

Badanie DECLARE

kryteria włączenia, omówienie projektu i punkty końcowe

Aleksandra Szymborska-Kajane

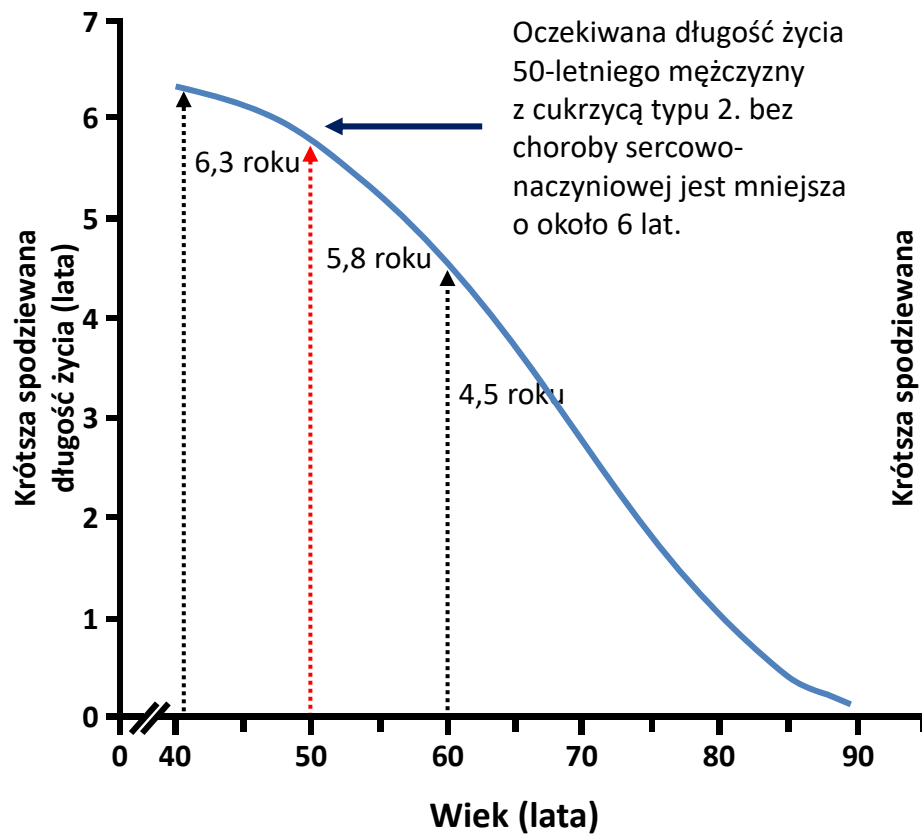
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych

SUM w Zabrze

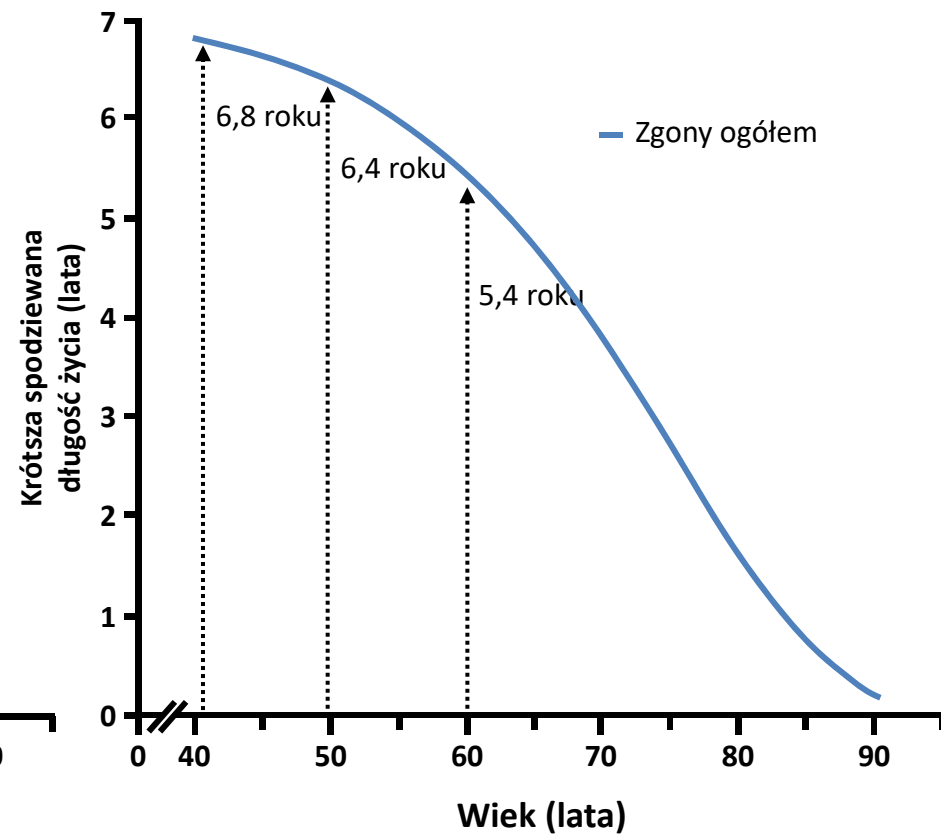
Wykład powstał dzięki współpracy z firmą ASTRA ZENECA

Obecność cukrzycy typu 2 wiąże się z przedwczesną umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych

Szacowane krótsze przeżycie (mężczyźni)



Szacowane krótsze przeżycie (kobiety)



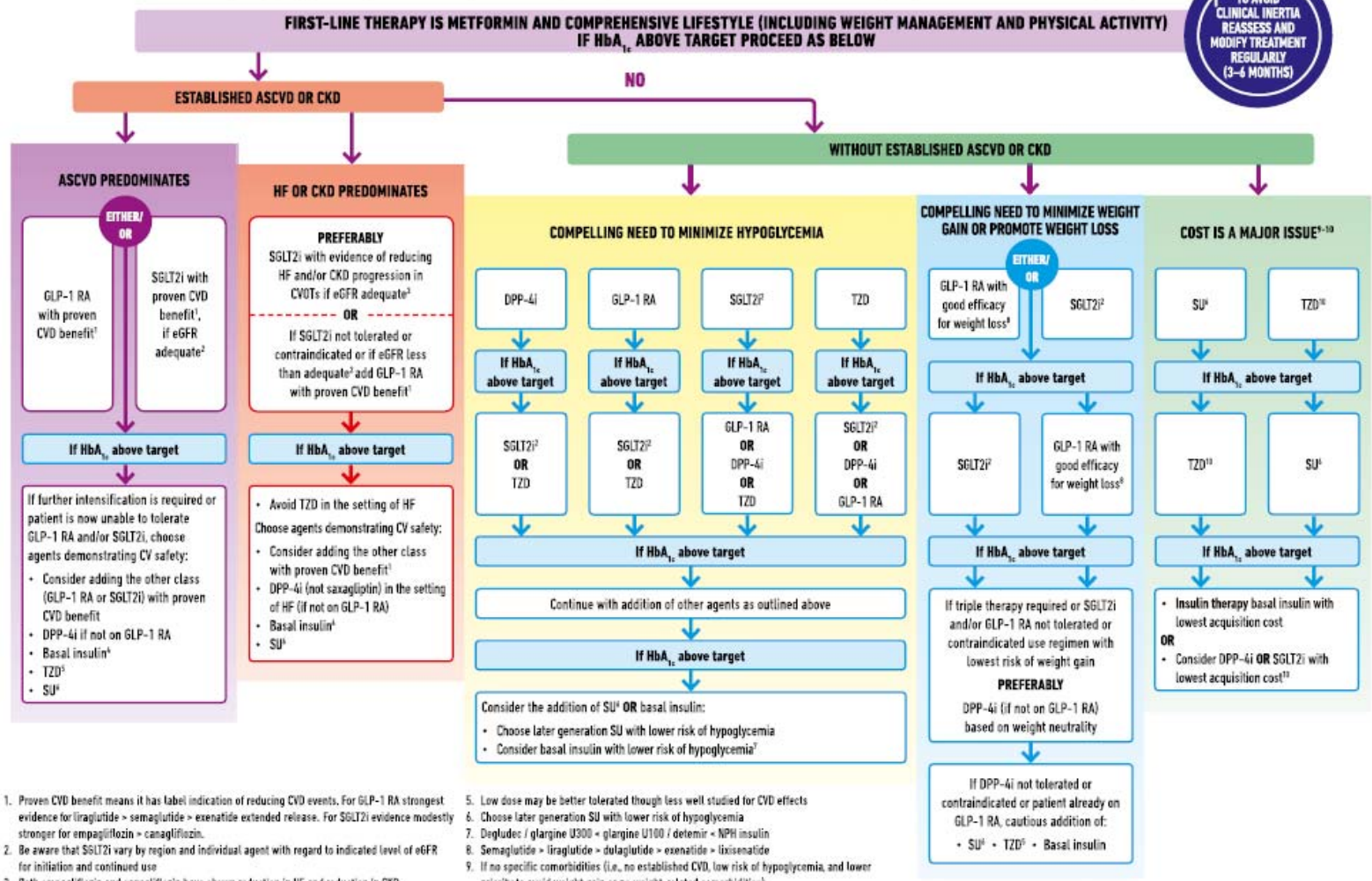
Cechy idealnego leku na cukrzycę

- Skuteczność
- Niskie ryzyko hipoglikemii
- Korzystny wpływ na masę ciała
- Niewielka ilość objawów ubocznych
- Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia i progresji późnych powikłań
- Zmniejszenie śmiertelności
- ...?

Zalecena ADA/EASD 2018

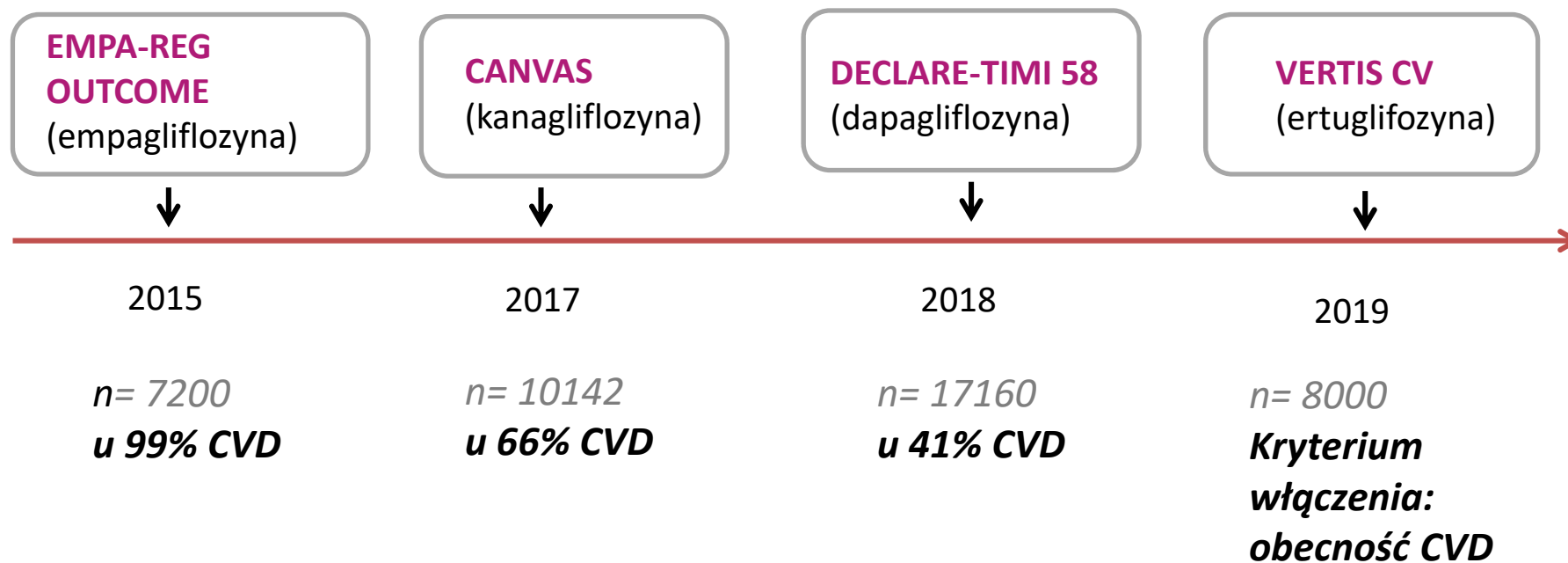
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

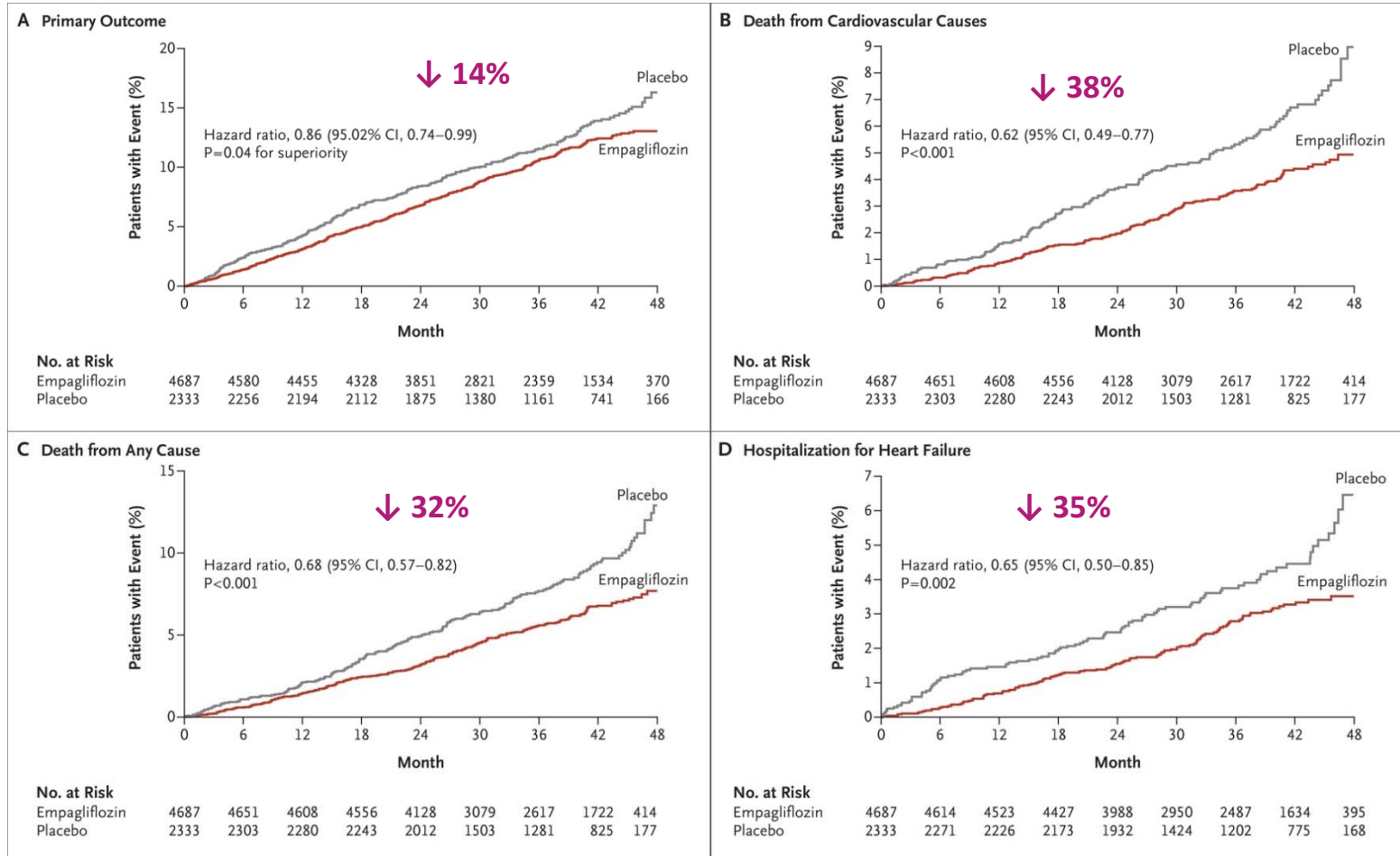


- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Inhibitory SGLT-2 a bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

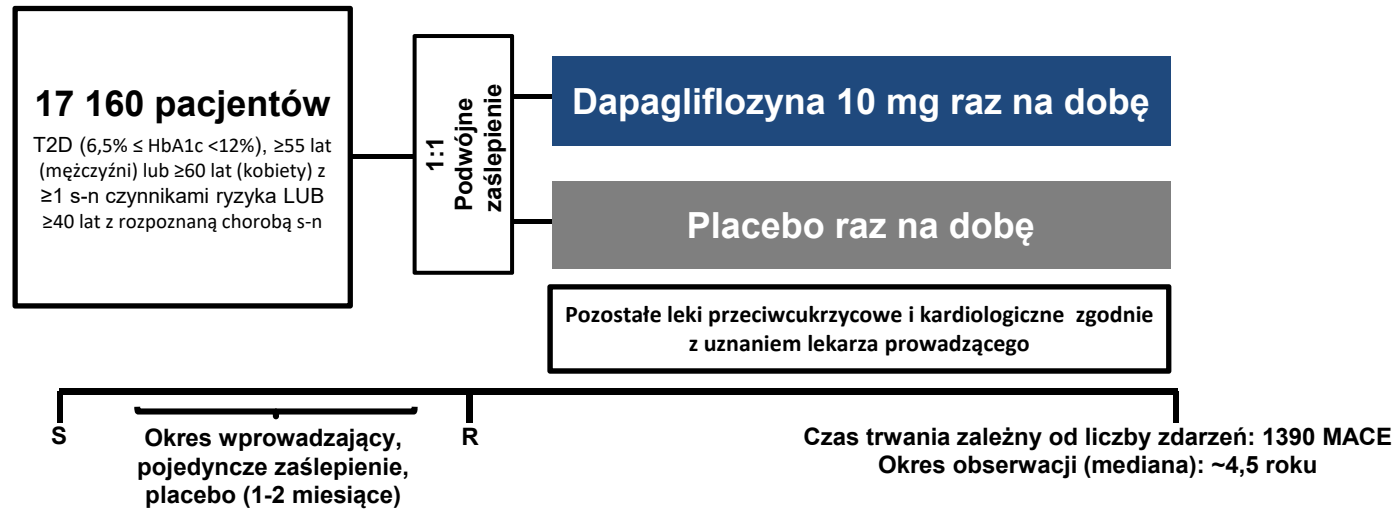


EMPA-REG OUTCOME



DECLARE-TIMI 58

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy



Pierwszorzędowy punkt końcowy (bezpieczeństwo)	Drugorzędowe punkty końcowe	Zaślepiena, niezależna ocena zdarzeń	Komitet monitorujący bezpieczeństwo
<ul style="list-style-type: none">Złożony: zgon s-n, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem (MACE)	<ul style="list-style-type: none">Złożony punkt nerkowy (trwała redukcja eGFR o $\geq 40\%$ do wartości eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i/lub rozwój krańcowego stadium przewlekłej choroby nerek i/lub zgon z przyczyn s-n lub nerkowychZgony z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none">Zdarzenia s-nNowotwory złośliweZdarzenia dotyczące wątrobyPrzypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej	<ul style="list-style-type: none">Okresowy przegląd danych bezpieczeństwaDwie wstępnie zaplanowane analizy dotyczące skutecznościOcena ryzyka dotyczącego raka pęcherza moczowego co każde 8 przypadków
<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe (skuteczność)</p> <ul style="list-style-type: none">MACEZłożony: zgon s-n, hospitalizacja z powodu niewydolności serca			

DECLARE-TIMI 58

kryteria włączenia i wykluczenia do udziału w badaniu

Kryteria włączenia:

- Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat
- Cukrzyca typu 2, HbA1c $\geq 6,5\%$ i $< 12\%$
- Obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym

Kryteria wykluczenia:

1. GFR < 60 ml/min/1,73m² wg wzoru Cockcroft-a-Gault-a
2. Krwimocz o niewyjaśnionej przyczynie
3. Rak pęcherza moczowego w wywiadzie
4. Jakikolwiek nowotwór złośliwy (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak) w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania
5. Nawracające zakażenia układu moczowego
6. Incydent sercowo-naczyniowy lub mózgowy w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania
7. Stosowanie inhibitora SGLT-2, pioglitazonu lub roziglitazonu

DECLARE-TIMI 58

kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego

CZYNNIKI RYZYKA

Wiek ≥ 55 lat (mężczyźni), ≥ 60 lat (kobiety)

i ≥ 1 dodatkowy czynnik ryzyka:

- **Dyslipidemia** (≥ 1 z następujących)
 - LDL-C > 130 mg/dl ($> 3,36$ mmol/l)
 - Leczenie hipolipemizujące
- **Nadciśnienie tętnicze**
- **Palenie tytoniu**
 - ≥ 5 papierosów/dobę przez ≥ 1 rok

CHOROBA SERCOWO-NACZYNIOWA

Wiek ≥ 40 lat i ≥ 1 z rozpoznań:

- **Choroba wieńcowa**
 - Zawał serca lub PCI, lub CABG
 - $\geq 50\%$ zwężenie w ≥ 2 tętnicach wieńcowych
- **Choroba naczyń mózgowych**
 - Udar niedokrwienny
 - Stentowanie tętnicy szyjnej lub endarterektomia
- **Choroba naczyń obwodowych**
 - Stan po leczeniu rewaskularyzacyjnym
 - Stan po amputacji
 - Chromanie przestankowe lub ABI $< 0,90$ od co najmniej roku przed włączeniem do badania

DECLARE-TIMI 58

charakterystyka wyjściowa pacjentów

	Ogółem (n=17 160)*	Rozpoznana choroba s-n (n=6 971)	Czynniki ryzyka s-n (n=10 189)
Płeć, mężczyźni (%)	10 738 (62,6)	5 023 (72,1)	5 715 (56,1)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,8 (6,8)	62,5 (8,1)	64,7 (5,6)
BMI, kg/m², średnia (SD)	32,1 (6,0)	32,1 (6,0)	32,0 (6,0)
HbA1c, %, średnia (SD)	8,29 (1,2)	8,33 (1,2)	8,26 (1,2)
Czynniki ryzyka s-n (%)			
LDL-C >130 mg/dl w ostatnim roku	3 174 (18,5)	1 110 (15,9)	2 064 (20,3)
Nadciśnienie tętnicze	15 343 (89,4)	6 116 (87,7)	9 227 (90,6)
Palenie tytoniu	2 488 (14,5)	1 031 (14,8)	1 457 (14,3)
Wywiad dotyczący chorób układu krążenia (%)			
Dławica piersiowa	2 802 (16,3)	2 121 (30,4)	681 (6,7)
Niewydolność serca	1 698 (9,9)	1 133 (16,3)	565 (5,5)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	1 110 (6,5)	599 (8,6)	511 (5,0)
Zawał serca	3 580 (20,9)	3 580 (51,3)	0 (0)
Przezskórna interwencja wieńcowa	3 655 (21,3)	3 655 (52,4)	0 (0)
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	1 678 (9,8)	1 678 (24,1)	0 (0)
Powikłania mikronaczyniowe w wywiadzie (%)			
Retinopatia	2 131 (12,4)	922 (13,2)	1 209 (11,9)
Laseroterapia	587 (3,4)	279 (4,0)	308 (3,0)
Nefropatia	1 393 (8,1)	620 (8,9)	773 (7,6)

DECLARE-TIMI 58

rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa

	n	Odsetek ogółu (n=17 160)	Odsetek w grupie z chorobą s-n (=6 971)
Wywiad dotyczący chorób serca			
Zawał serca	3 580	20,9	51,4
Przeskórna interwencja wieńcowa	3 655	21,3	52,4
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	1 678	9,8	24,1
Stenoza >50% w ≥ 2 tętnicach wieńcowych	2 119	12,3	30,4
Wywiad dotyczący choroby naczyniowej mózgu oraz tętnic szyjnych			
Udar niedokrwienny	1 107	6,5	15,9
Stentowanie w obrębie tętnic szyjnych	120	0,7	1,7
Endarterektomia w obrębie tętnic szyjnych	136	0,8	2,0
Wywiad dotyczący choroby tętnic obwodowych			
Miażdżyca zarostowa tętnic	1 025	6,0	14,7
Stentowanie w obrębie tętnic obwodowych	271	1,6	3,9
Rewaskularyzacja chirurgiczna	215	1,3	3,1
Nieurazowa amputacja w obrębie kończyn dolnych	105	0,6	1,5
Chromanie przestankowe	933	5,4	13,4

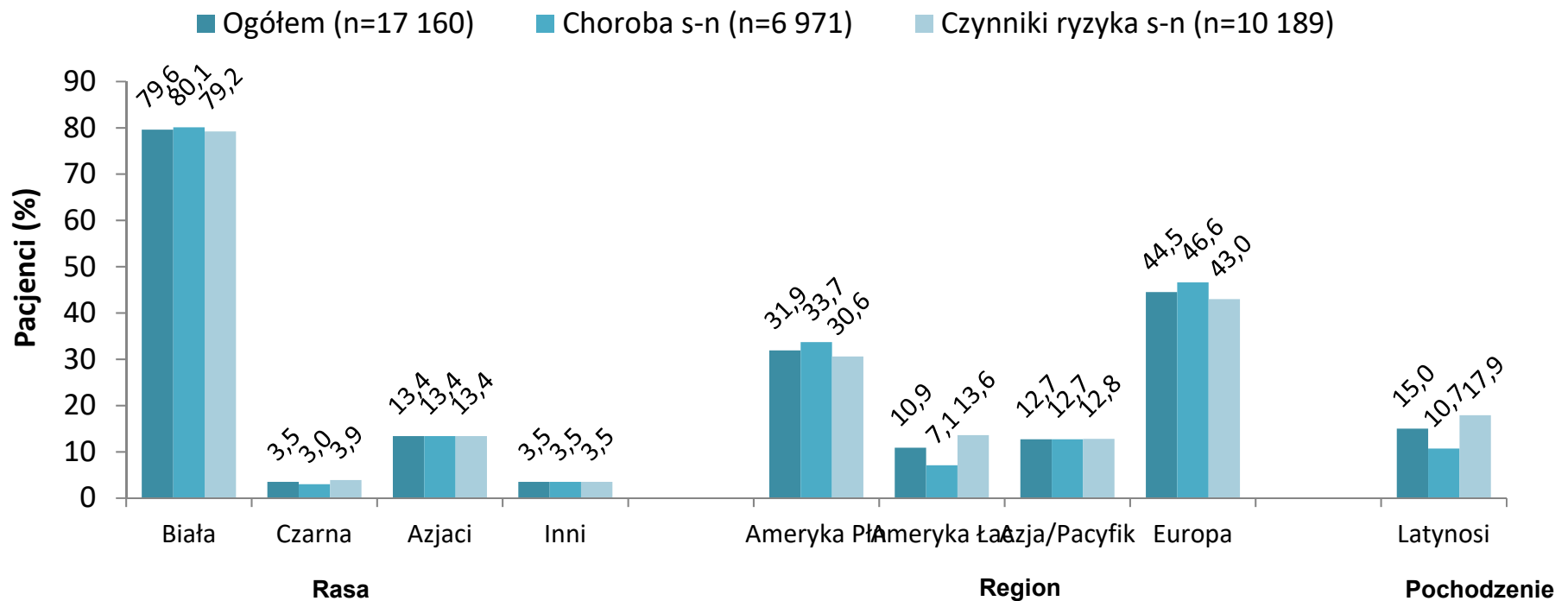
DECLARE-TIMI 58

parametry metaboliczne i nerkowe w chwili włączenia

	Ogółem (n=17 160)	Rozpoznana choroba s-n (n=6 971)	Czynniki ryzyka s-n (n=10 189)
RR skurczowe, mmHg, średnia (SD)	135,0 (15.5)	134,0 (15.9)	135,6 (15,1)
RR rozkurczowe, mmHg, średnia (SD)	78,0 (9.1)	77,4 (9.35)	78,4 (8,9)
AS/min, średnia (SD)	73,0 (10.6)	71,5 (10.6)	74,1 (10,5)
Cholesterol całkowity, mmol/l, średnia (SD)	4,4 (1.2)	4,2 (1.2)	4,5 (1,1)
LDL-C, mmol/l, średnia (SD)	2,3 (0.9)	2,1 (0.9)	2,4 (0,9)
HDL-C, mmol/l, średnia (SD)	1,2 (0.3)	1,2 (0.3)	1,3 (0,3)
Triglicerydy, mmol/l, średnia (SD)	2,0 (1,5)	2,1 (1.7)	2,0 (1,4)
GGFR, ml/min/1,73m ² , średnia (SD)	86.1 (21.8)	84,9 (22,3)	87,0 (21,4)
GFR, n (%)			
<60 ml/min/1,73m ²	1 566 (9,1)	762 (10,9)	804 (7,9)
≥60 - <90 ml/min/1,73m ²	8 739 (50,9)	3 584 (51,4)	5 155 (50,6)
≥90 ml/min/1,73m ²	6 855 (39,9)	2 626 (37,7)	4 229 (41,5)
Wskaźnik albumina:kreatynina w moczu,	13,1	15,0	12,1
Wskaźnik albumina:kreatynina w moczu, n (%)			
<30 mg/g	11 652 (67,9)	4 452 (63,9)	7 200 (70,7)
30 - ≤300 mg/g	4 023 (23,4)	1 784 (25,6)	2 239 (22,0)
>300 mg/g	1 169 (6,8)	576 (8,3)	593 (5,8)

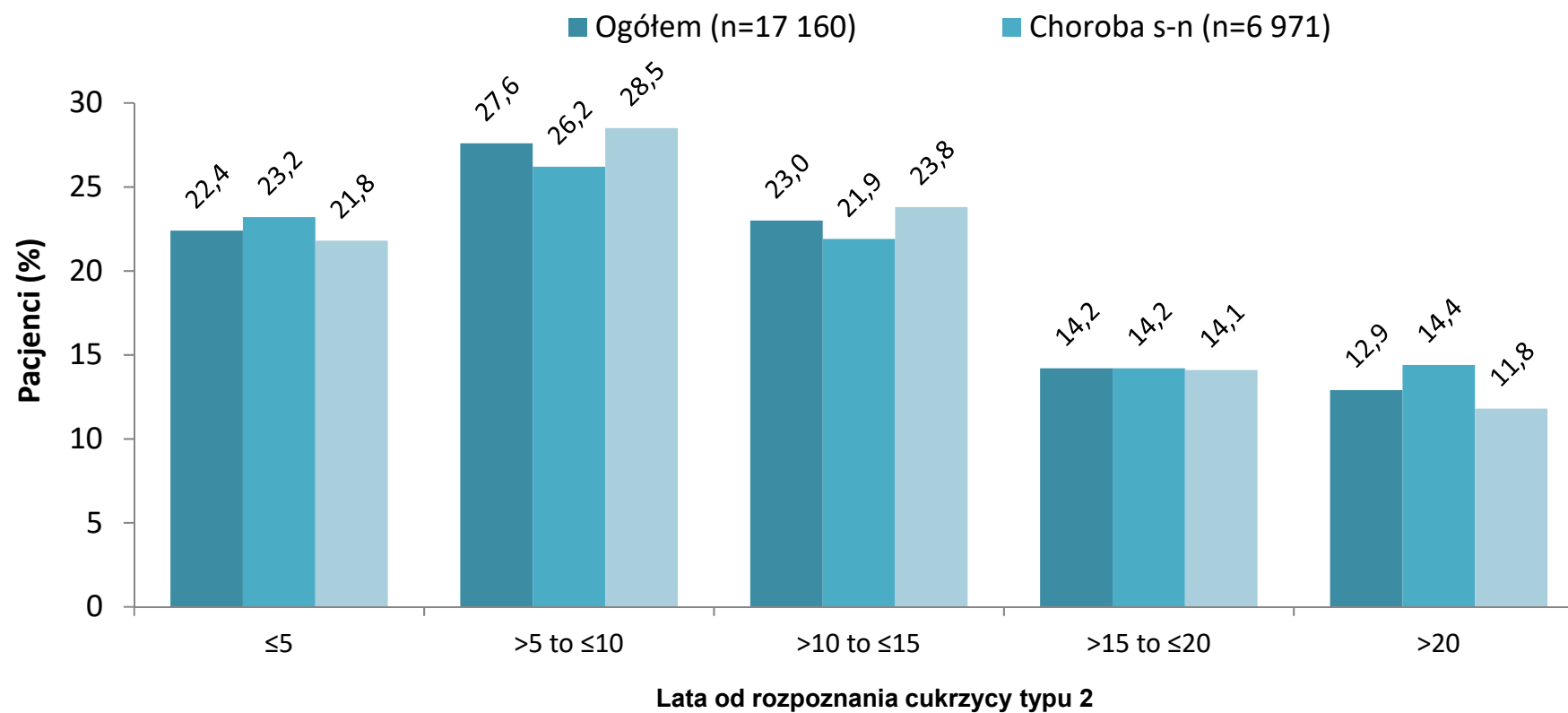
DECLARE-TIMI 58

rasa, region, pochodzenie etniczne



DECLARE-TIMI 58

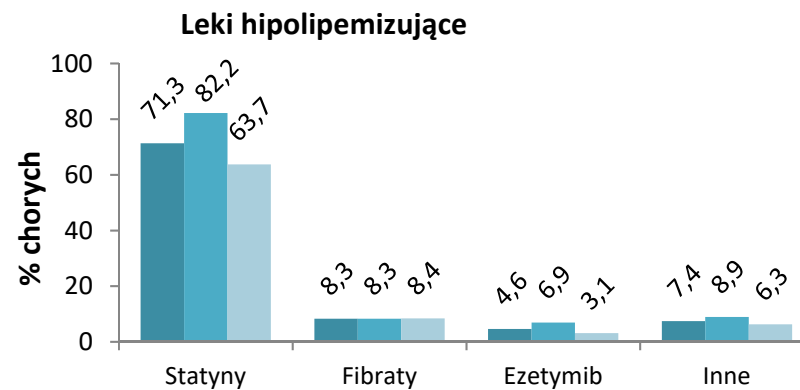
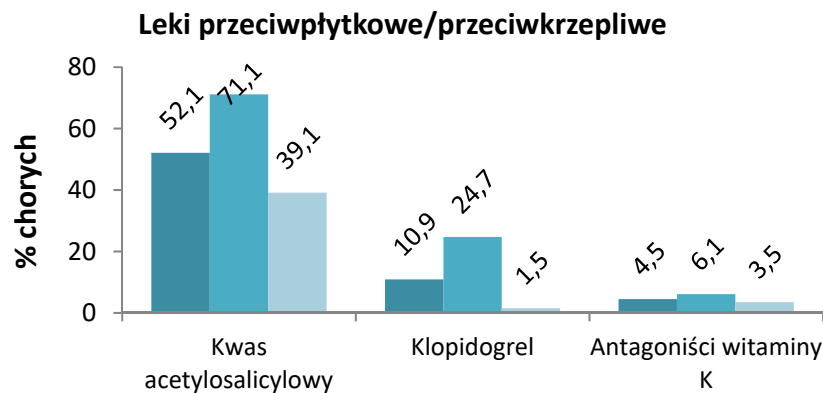
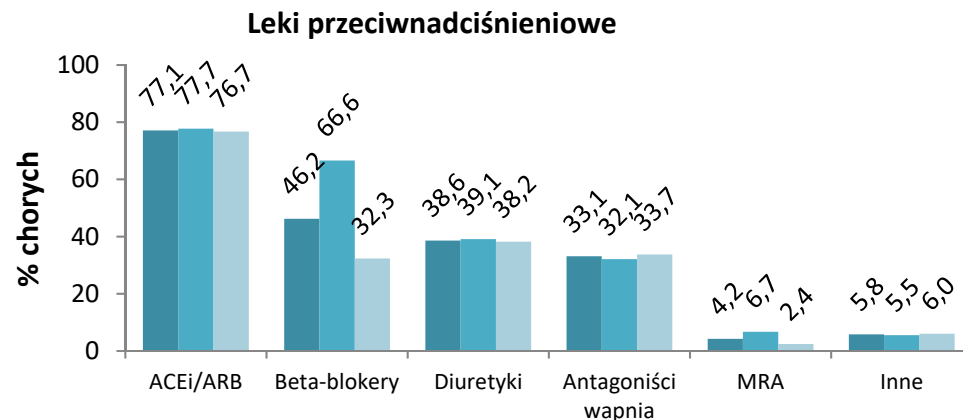
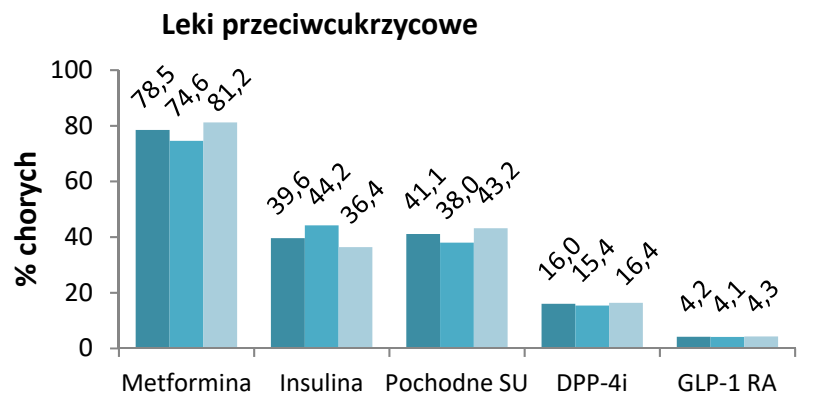
czas trwania cukrzycy



DECLARE-TIMI 58

wyjściowe leczenie kardiologiczne

■ Ogółem (n=17 160)
 ■ Choroba s-n (n=6 971)
 ■ Czynniki ryzyka s-n (n=10 189)



DECLARE-TIMI 58: hierarchiczna analiza statystyczna

Dla całego badania $p = 0,05$, skorygowane do **0,0462** z powodu dwóch analiz pośrednich

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: MACE
Non-inferiority: $p = 0,0462$

Jeśli **non-inferior** (górną granicę 95% CI dla **HR <1,3**)...

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności: MACE
Superiority: $p = 0,0231$

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności: HHF/zgon s-n
Superiority: $p = 0,0231$

Jeśli jeden osiągnie superiority, ocena drugiego z **wartością $p = 0,0462^a$**

Jeśli **oba istotne statystycznie...**

Drugorzędowy punkt: Złożony nerkowy
Superiority: $p = 0,0462$

Jeśli **oba istotne statystycznie...**

Drugorzędowy punkt: Śmiertelność ogólna
Superiority: $p = 0,0462$

^aZgodnie z metodą Holma.

CI – przedział ufności; HHF – hospitalizacje z powodu niewydolności serca; HR – współczynnik ryzyka; s-n – sercowo-naczyniowy.
Wiviott SD et al. *Am Heart J.* 2018;200:83-89.

Porównanie badań z inhibitorem SGLT-2

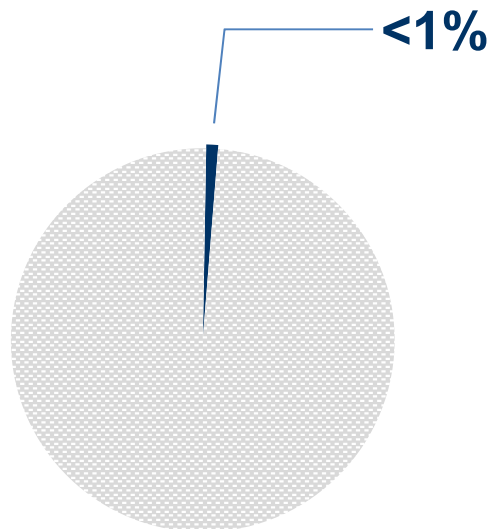
		DECLARE (N=17,160)	CANVAS (N=10,142)	EMPA-REG (N=7020)
Płeć (%)	Mężczyźni	62.6%	64.2%	71.5%
Wiek (lata)	Średnia ± SD	63.8 (6.8)	63.3 (6.8)	63.1 (6.8)
Choroba s-n	n (%)	6,971 (40.6%)	6,656 (65.6%)	7,020 (99%)
Czynniki ryzyka s-n	n (%)	10,189 (59.4%)	3,486 (34.4%)	<1%
GFR ml/min/1.73 m ²		86.1 (21.8)	76.5 (20.5)	74.1 (21.4)
ACR- %	Normoalbuminuria	67.9%	69.8%	59.4%
	Mikroalbuminuria	23.4%	22.6%	28.7%
	Makroalbuminuria	6.8%	7.6%	11.0%

Badanie DECLARE

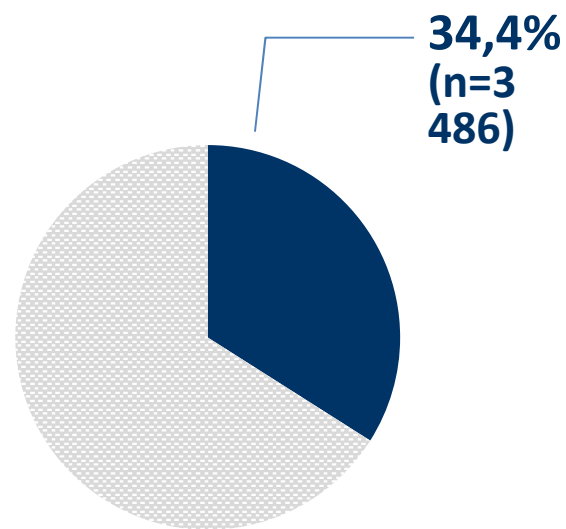
największa liczba chorych z DM2 bez choroby sercowo-naczyniowej

Większość chorych na cukrzycę typu 2 nie ma objawowej choroby sercowo-naczyniowej

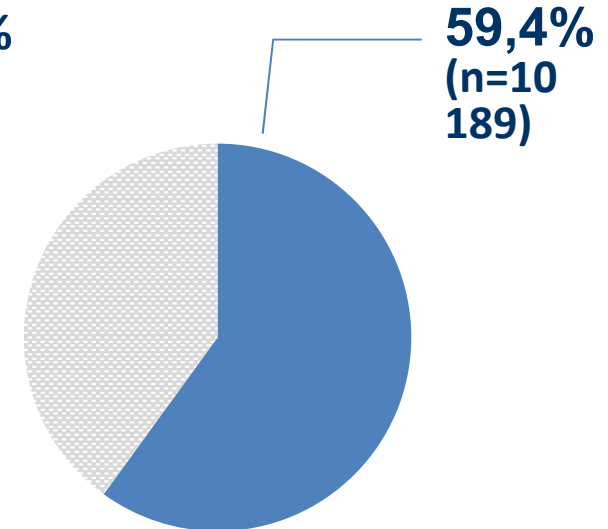
EMPA-REG OUTCOME²
(n=7 020)



CANVAS³
(n=10 142)



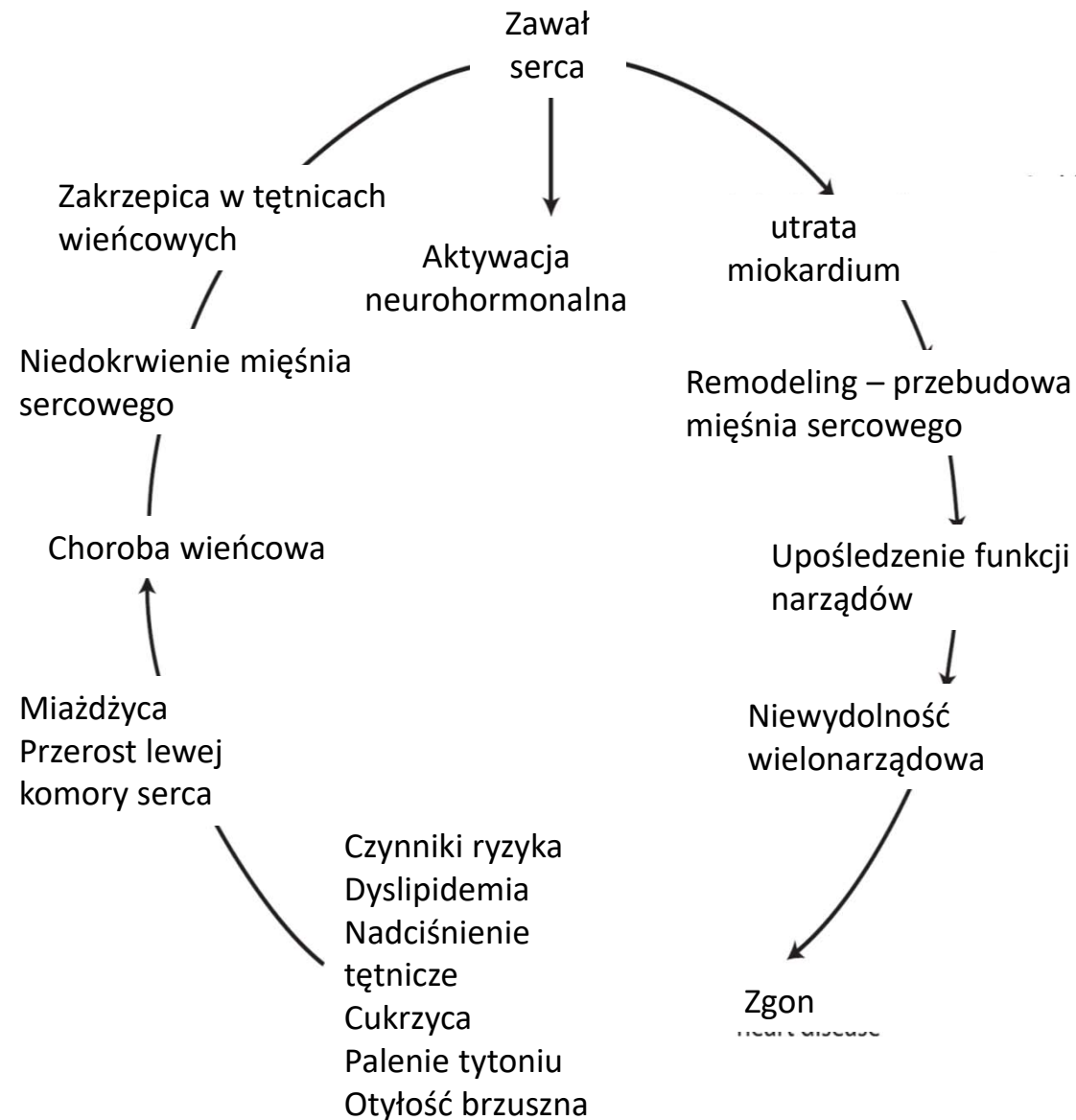
DECLARE⁴
(n=17 160)



SGLT2i – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2.

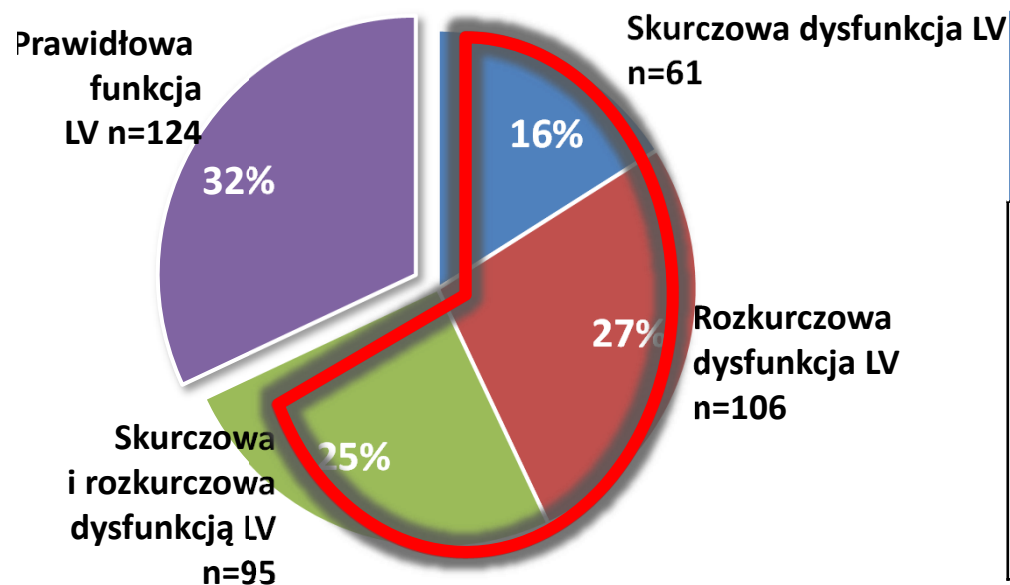
1. Einarson TR i wsp. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83; 2. Zinman B i wsp. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128; 3. Neal B i wsp. *N Engl J Med* 2017;377:644-657; 4. Raz I i wsp. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-1110

Kontinuum ryzyka sercowo-naczyniowego a DECLARE



Dysfunkcja lewej komory jest wczesnym powikłaniem cukrzycy typu 2

U 68% pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdza się obecność dysfunkcji lewej komory 5 lat po rozpoznaniu choroby



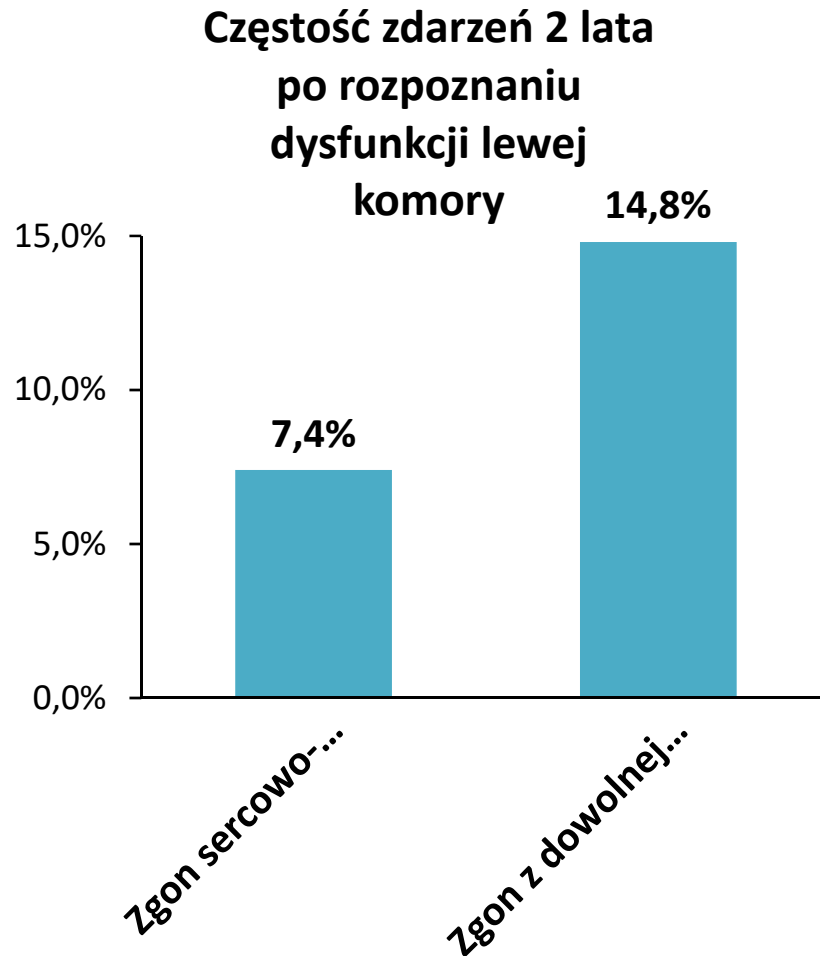
Pacjenci wyjściowo nie mieli objawów niedokrwienia podczas próby wysiłkowej ani w echokardiografii obciążeniowej

Występują dwa różne fenotypy uszkodzenia mięśnia serca związanego z cukrzycą

NS z EF=N (występuje najwcześniej)	NS z ↓EF
<ul style="list-style-type: none">Przerost kardiomiocytówZwłóknienie kardiomiocytówZwiększona sztywność kardiomiocytów	<ul style="list-style-type: none">Apoptoza kardiomiocytówMartwica kardiomiocytówZmniejszona kurczliwość kardiomiocytów

Dane te sugerują, że najwcześniejszym powikłaniem ze strony serca w przebiegu cukrzycy jest dysfunkcja rozkurczowa, a nie powikłania zakrzepowe o podłożu miażdżycowym

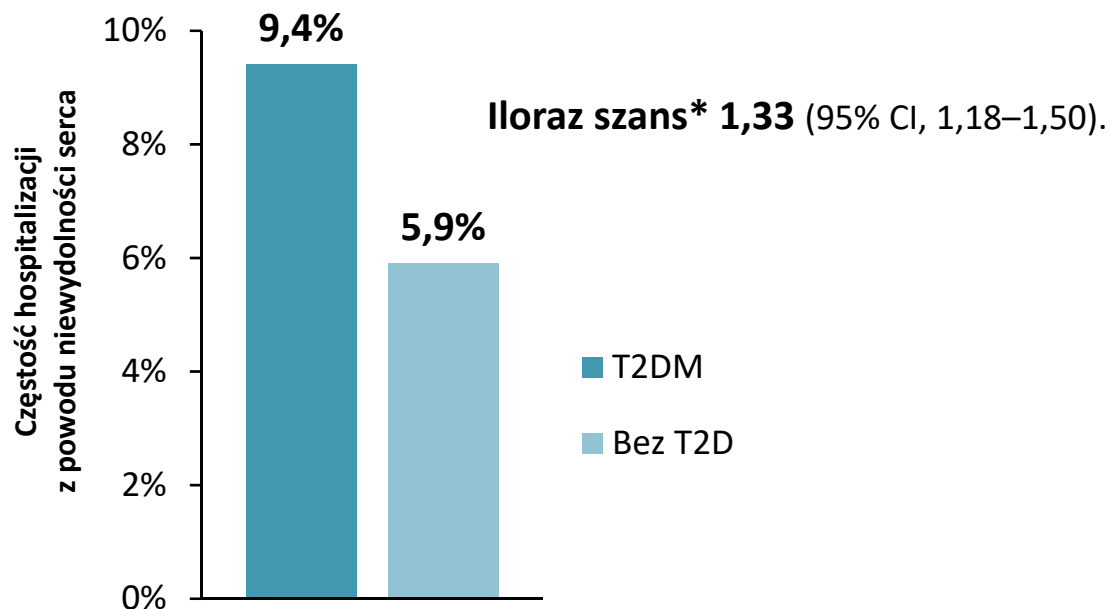
Progresja od bezobjawowej dysfunkcji lewej komory do zdarzeń sercowo-naczyniowych postępuje szybko



- Chorzy na cukrzycę typu 2, którzy nie mieli choroby wieńcowej, u których za pomocą echokardiografii przezklatkowej rozpoznano obecność dysfunkcji lewej komory. Po dwóch latach obserwacji oceniano częstość zdarzeń w grupie.
- Częstość występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji wyniosła 14,8% po 2 latach obserwacji.

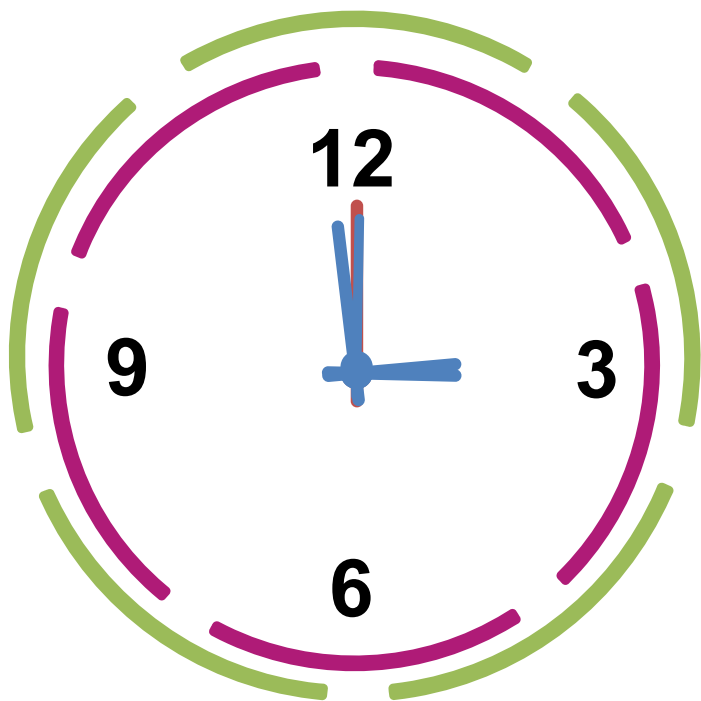
Cukrzyca typu 2 jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca

Czteroletnia obserwacja kohorty z cukrzycą typu 2 i bez niej (n=45 227) z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka



Obecność cukrzycy typu 2 wiązała się z większym o 33% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca

W oczekiwaniu na zjazd AHA...



2012

2013

2014

2015

Listopad 2018

2016

2017