת (רביעונים) 5.6%	11.6% 13%** לעומת 11%	12.2% 13.2%** לעומת 11.6%	12.5% 13.5%** לעומת 11.9%	12.6%	13.2%	שיעור החולים באיזון גרוע <HbA1C 9% **

השיעור נמוך * יותר במבוטחים פטורי בטל"א
השיעור גבוה ** יותר במבוטחים פטורי בטל"א

****53.1%**

44.6%

**שיעור המטופלים
באינסולין בקרב
חולי הסוכרת**



תמותה בסוכרת לפי מין וקבוצת אוכלוסייה 1980-2013

Figure 3.25: Mortality from diabetes in Israel, by gender and population group, 1980-2013¹



התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה לשנים 2000-2010

הפחתת סיבוכי סוכרת בעשור אחרון

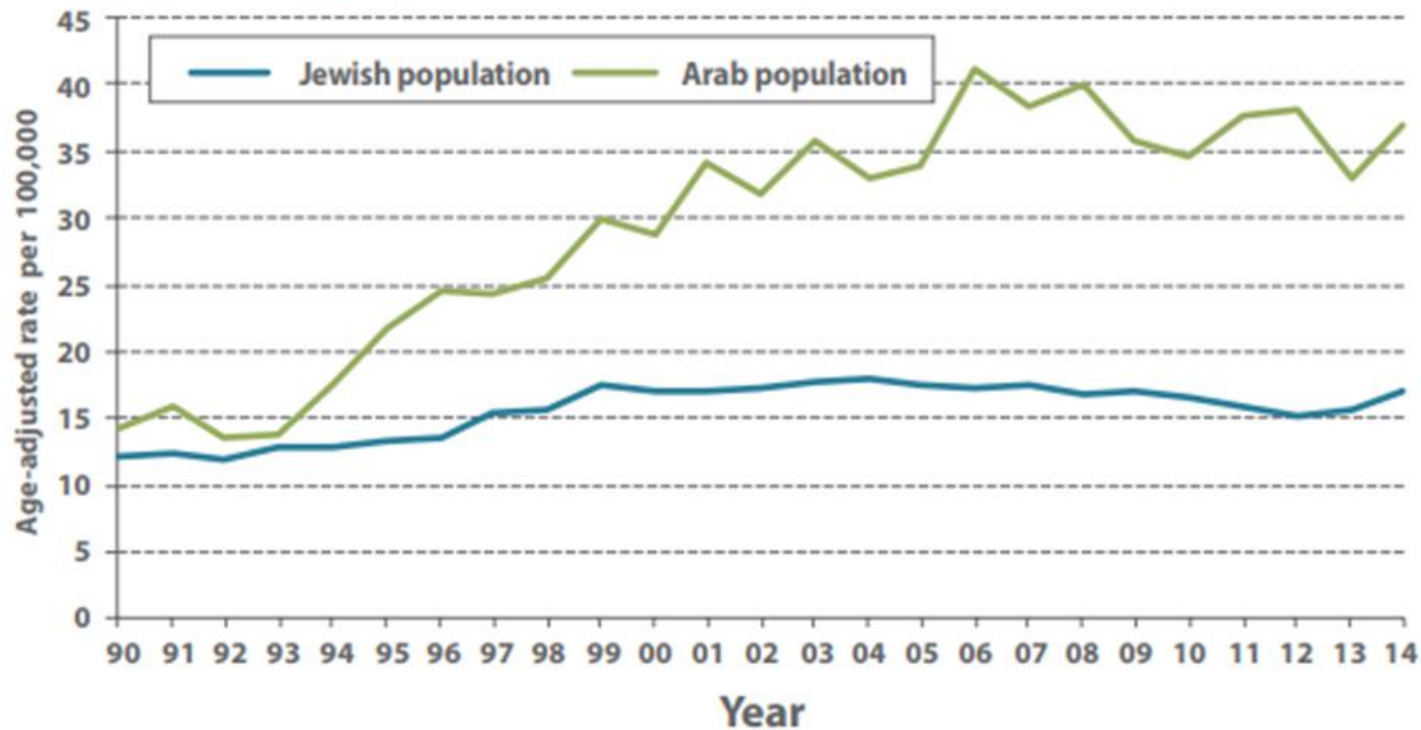
שינוי באחוזים	שנה שיעור ל1,000	שנה שיעור ל 1,000	סיבוכים מיקרו- וסקולריים
הפחתה של 74%	שנת 2010 0.39	בשנת 2000 1.48	עורון
הפחתה של 25%	בשנת 2012 12	בשנת 2000 15.93	אמפוטציות ל- 100,000 גברים
הפחתה של 46%	4.94	8.83	אמפוטציות ל- 100,000 נשים

סוכרת ומחלת כליה בישראל?

היארעות ESRD בישראל

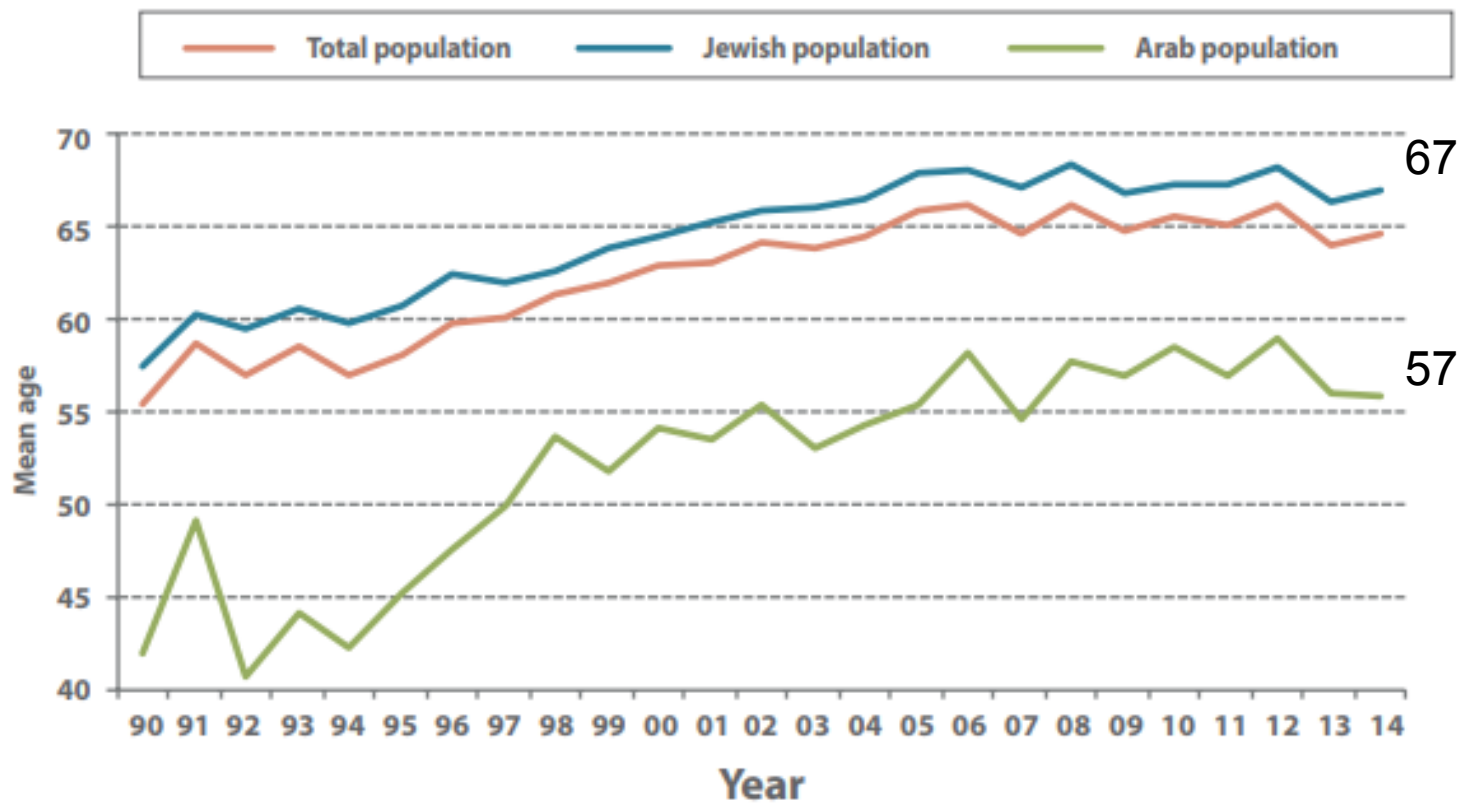
בקבוצות אוכלוסייה 1990-2014

Figure 3.28: Incidence of renal replacement therapy in Israel, 1990-2014, by population group¹



גיל היארעות ESRD בישראל בקבוצות אוכלוסיה 1990-2014

Figure 3.29: Mean age at the beginning of RRT in Israel, 1990-2014, by population group



מטרות חדשות בטיפול בסוכרת

- 1. הפחתה נוספת של תמותה ממחלות לב וכלי דם בחולי סוכרת.
- 2. להפחית ESRD בחולי סוכרת.



• שאלה

- מה מקומן של התרופות לאיזון הסוכר בהשגת מטרות אלו?

Impact of Intensive Therapy for Diabetes: Summary of Major Clinical Trials

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

 Initial Trial
 Long Term Follow-up

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
 Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.
 Nathan DM et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2545.
 Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:
 Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

* in T1DM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 14, 2007

VOL. 356 NO. 24

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

Nissen SE et al., N Engl J Med 2007;356:2457-71

*“...**diabetes drug increased the risk of heart attack** by about 40 percent in type 2 diabetes patients, who already have a heightened risk of heart attacks because of the disease...”*



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

Diabetes Cardiovascular Guidance: Specific Recommendations

- For new clinical studies in the planning stage:
 - Establish an independent CV endpoints committee for ~~prospective adjudication of all Phase 2 and 3 trials~~
 - **Events of interest should include CV death, MI, and stroke**
 - Can include hospitalization for acute coronary syndrome, urgent revascularization procedures, and possibly other endpoints
 - **Patient population should include those at higher risk for a CV event (longer duration of DM, elderly, renal impairment)**

3 point MACE

CVOT of anti diabetic therapies in high CV risk patients

DPP4I

Medication	Study	CV SAFETY	HF events
Saxagliptin	SAVOR	Safe	Increase
Sitagliptin	TECOS	Safe	Safe
GLP1RA			
Lexesinatide	ELIXA	Safe	Safe
Liraglutide	Leader	Benefit	Safe
SGLT2I			
Exenatide QD	EXSEL	Safe	Safe
INSULIN			
Empagliflozin	EMPA REG	Benefit	Benefit
Glargine	Origin	Safe	Safe
Degludec	Devote	Safe	Safe

• למטפורמין יתרון CV לפי UKPDS

• ל: CANAGLIFLOZIN ו SEMAGLUTIDE יתרון CV לפי SUSTAIN ו CANVAS בהתאמה. התרופות אינן זמינות בארץ.

9/2015 המהפך החל ב

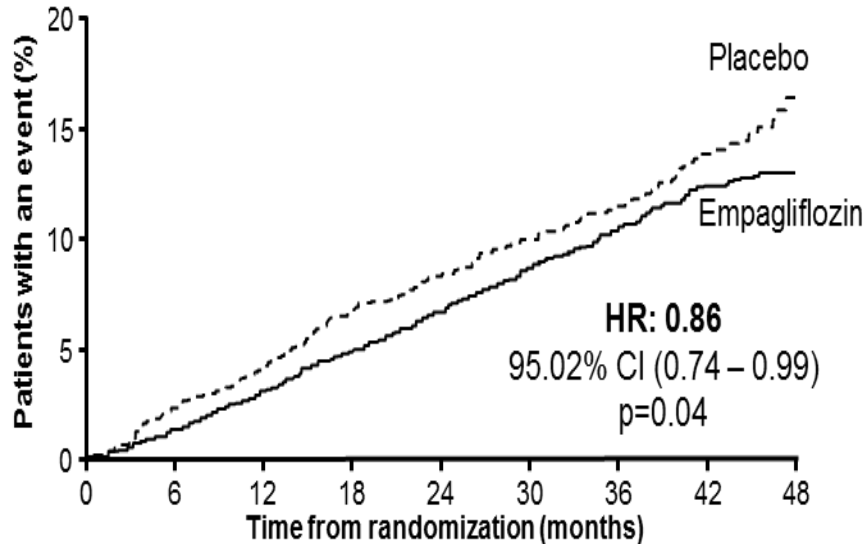
MACE הפחתה מובהקת ב

Empagliflozin and Liraglutide- CVOT

נכללו חולי סוכרת עם מחלות לב וכלי דם

EMPA-REG OUTCOME

CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke

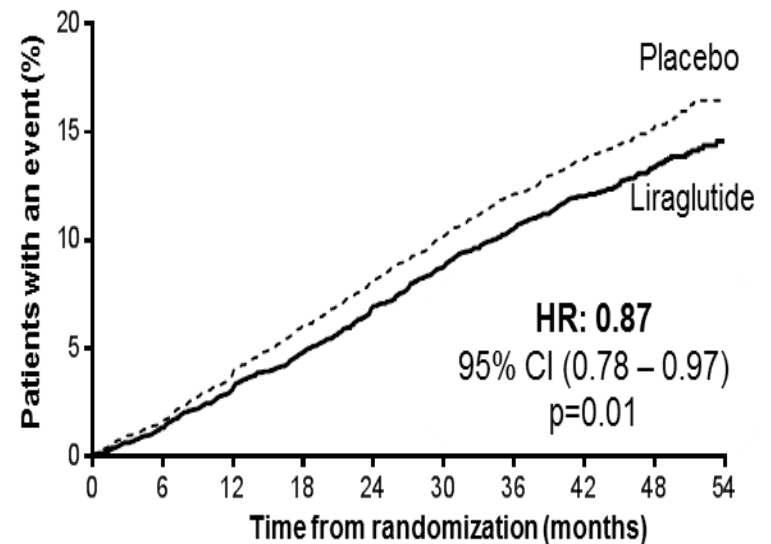


Patients at risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

LEADER

CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



Patients at risk

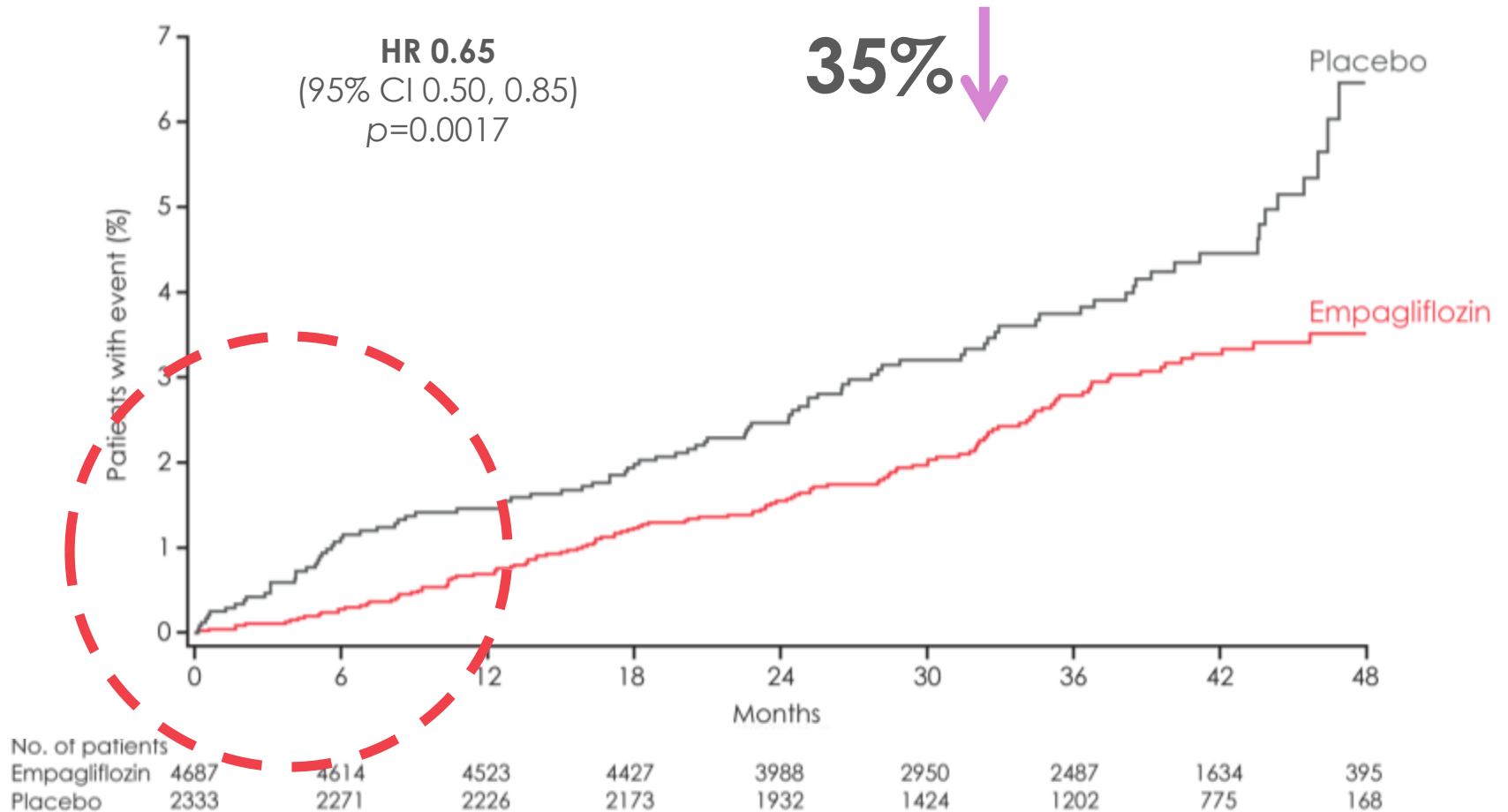
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

LEADER[®]

Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results

CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; MI: myocardial infarction.
Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

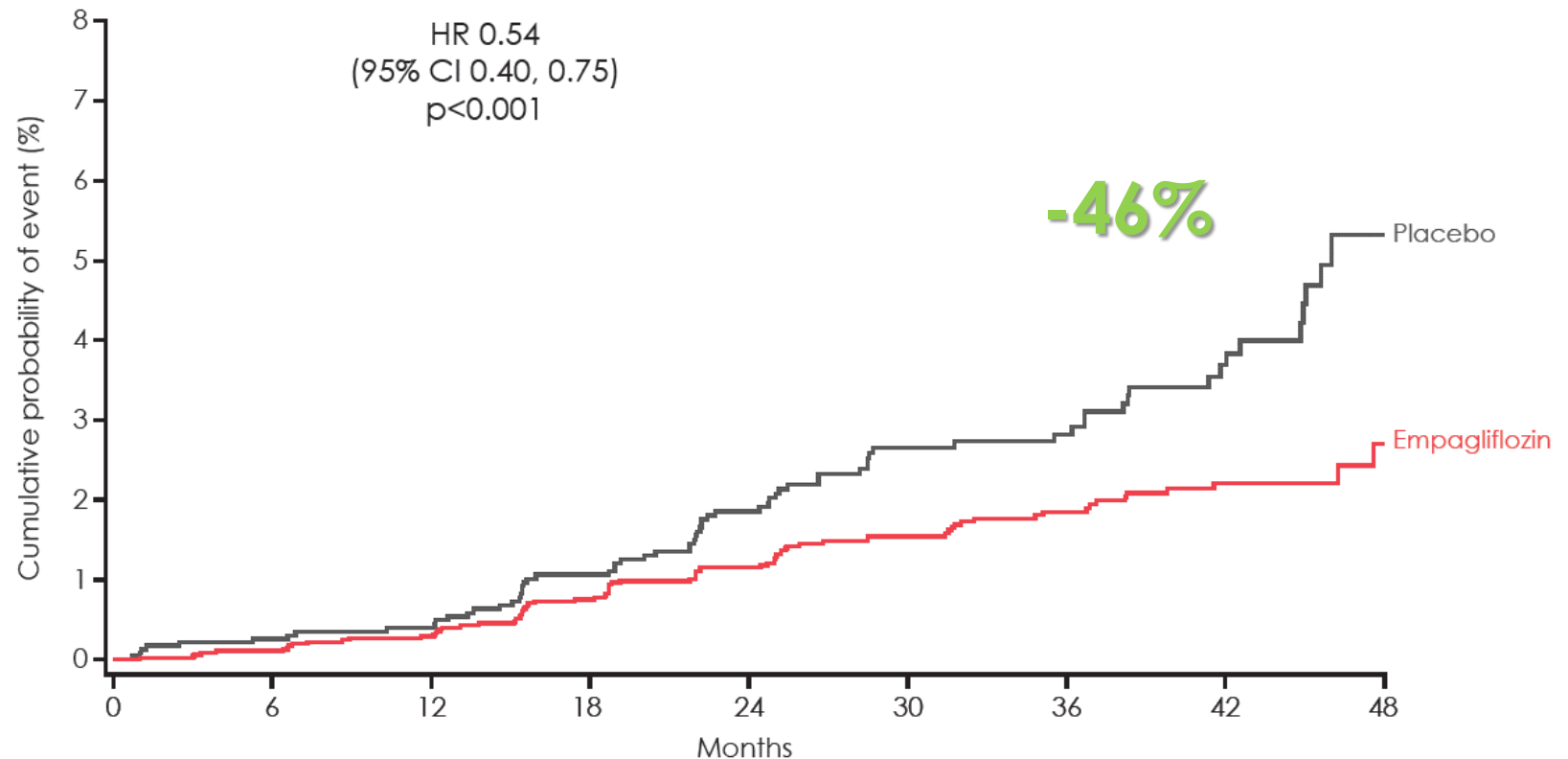
Jardiance- Hospitalisation for heart failure



1. Am J Cardiol 1974;34:29–34; 2. European Journal of Heart Failure Volume 16, Issue 4, pages 409–418, April 2014

Composite of doubling of serum creatinine, initiation of renal replacement therapy or death due to renal disease

All patients

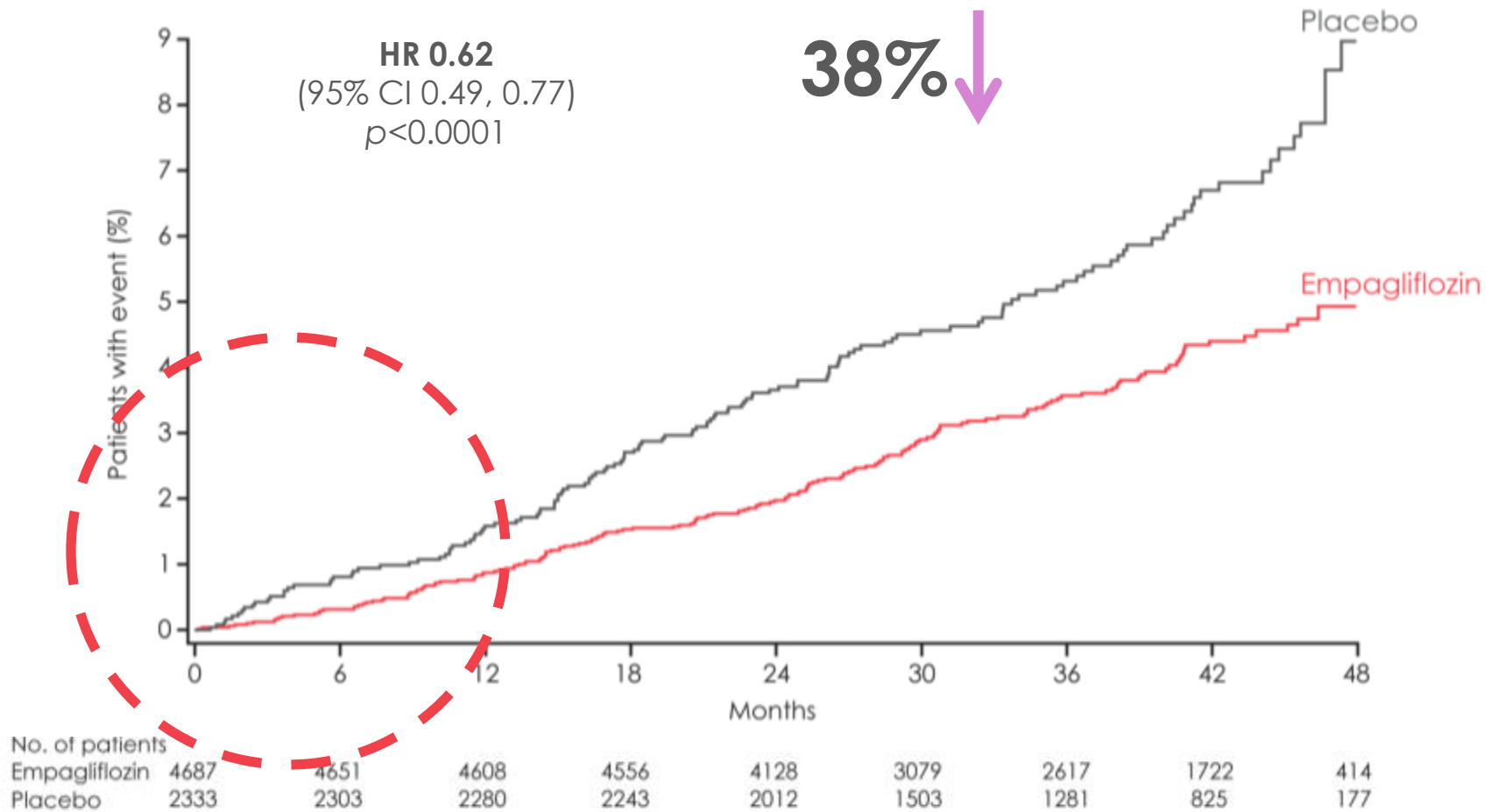


No. of patients

Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

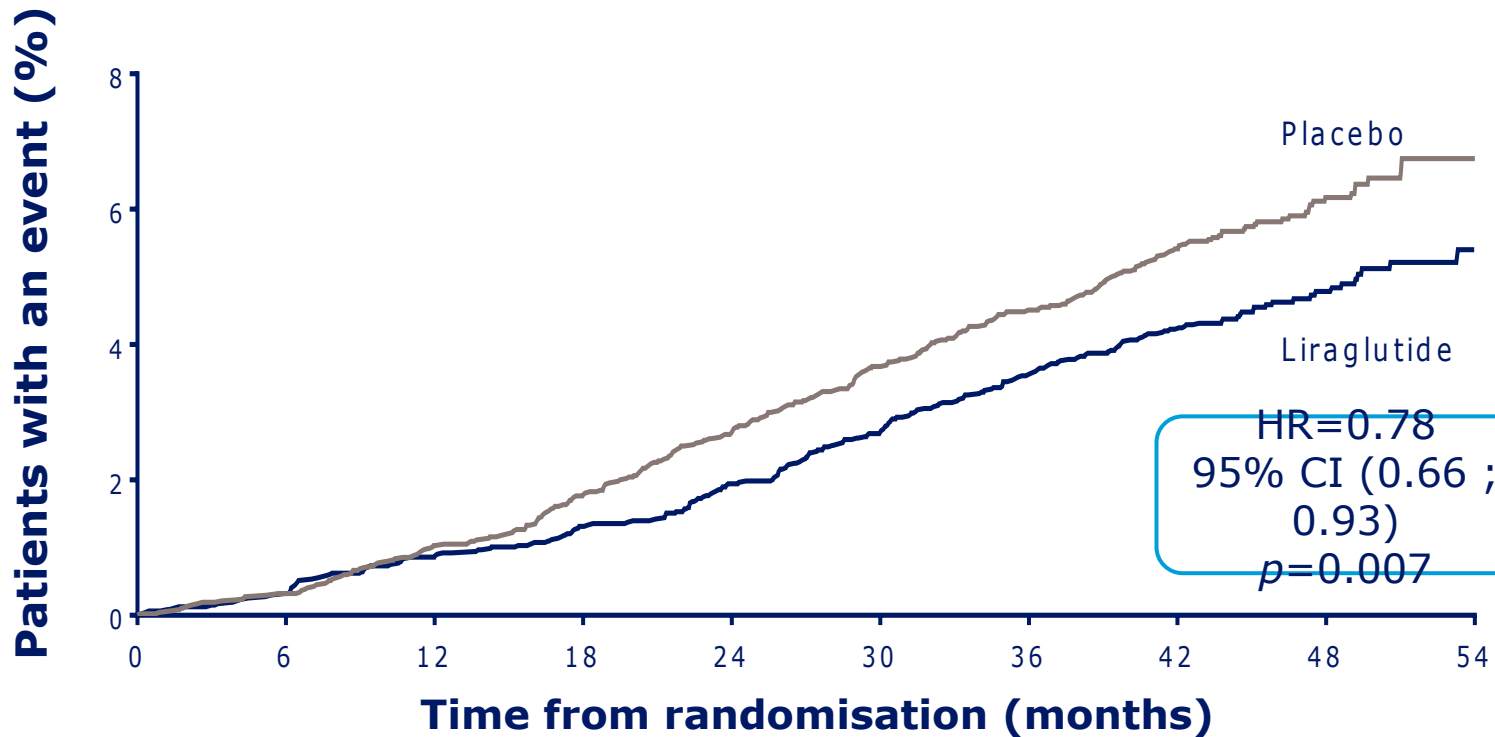
Kaplan-Meier estimates in patients treated with ≥ 1 dose of study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses. Post-hoc analyses.

CV death



LIRAGLUTIDE 1.8 mg

CV death



Patients at risk

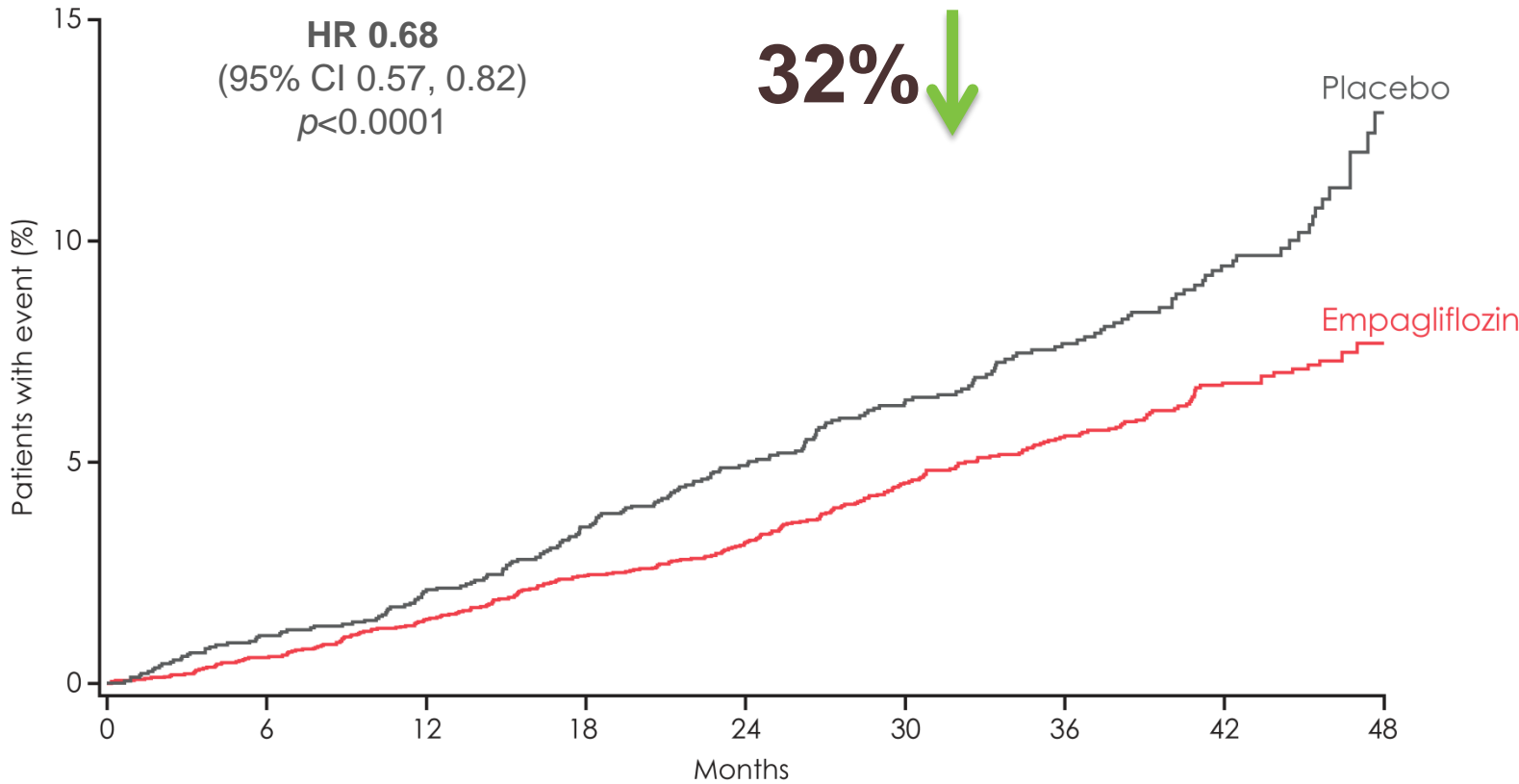
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	466	464	459	455	450	444	438	432	172	484
Placebo	467	464	460	454	447	440	433	426	170	465
	8	1	9	8	5	5	2	2	3	
	2	8	1	6	9	7	8	7	9	

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the HRs with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322

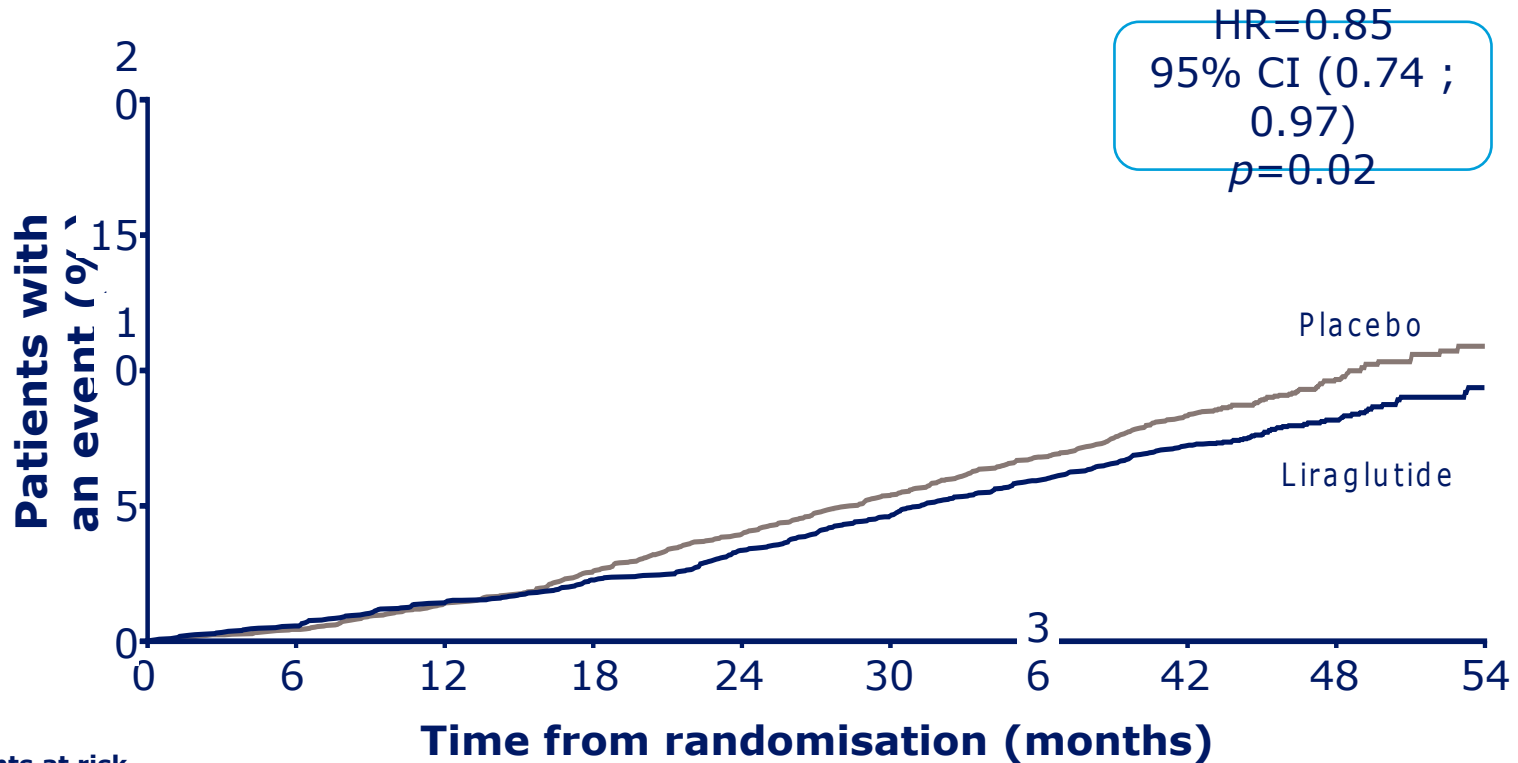
All-cause mortality



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

LIRAGLUTIDE 1.8 mg

All-cause death



Patients at risk

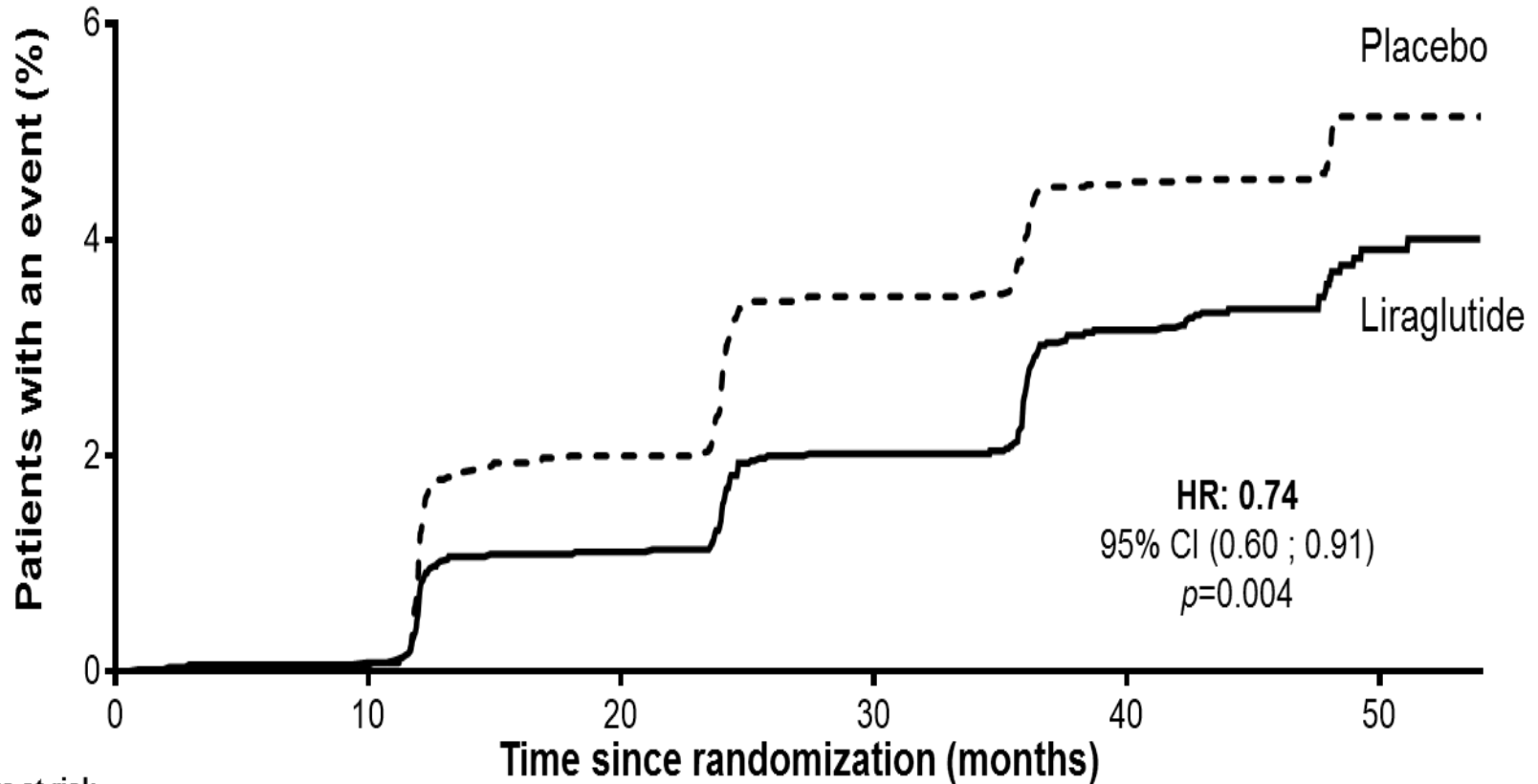
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	466	464	459	455	450	444	438	432	172	484
Placebo	467	464	460	454	447	440	433	426	170	465
	8	1	9	8	5	5	2	2	3	
	2	8	1	6	9	7	8	8	9	

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the HRs with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322

Time to new onset of persistent macroalbuminuria



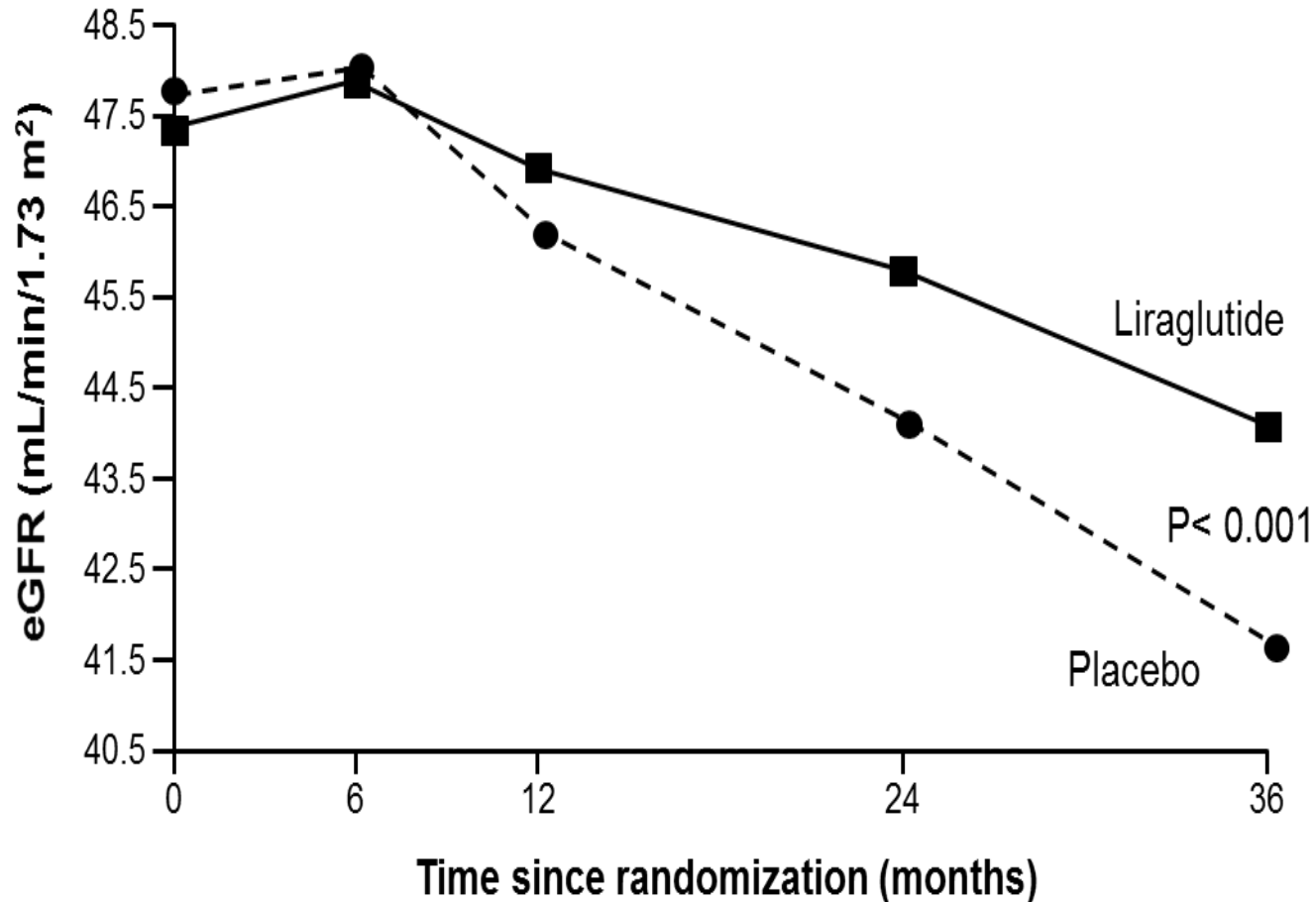
Patients at risk

Liraglutide	4668	4606	4499	4353	4199	1006
Placebo	4672	4615	4433	4252	4094	964

Full analysis set. EAC-confirmed index events from randomization to follow-up. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the HRs with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. Macroalbuminuria defined as urine albumin >300 mg/g creatinine. CI: confidence interval; EAC: event adjudication committee; HR: hazard ratio. Presented at ASN Kidney week, 19 November 2016, Chicago, USA.

Change in eGFR (MDRD)

Subgroup eGFR 30–59 ml/min/1.73 m²



תובנות חדשות- טיפול בתרופות לסוכרת-
גרדיאנס וויקטוזה בחולי סוכרת עם ASCVD

- 1. אמפגליפלוזין (jardiance) 10 מג, 25 מג, ויקטוזה (liraglutide) 1.8 מג

- מפחיתות תמותה ותחלואה ממחלות לב וכלי דם, בחולים עם מחלות ידועות בלב וכלי דם.

הגרדיאנס מפחיתה אשפוזים בגלל CHF, ומפחיתה ESRD.

- 2. גרדיאנס וויקטוזה- מפחיתות פרוטאינוריה.

התוויות: גרדיאנס $GFR < 45$
ויקטוזה $GFR < 30$

סיכום- המשך

- Jardiane 10 מ"ג, 25 מ"ג
- Victoza 1.8 מג
- שיפור בתוצאים של תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם, והפחתה בתוצאים כלייתיים (לעומת תרופות אחרות לאיזון הסוכר)
- בחולי סוכרת עם ASCVD ידועה.
- ללא היפוגליקמיה
- ללא עליה במשקל

Number needed to treat to prevent one...

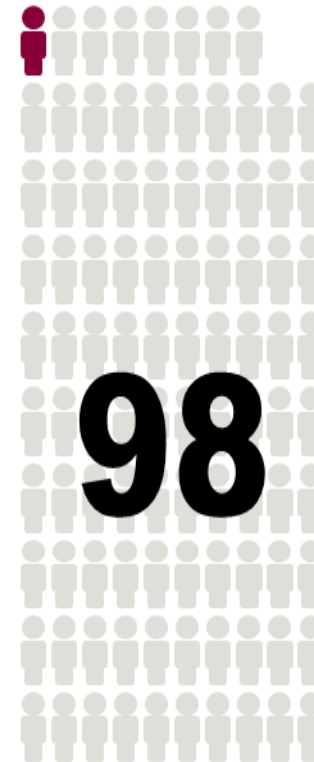
MACE



CV death



All-cause death



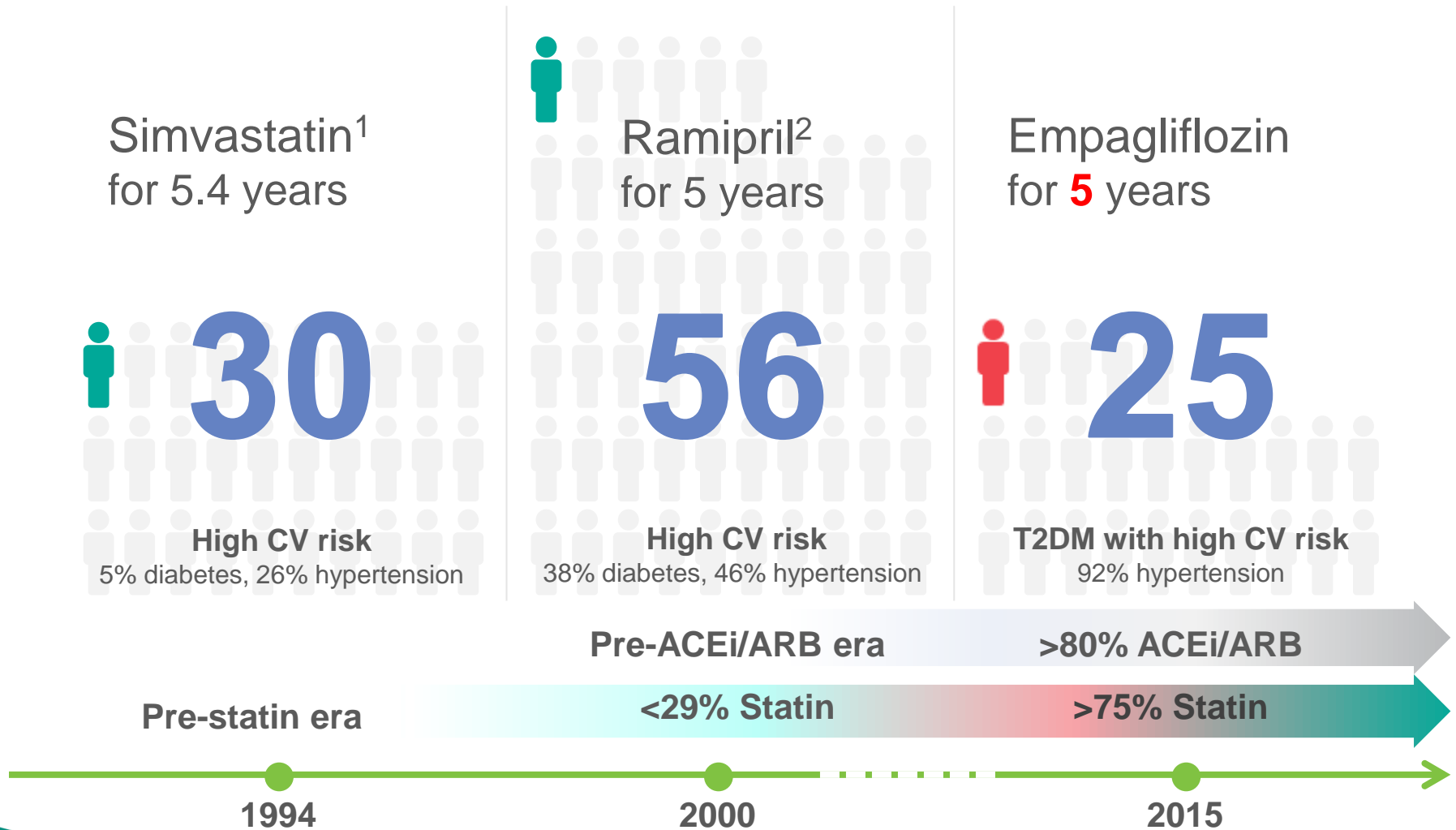
for **3** years

LEADER[®]

Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of cardiovascular outcome Results

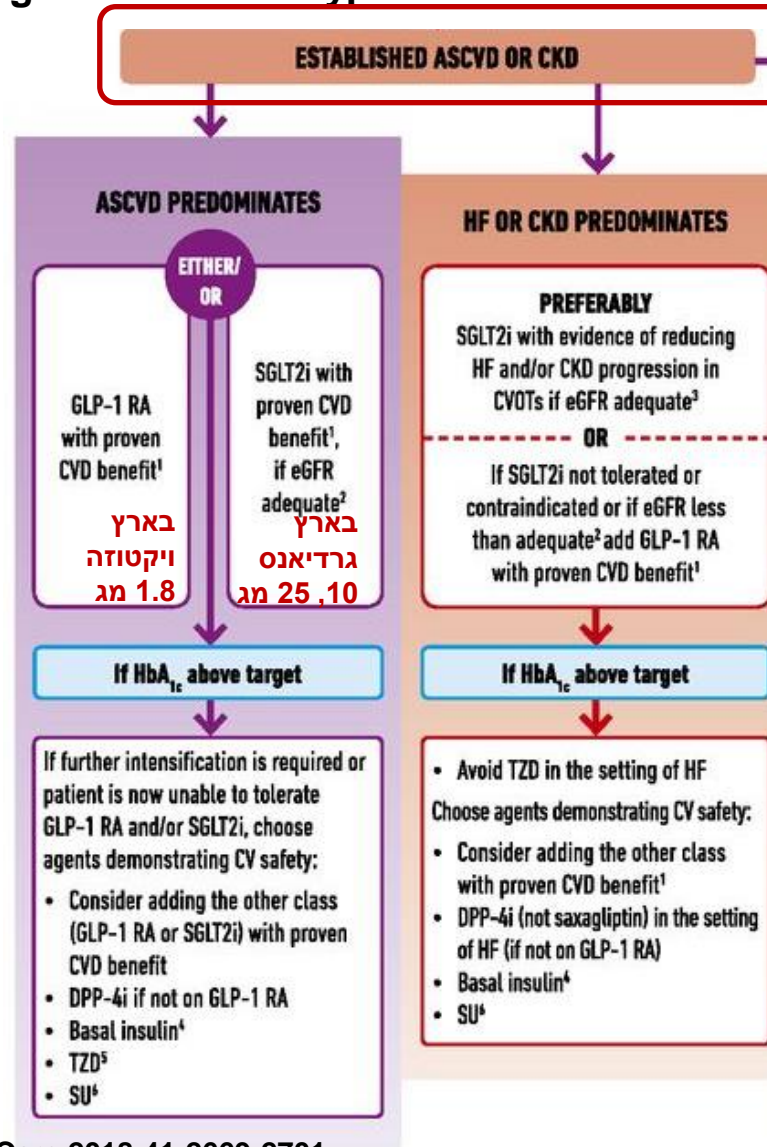
CV: cardiovascular; MACE: major adverse cardiovascular event.

Number needed to treat to prevent one patient death across major trials in patients with high CV risk



1. 4S investigators. *Lancet* 1994; 344: 1383-89. <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>;
2. HOPE investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53, EBM2000;5:47.
<http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>

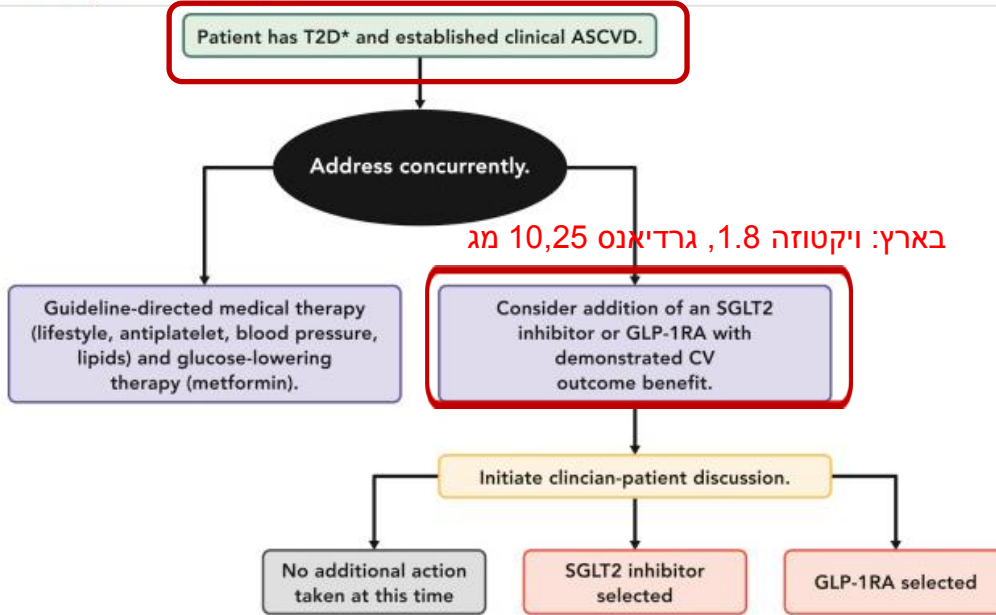
Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach.



Melanie J. Davies et al. Dia Care 2018;41:2669-2701

2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With
Pathway Summary Graphic



*Most trials of SGLT2i and GLP-1RA required baseline A1C $\geq 7\%$ (Example: EXSCCEL Trial required HbA1c $\geq 6.5\%$), and most patients were already on metformin as first-line therapy if tolerated and not contraindicated
 Abbreviations: ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular;
 GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2;
 T2D = type 2 diabetes.

אורח חיים בריא וטיפול ב-Metformin

תזונה מתאימה, פעילות גופנית סדירה, הימנעות מעישון,
שינה מספקת, העצמה, תמיכה והדרכה - Therapeutic Patient Education

1

שקול התחלת אינסולין (אפשר זמני) $HbA1c > 9\%$ **קביעת יעדים אישיים ותעודם** $HbA1c > 7.5\%$ או 1% מעל היעד: שקול התחלת טיפול ב-2 תרופות

2 אחרי 3 ח', אם $HbA1c$ מעל היעד האישי - הוסף אחת מהתרופות הבאות:

BMI ≤ 30

$30 < \text{BMI} < 35$

BMI ≥ 35

מחלת לב איסכמית (אינדיקציה FDA)

SGLT-2 i* or DPP-4 i** or GLP-1 RA*

GLP-1 RA or SGLT-2 i* or DPP-4 i**

GLP-1 RA or SGLT-2 i* or Consider Bariatric surgery

SGLT-2 inhibitors (Jardiance) or GLP-1 RA* (Victoza)

SU/Meglitinide or Basal Insulin or Pioglitazone* or Acarbose

SU/Meglitinide or Basal Insulin or Pioglitazone* or Acarbose

SU/Meglitinide or DPP-4 inhibitors** or Basal Insulin or Pioglitazone* or Acarbose

תרופות נוספות בהתאם לערכי BMI כמתואר בתרשים

שקול יעוץ מומחה סוכרת

יתרונות מעכבי SGLT2 ו GLP-1: ירידה במשקל, ללא היפוגליקמיה

* התכשיר נכלל בסל התרופות בהתוויות מיוחדות ובמקרים אחרים ניתן לרכישה באמצעות המושלם.
** התרופה אינה כלולה בסל התרופות אך ניתנת לרכישה באמצעות המושלם.

3 אחרי 3 ח', אם $HbA1c$ מעל היעד האישי - הוסף או החלף תרופה. בכל שלב יש לבדוק הצמדות לאורח חיים בריא ולטיפול תרופתי.

מטופל ב- Basal Insulin

לא מטופל ב- Basal Insulin

הוספת אינסולין קצר טווח/ החלפה לתערובת אינסולין

התאמת מינון לערכי יעד גלוקוז בצום

הוספת GLP-1 RA

הוספת Basal Insulin והתאמת מינון לערכי יעד גלוקוז בצום

הוספת GLP-1 RA אם לא קיבל

גלוקופז+ אינסולין בזלי + GLP-1 + SGLT2

מתי להתחיל בויקטוזה ומתי בגרדיאנס?

2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With ...

[Top of Article](#) CME ☆

Should I Recommend an SGLT2 Inhibitor or a GLP-1RA for My Patient?

Consider Using an SGLT2 Inhibitor First When Patient and Clinician Priorities Include:	Consider Using a GLP-1RA First When Patient and Clinician Priorities Include:
Reducing MACE and CV death	Reducing MACE and CV death
Preventing heart failure hospitalization	Substantial weight loss
Reducing blood pressure	Once weekly (subcutaneous) dosing
Orally administered therapies	Therapy when eGFR consistently <45 ml/min/1.73 m²
Consider alternative agents if: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Significant CKD * ▪ History of prior amputation, severe peripheral arterial disease, neuropathy, or diabetic foot ulcers (avoid canagliflozin) ▪ History of recurrent genital candidiasis ▪ History of diabetic ketoacidosis ▪ History of osteoporosis (avoid canagliflozin) 	Consider alternative agents if: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistent nausea, even at low doses ▪ History of pancreatitis ▪ History of gastroparesis ▪ History of MEN2 or medullary thyroid cancer ▪ History of proliferative retinopathy (semaglutide)

2018 - GLP1



סל 2018:

הורחברו הקריטריונים במתן GLP1RA

הנחיות סל הבריאות למתן GLP1RA:

התרופה תינתן לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 העונים על כל הקריטריונים:

1. העונים על אחד מאלה: א. BMI מעל 30 ו-HbA1c מעל 7.5 או ב. BMI בין 28-30 ו-HbA1c מעל 9.0
2. לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס
3. אינם סובלים מאי ספיקה כלייתית (קראטינין מעל 1.5) $GFR < 30$
4. לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות, לכל הפחות*.

הרחבת הסל החדשה החל מינואר 2018

מטופלים עם HbA1c בין 7.5 ל-9.0 ו-BMI בין 28-30 ויש להם אחת או יותר מהמחלות הבאות:

1. מחלת לב כלילית
2. מחלה סרברווסקולרית
3. מחלת כליה כרונית

* בחלק מהקופות שימוש קודם בתרופה פומית אחת מאפשר שימוש בטורליסיטי. במידה והמטופל לא עומד בקריטריונים של הסל ניתן לרשום טורליסיטי במסגרת הביטוח המושלם בכל הקופות.

†: AWARD program = Assessment of Weekly Administration in Diabetes

סל הבריאות (2018)

2018 – מעכבי SGLT2

קריטריוני הכללה בסל הבריאות 2018:

חולי סוכרת סוג 2 שאינם מאוזנים (HbA1c בערך 7.0% ומעלה), והסובלים מאחד מהבאים (בעבר או בהווה):

- אוטם בשריר הלב
- CABG
- מחלת לב איסכמית

7% HBA1C

- בן 60. עשר שנים סוכרת. **לאחר MI**
- גנואט 850/50 מג בבקר ובערב.
- אינסולין טרגלודק 26 יח.

• שאלות:

- האם המטופל מאוזן?
- האם יש צורך בשינוי הטיפול?

מחוז צפון

איזה אחוז מחולי הסוכרת

שאובחנו כ- IHD או CVA

מקבלים

VICTOZA או JARDIANCE?

נתוני מחוז צפון דצמבר 2018

% החולים להם נופק Jardiance או Victoza	% מאובחנים IHD/CVA	מספר	
16	31	46,336	מחוז צפון
14	35	25,224	יהודים
17	27	21,112	ערבים

בעיות:

1. תת-אבחון ASCVD במגזר?
2. תת טיפול ביהודים?

Take home message

- 1. איתור של מחלות לב וכלי דם בחולי הסוכרת.
להגביר ערנות במגזר!
- 2. טיפול בחולי סוכרת עם מחלות לב וכלי דם:
 - גרדיאנס- $GFR < 45$
 - ויקטוזה 1.8 מג- $GFR < 30$.
- **מטרה- הפחתה בתחלואה ותמותה**
- **הפחתה בפגיעה הכלייתית**

תודה על ההקשבה

