

Điều trị tích cực ở BN ĐTĐ típ 2

Tối ưu hóa lợi ích của SGLT2i & DPP4i

PGS.TS.BS. Lê Đình Thanh



Overview

Tại sao nên điều trị tích cực ở BN ĐTĐ típ 2

Các guidelines nói gì?

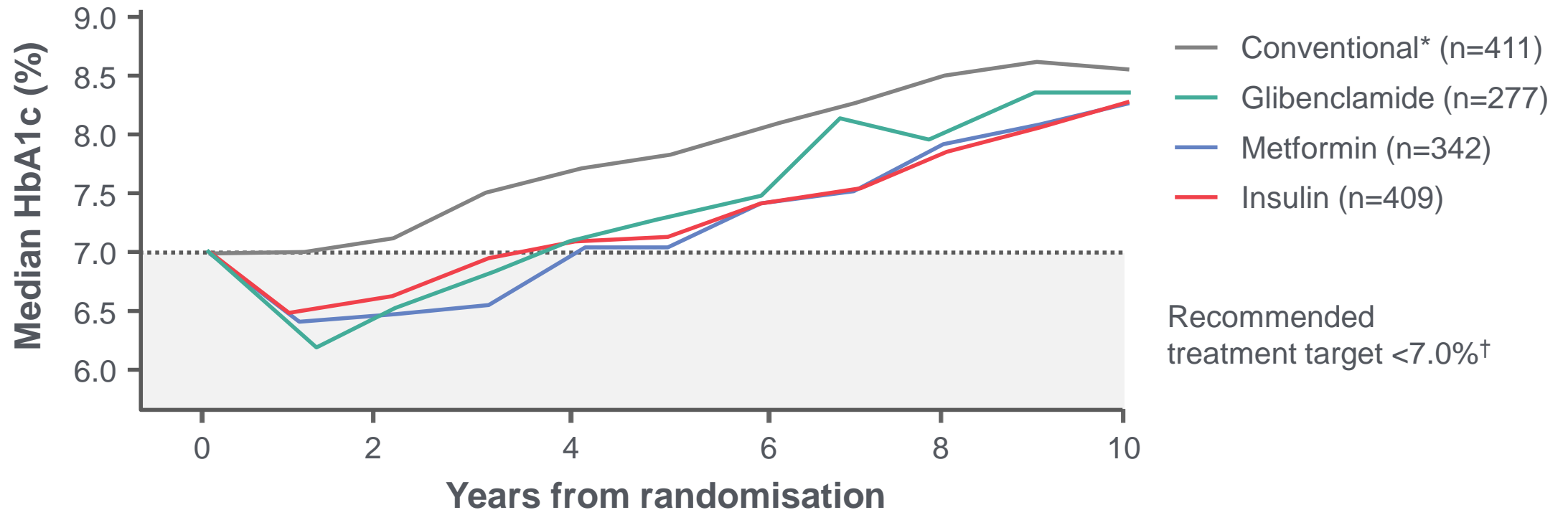
Bằng chứng và lợi ích của SGLT2i và DPP4i

Có nên kết hợp SGLT2i và DPP4i trong điều trị ĐTĐ típ 2?



BN ĐTĐ típ 2 thường không duy trì được mục tiêu đường huyết bằng đơn trị liệu theo thời gian

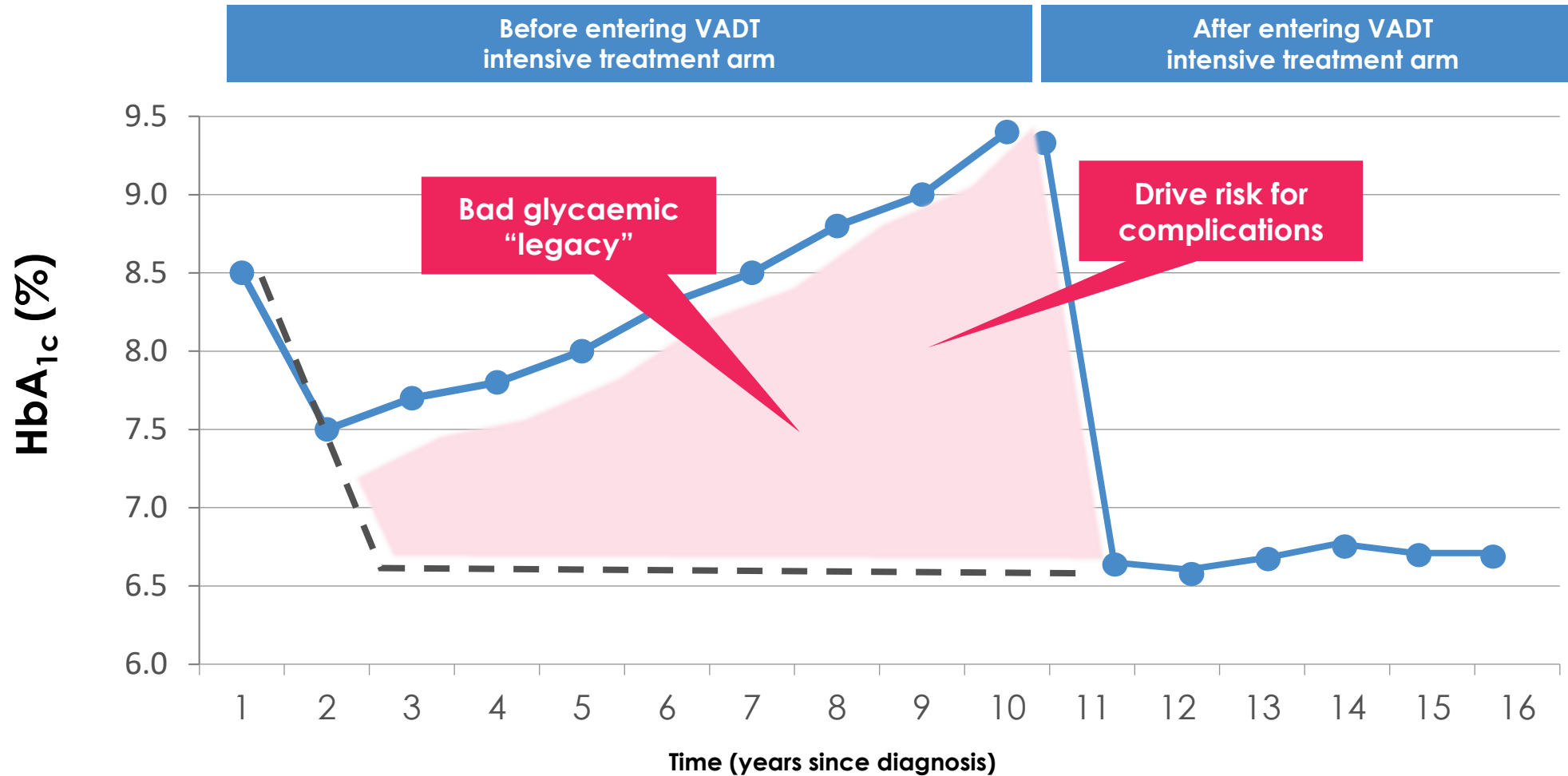
UK Prospective Diabetes Study 34: median HbA1c over time by assigned treatment



Điều trị tích cực là cần thiết đối với BN ĐTĐ típ 2

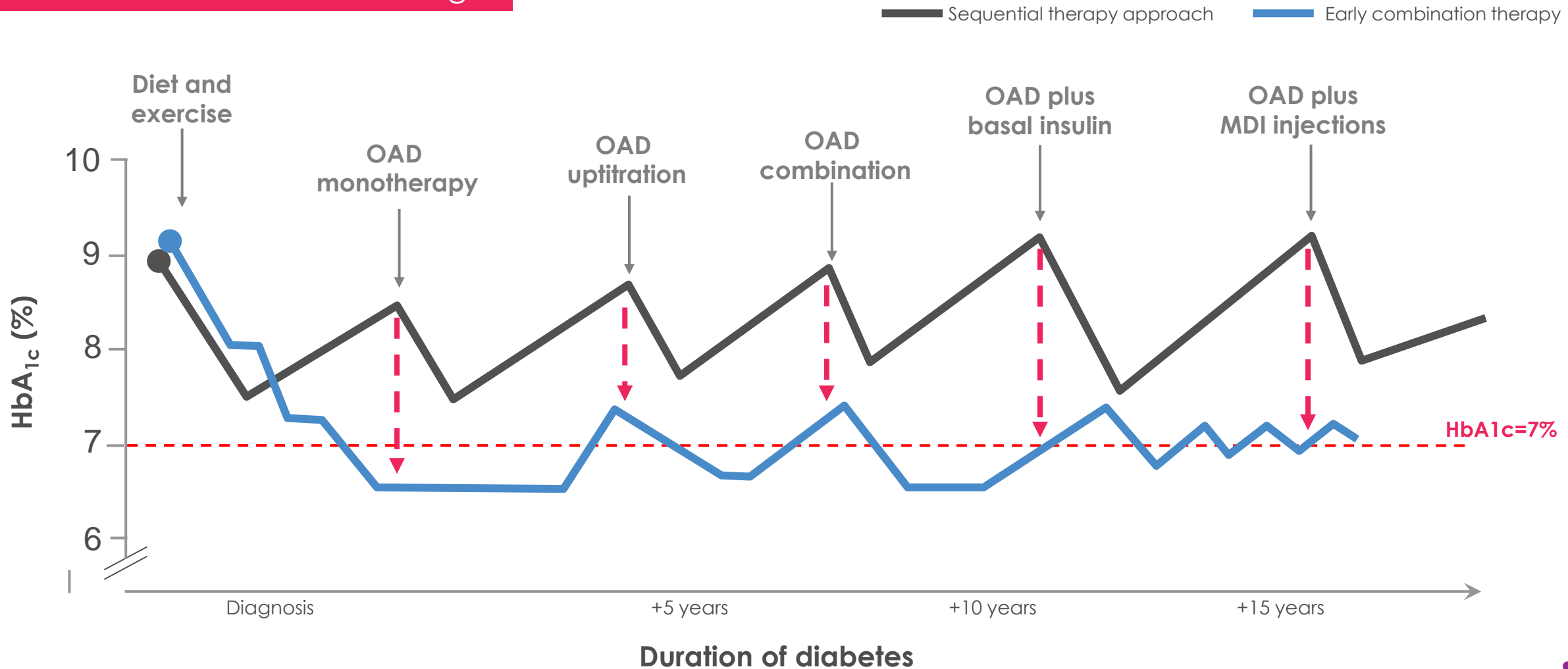
*Change in diet, then treatment with sulphonylureas, insulin and/or metformin if FPG >15 mmol/l; †ADA clinical practice recommendation; target may be personalised
ADA, American Diabetes Association; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated haemoglobin; T2D, type 2 diabetes
UKPDS Group. Lancet 1998;352:854

Can thiệp đường huyết muộn dẫn đến "di chứng đường huyết xấu"



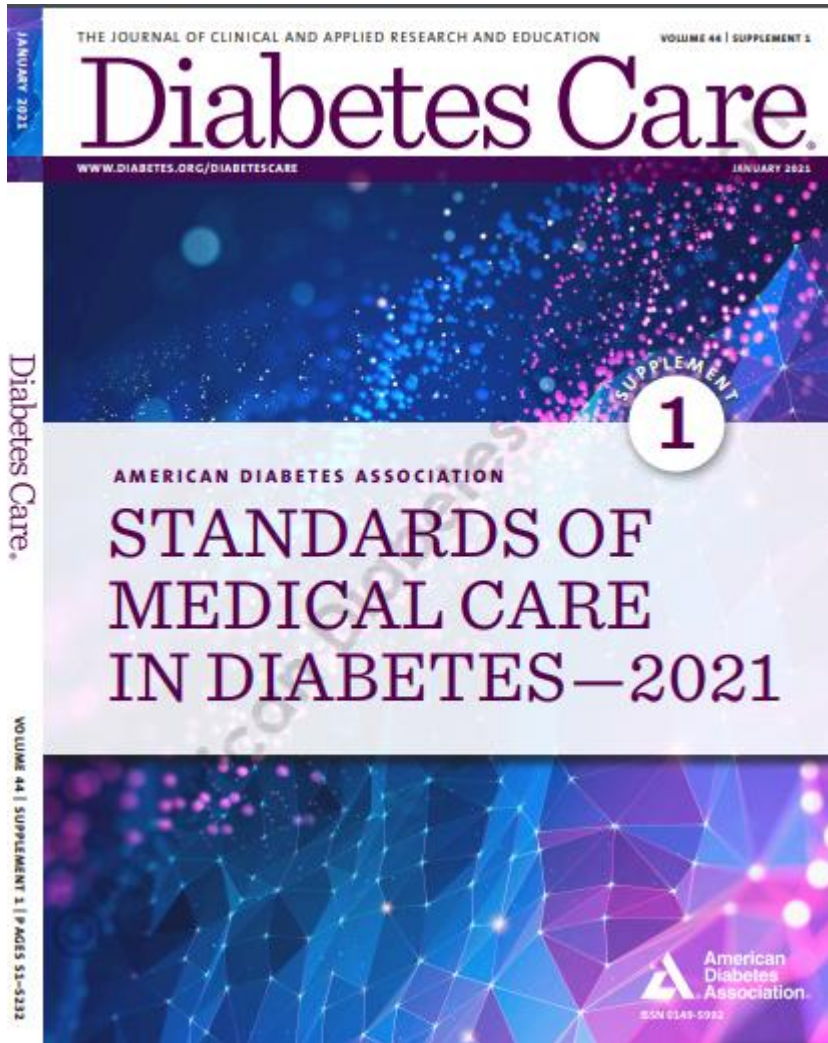
Sử dụng liệu pháp điều trị phối hợp sớm có thể cải thiện việc điều trị theo mục tiêu so với liệu pháp điều trị tuần tự

Treat To Failure vs. Treat To Target



HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; MDI, multiple daily insulin; OAD, oral antidiabetic medication; T2D, type 2 diabetes
Adapted from: Del Prato S et al. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345

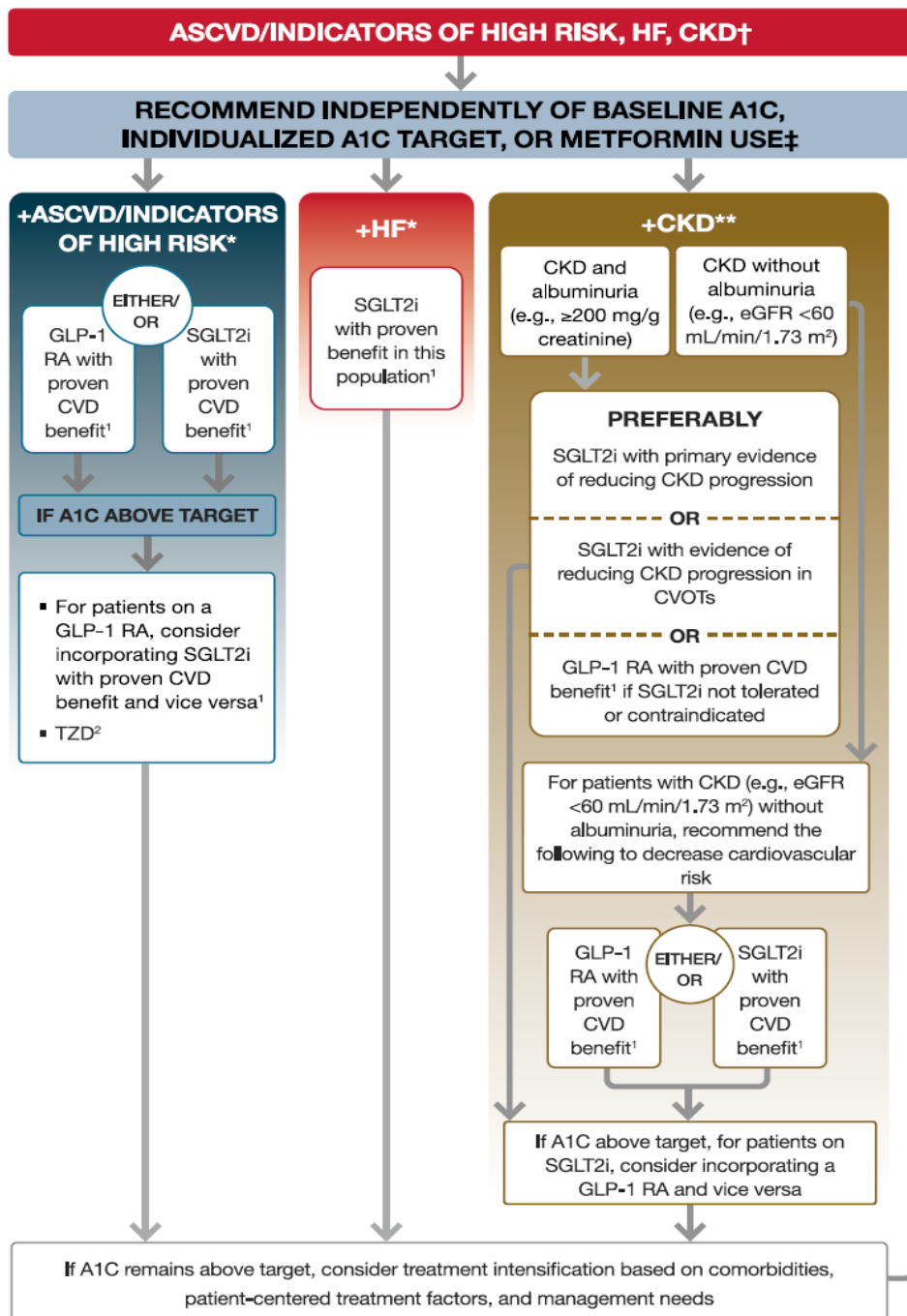
ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2021



Liệu pháp kết hợp từ đầu
nên được cân nhắc ở những bệnh nhân
có mức A1C

1.5 – 2.0%

trên mục tiêu



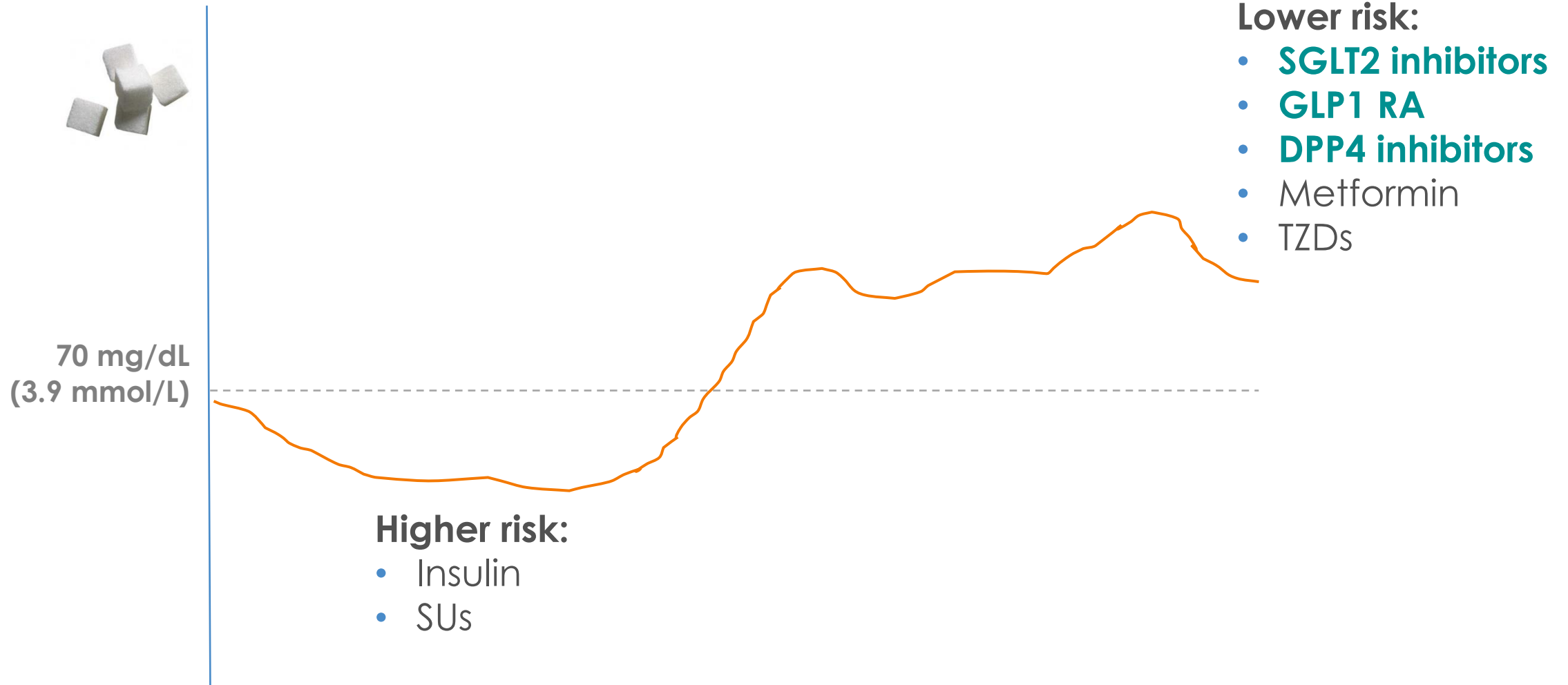
9.4b SGLT2i hoặc GLP1-RA, **có hoặc không có metformin**, dựa trên nhu cầu đường huyết, là liệu pháp ban đầu thích hợp cho BN ĐTĐ có nguy cơ cao hoặc đồng mắc BTMDXV, suy tim và/hoặc bệnh thận mạn

9.6 Khuyến nghị **điều trị phối hợp sớm** ngay từ đầu để sớm đạt mục tiêu và kéo dài thời gian điều trị đến khi thất bại

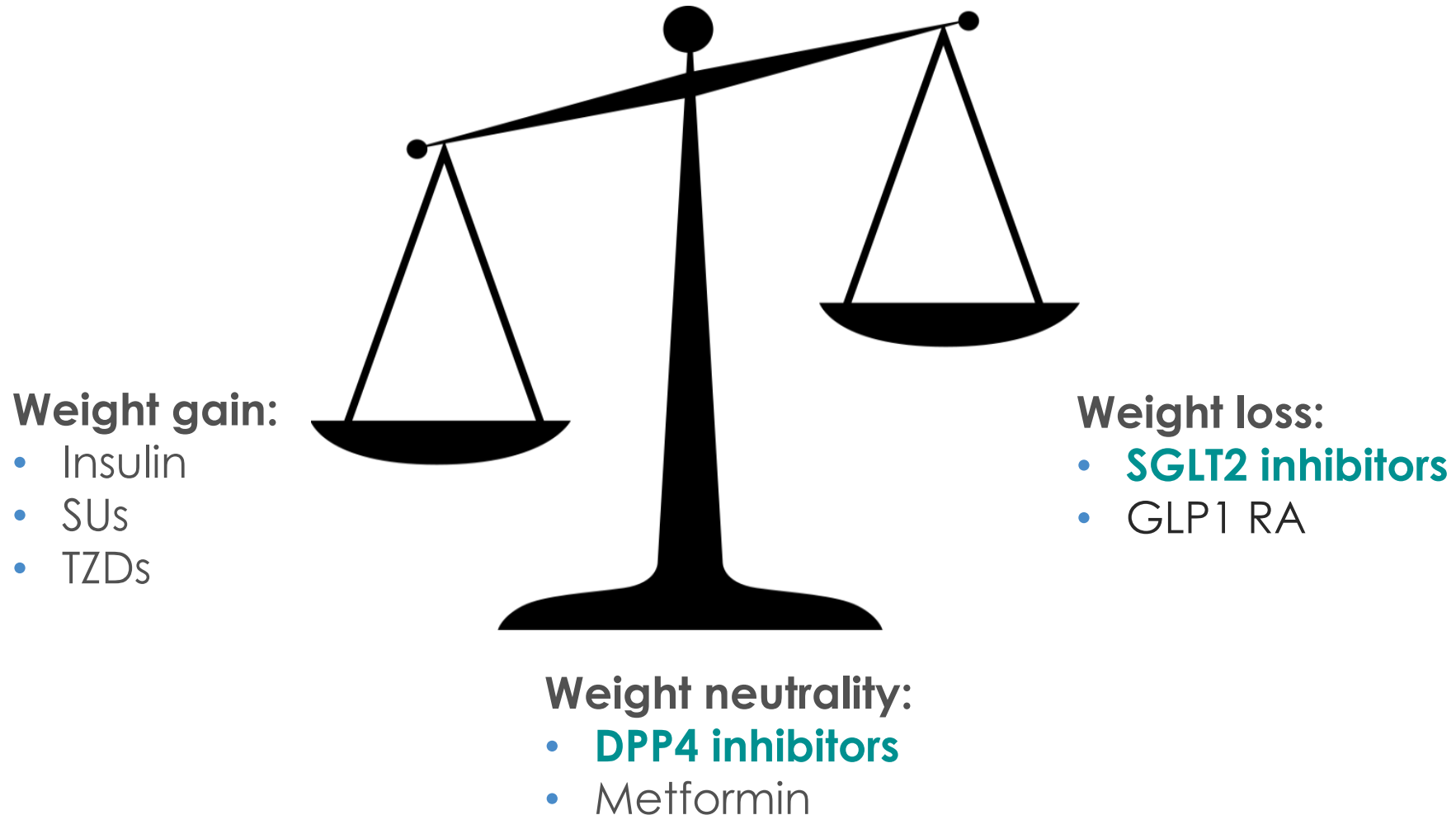
10.42c Ở những BN ĐTĐ có hoặc có nguy cơ cao mắc BTMDXV, suy tim và/hoặc bệnh thận mạn, có thể cân nhắc **kết hợp SGLT2i + GLP1-RA** để tăng hiệu quả giảm nguy cơ



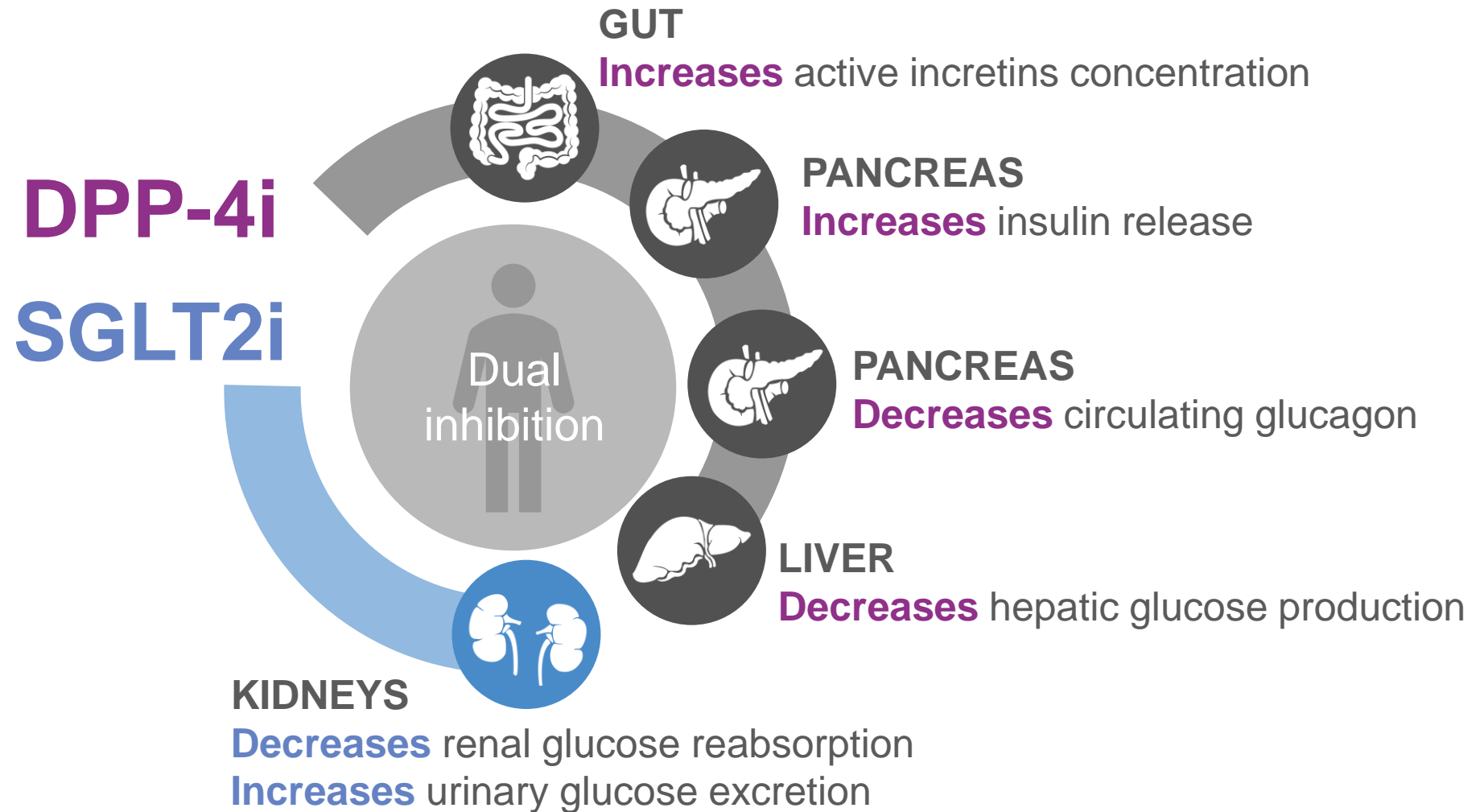
Các nhóm thuốc mới có nguy cơ hạ đường huyết thấp



Các nhóm thuốc mới trung tính trong cân nặng hoặc giảm cân



Kết hợp **linagliptin và empagliflozin** đầy hứa hẹn với các cơ chế hạ glucose riêng biệt nhưng bổ sung lẫn nhau



Bên cạnh hiệu quả trên chuyển hóa vượt trội, lợi ích khác của việc sử dụng DPP4i là gì?

Dễ sử dụng

An toàn và dung nạp tốt

An toàn tim mạch - thận

(ngay cả ở BN với chức năng thận suy giảm)

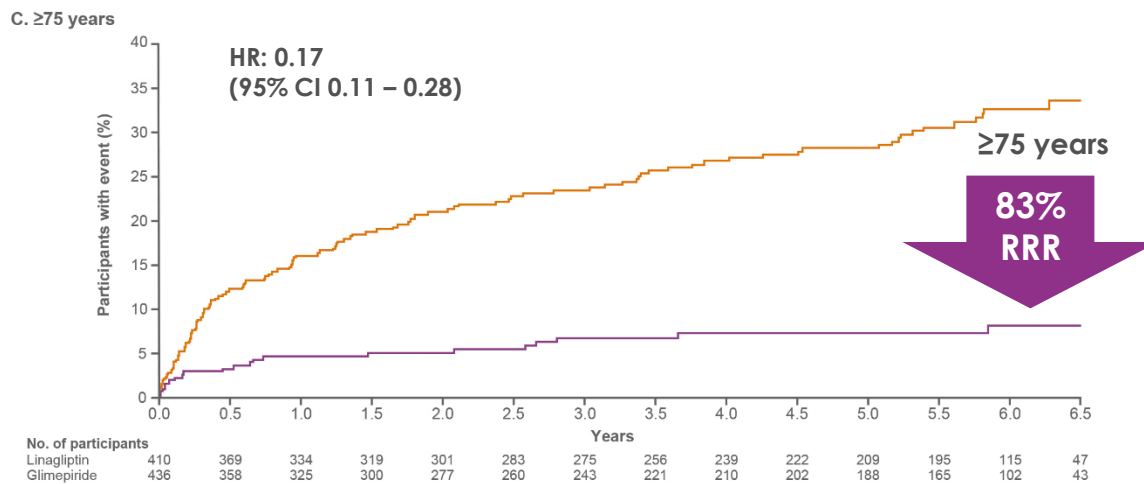
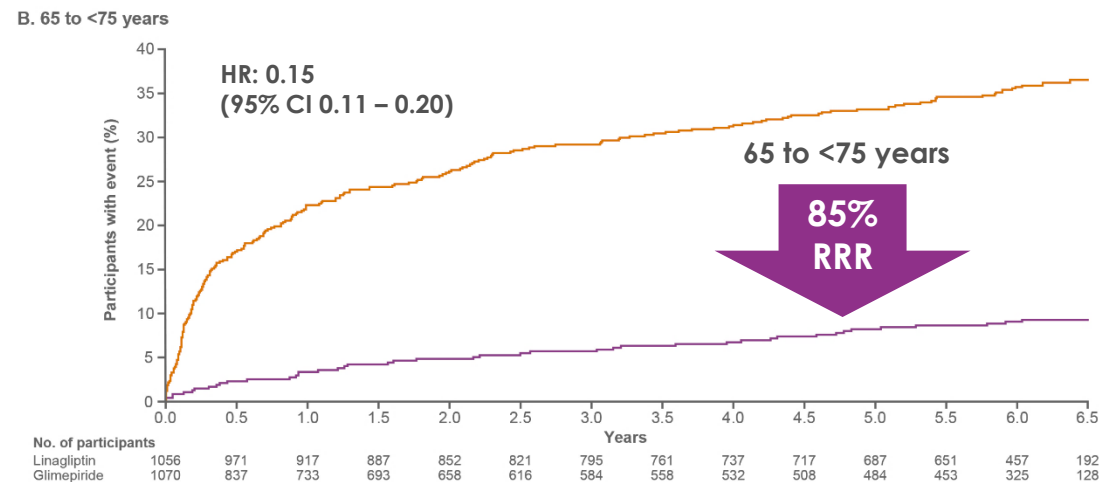
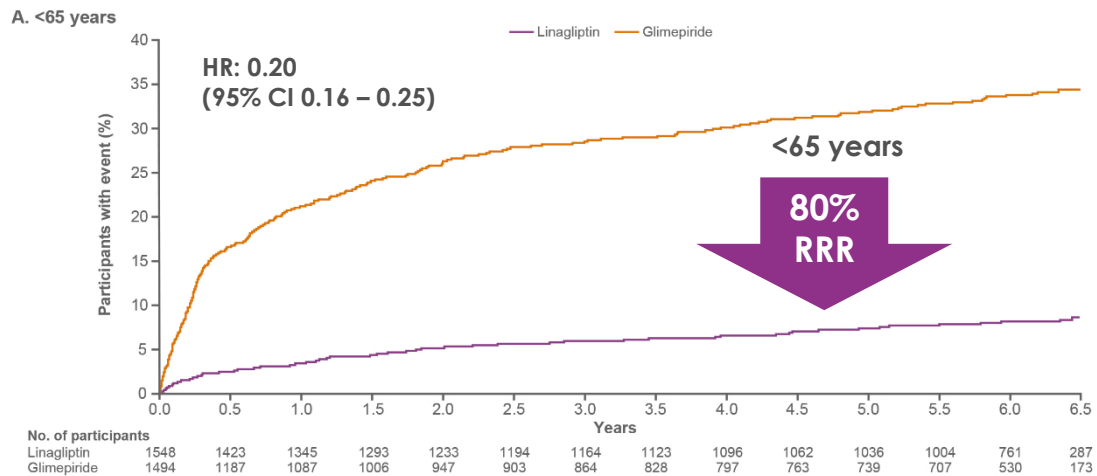
**DPP4
Inhibitors**



**SGLT2
Inhibitors**

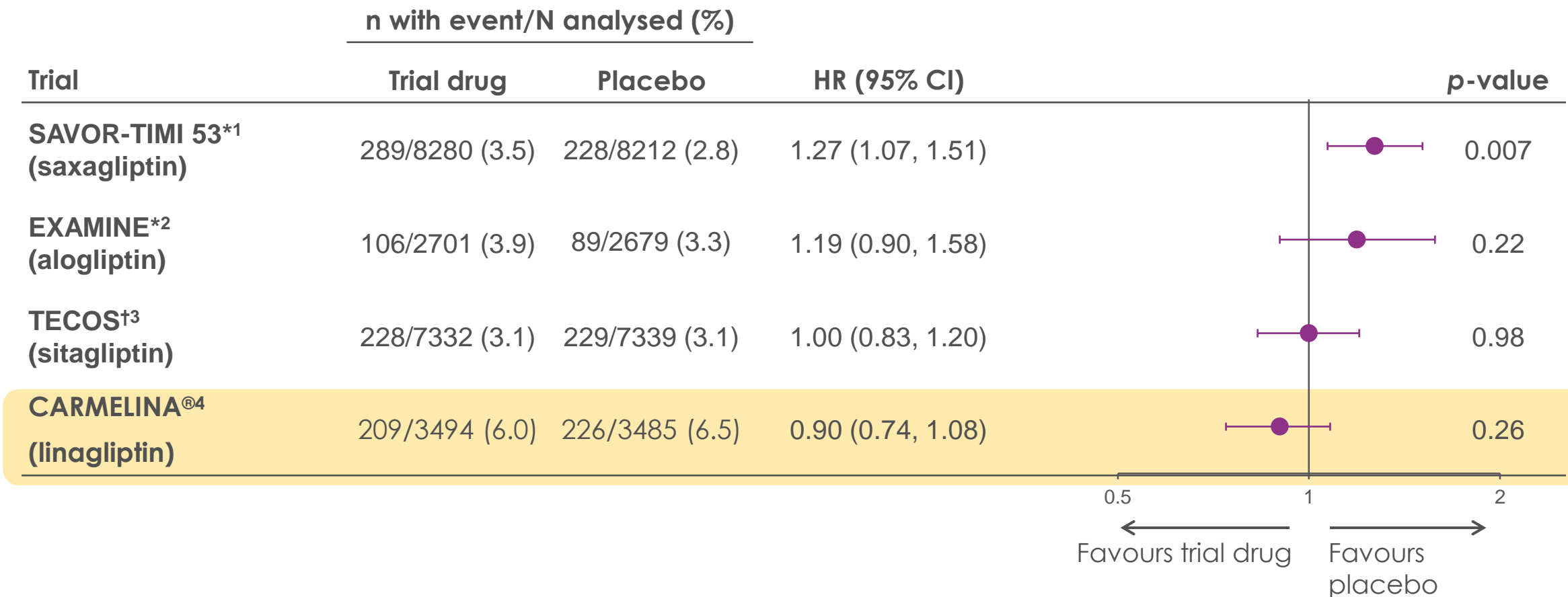


Linagliptin cho thấy nguy cơ hạ đường huyết lần đầu thấp hơn đáng kể, ở tất cả các nhóm tuổi so với SU



*Defined as investigator-reported episode of symptomatic hypoglycemia with plasma glucose ≤ 70 mg/dl (moderate hypoglycemia) or episode requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions (severe hypoglycemia). Source: CAROLINA trial: Espeland et al. Poster Presentation 962-P. Presented during ADA Virtual 80th Scientific Sessions

Biến cố nhập viện vì suy tim khác nhau giữa DPP4i trong CVOTs



Direct comparison of trials should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

*According to an FDA safety review, saxagliptin and alogliptin may increase the risk of HF, particularly in patients who already have heart or kidney disease. A warning has been added to the labels of these drugs⁵; †Not evaluated for assessment of HF risk at time of trial

CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HF, heart failure

1. Scirica BM et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. Zannad F et al. *Lancet* 2015;385:2067;

3. Green JB et al. *N Engl J Med* 2015;73:232; 4. Rosenstock J et al. *JAMA* 2018; doi: 10.1001/jama.2018.18269



Trong số các DPP4i hiện nay, linagliptin có bằng chứng lâm sàng rộng rãi nhất

Increasing comorbidities and disease burden 

	Monotherapy	+ MET	+ MET + SU	MRF	CVD	HHF	CKD
Saxagliptin^{1,2}	✓	✓	✓ *	Proven safety	Proven safety	Safety signal	Limited evidence
Alogliptin^{3,4}	✓	✓	✓ †	No CVOT data [§]	Proven safety	Uncertain [‡]	Limited evidence
Sitagliptin⁵⁻⁷	✓	✓	✓	No CVOT data [§]	Proven safety	Proven safety	Limited evidence
Linagliptin^{8,10-11}	✓	✓	✓	Proven safety	Proven safety	Proven safety	Proven CV/Renal safety up to severe RI
Vildagliptin⁹	✓	✓	✓ *	No CVOT data [§]	No CVOT data [§]	No CVOT data [§]	No CVOT data [§]

*Not studied in combination with metformin and thiazolidinedione(s); †Not studied in combination with metformin and sulphonylurea(s); ‡Numerical, non-significant increase in hospitalisation for heart failure; §No CVOT has been conducted CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4
 1. Scirica B *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. AstraZeneca. Onglyza® (saxagliptin) summary of product characteristics. 2017; 3. White W *et al. N Engl J Med* 2013;369:1327; 4. Takeda. Vipidia® (alogliptin) summary of product characteristics. 2015; 5. Green J *et al. N Engl J Med* 2015;373:232; 6. Engel SE *et al. Diabetes Obes Metab* 2017;19:1587; 7. Merck. Januvia® (sitagliptin) summary of product characteristics. 2016; 8. Rosenstock J *et al. JAMA* 2018; doi: 10.1001/jama.2018.18269 ; 9. Novartis. Galvus® (vildagliptin) summary of product characteristics. 2016 10. Trajenta Local Product Insert, 18 August 2017; 11. Rosenstock J *et al. JAMA* 2019. doi:10.1001/jama.2019.13772



SGLT2 inhibitors



Bên cạnh hiệu quả trên chuyển hóa vượt trội, lợi ích khác của SGLT2i là gì?

Dễ sử dụng

An toàn và dung nạp tốt

An toàn tim mạch - thận

(ngay cả ở BN với chức năng thận suy giảm)

Giảm cân

Lợi ích tim mạch và suy tim

Lợi ích bảo vệ thận

**DPP4
Inhibitors**

+

**SGLT2
Inhibitors**



EMPA-REG OUTCOME đã chứng minh các lợi ích về tim mạch và thận với empagliflozin ở BN ĐTĐ típ 2^{1,2}

↓ 14%*
3P-MACE



↓ 32%*
All-cause
mortality



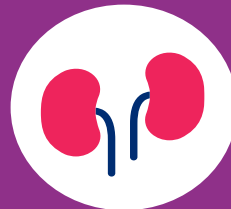
↓ 38%*
CV death



↓ 35%*
HHF



↓ 39%
Renal
composite



P<0.001

Kết quả
đến sớm từ
ngày 59

Kết quả
đến sớm từ
ngày 17





Renal composite: persistent doubling of the serum creatinine level with eGFR <45 ml/min/1.73m², initiation of renal replacement therapy or death due to renal disease;

*P<0.05

CV, cardiovascular; T2D, type-2 diabetes.

17. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Wanner et al. N Engl J Med 2016;375:323–4.

Tổng quan về các CVOTs của SGLT2i

	EMPA REG OUTCOME¹ (Empagliflozin)	CANVAS Program² (Canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58³ (Dapagliflozin)	VERTIS CV⁴ (Ertugliflozin)	Luseogliflozin
 MACE	HR 0.86 (95% CI 0.74, 0.99) p=0.04	HR 0.86 (95% CI 0.75, 0.97) p=0.02*	HR 0.93 (95% CI 0.84, 1.03) p=0.17	HR 0.97 (95% CI, 0.85, 1.11)	No CVOT
 CV Death	HR 0.62 (95% CI 0.49, 0.77) p<0.001 [†]	HR 0.87 (95% CI 0.72, 1.06) [‡]	HR 0.98 (95% CI 0.82, 1.17) [‡]	HR 0.92 (95% CI, 0.77–1.11) p=0.39	No CVOT
 HHF	HR 0.65 (95% CI 0.50, 0.85) p=0.002 [†]	HR 0.67 (95% CI 0.52, 0.87) [‡]	HR 0.73 (95% CI 0.61, 0.88) [‡]	HR 0.70 (95% CI, 0.54, 0.90) p = 0.006 [†]	No CVOT
 Kidney outcomes[§]	HR 0.61 (95% CI 0.53, 0.70) p<0.001 [†]	HR 0.60 (95% CI 0.47, 0.77) [‡]	HR 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) p<0.0001 [†]	HR 0.81 (95% CI, 0.63, 1.04) p=0.08 [†]	No CVOT

Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

p-values are for superiority. *Testing for superiority for 3P-MACE was part of the statistical analysis plan but was not part of the hierarchical testing strategy; p-value for superiority in VERTIS-CV was not tested. [†]Nominal p-value; [‡]Exploratory outcome, no p-value is reported; [§]EMPA-REG OUTCOME: progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g), doubling of serum creatinine (accompanied by eGFR [MDRD] ≤45 ml/min/1.73 m²), initiation of RRT or death from kidney disease; CANVAS Program: Sustained ≥40% reduction in eGFR, RRT or renal death; DECLARE-TIMI 58: Sustained ≥40% reduction in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESKD, or renal death; [§]EMPA-REG OUTCOME: progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g), doubling of serum creatinine (accompanied by eGFR [MDRD] ≤45 ml/min/1.73 m²), initiation of RRT or death from kidney disease; CANVAS Program: Sustained ≥40% reduction in eGFR, RRT or renal death; DECLARE-TIMI 58: Sustained ≥40% reduction in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESKD, or renal death

Adapted from Oral Presentation during ADA Virtual 80th Scientific Sessions, June 16, 2020 (VERTIS-CV Trial)

SGLT2, sodium–glucose transporter 2; CV, cardiovascular; CVOT, CV Outcomes Trial, MACE, major adverse cardiovascular events; HHF, heart failure hospitalisation.

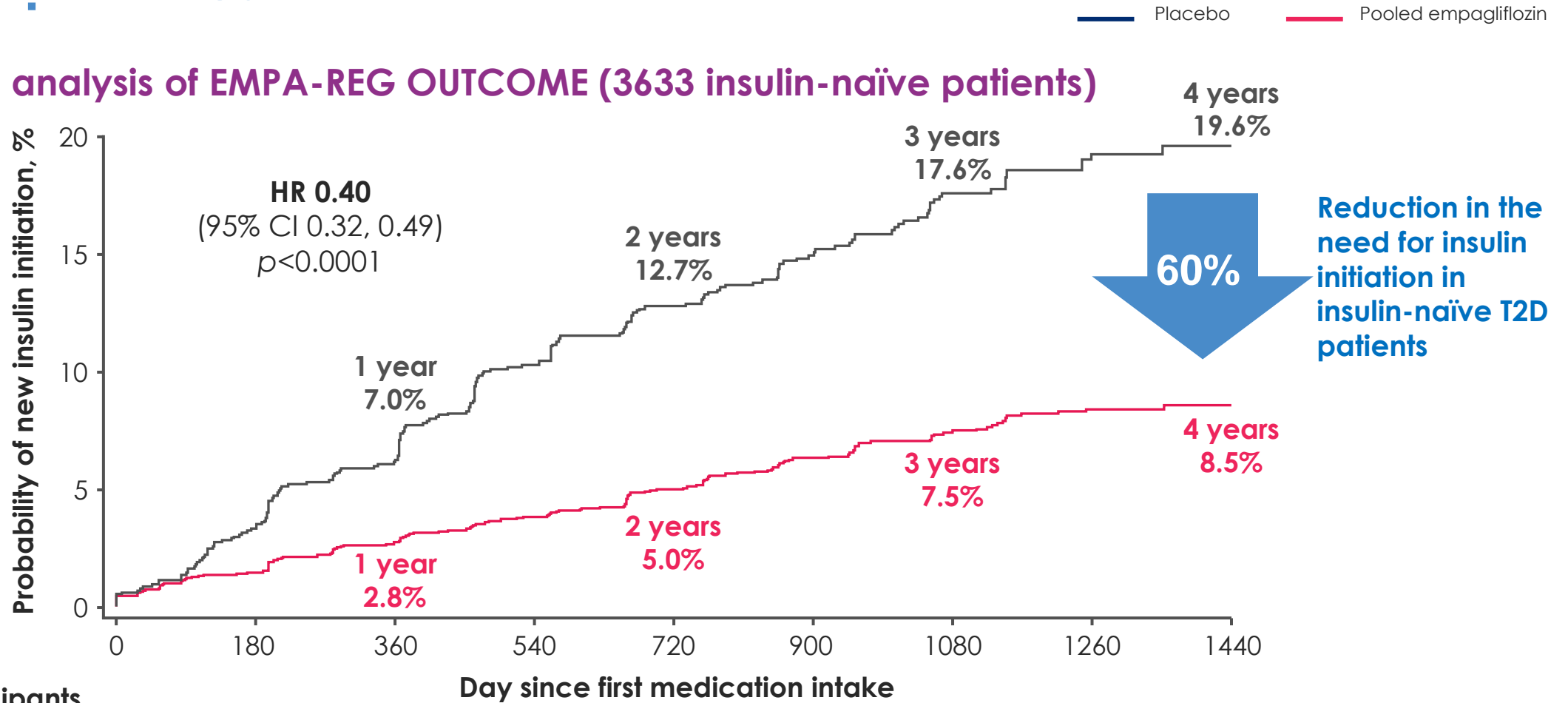
1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. 2. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 3. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.

4. VERTIS CV Trial, Presented during ADA Virtual 80th Scientific Sessions, June 16 2020



Sử dụng empagliflozin có thể làm chậm quá trình phải khởi trị với insulin

Post-hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME (3633 insulin-naïve patients)



Outcome of sustained insulin initiation was defined to be maintained on ≥ 2 consecutive visits ≥ 13 weeks apart. 13 weeks timepoint aligned with the long-term visit schedule for EMPA-REG OUTCOME. Cox regression model adjusted for baseline HbA1c, time since T2D diagnosis, BMI, eGFR, geographic region and treatment.

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; T2D, type 2 diabetes.

1. Vaduganathan M et al. Empagliflozin delays need for insulin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from EMPA-REG OUTCOME. Presented at ADA 80th Scientific Sessions, 2020

Có nên kết hợp SGLT2i và DPP4i?



Trong một số trường hợp, lựa chọn DPP4i đem đến nhiều lợi ích hơn

HbA1c gần với mục tiêu

Dễ sử dụng

Ưu tiên tính dung nạp

Suy giảm chức năng thận

DPP₄ inhibition



SGLT₂ inhibition



Trong nhiều trường hợp, nên ưu tiên sử dụng SGLT2i

HbA1c cao
Tập trung vào FPG
Ưu tiên giảm cân
Bảo vệ cơ quan đích



DPP₄ inhibition **SGLT₂ inhibition**

Vậy tại sao không kết hợp cả hai?

HbA1c gần với mục tiêu
Dễ sử dụng
Ưu tiên tính dung nạp
Suy giảm chức năng thận

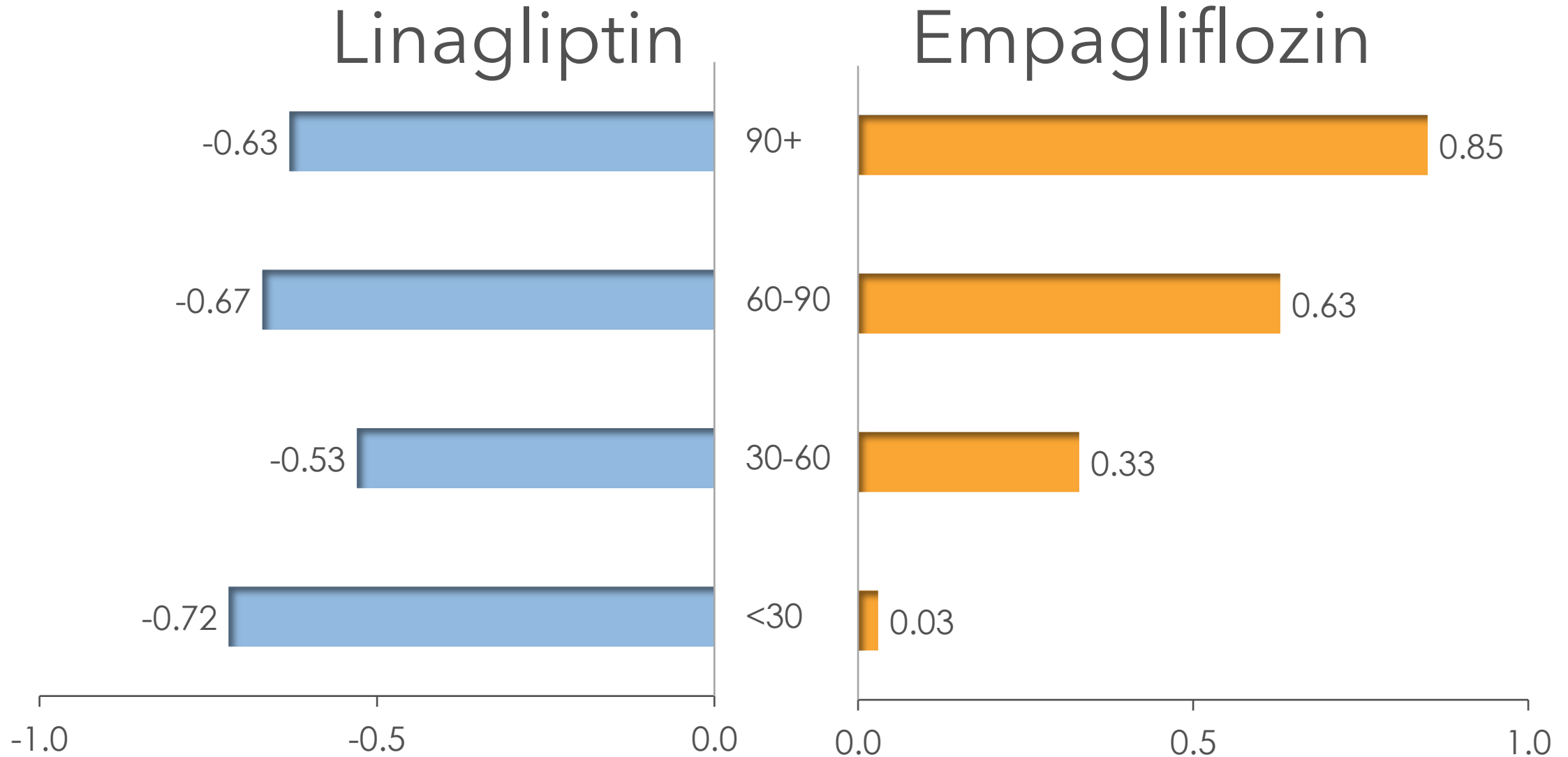
HbA1c cao
Tập trung vào FPG
Ưu tiên giảm cân
Bảo vệ cơ quan đích

DPP₄ inhibition

+

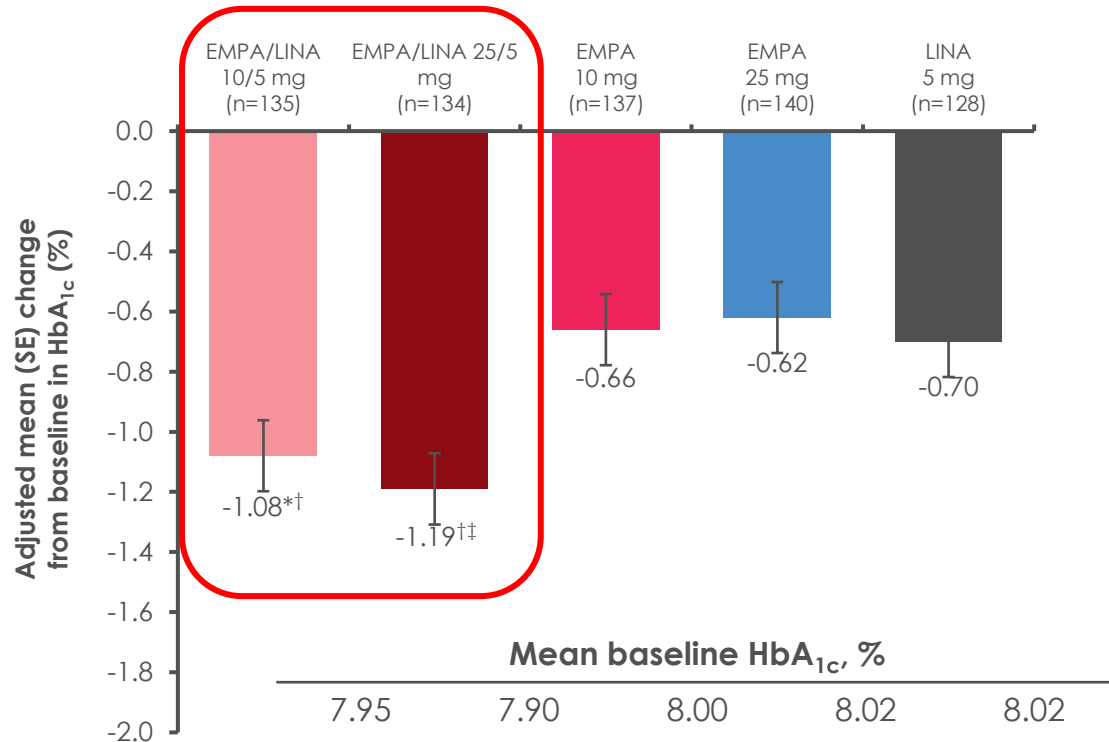
SGLT₂ inhibition

Kiểm soát đường huyết với DPP4i không phụ thuộc vào eGFR

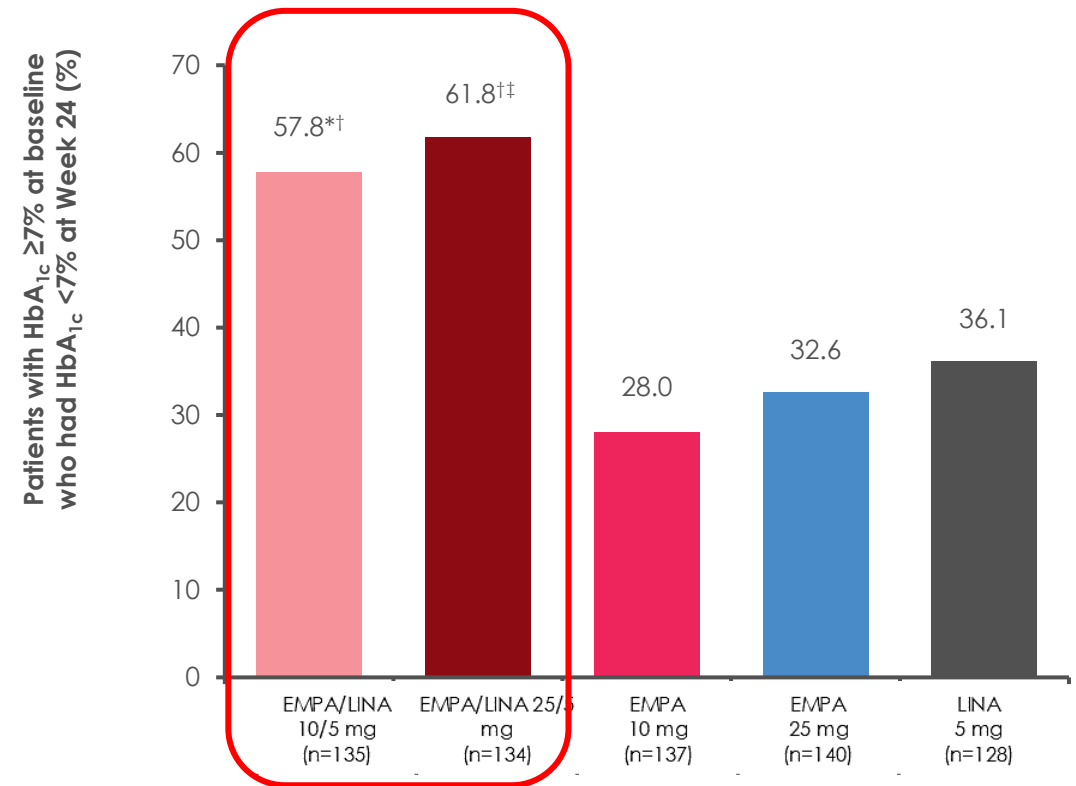


Trong NC kết hợp Empagliflozin/linagliptin cho thấy tính vượt trội hơn trong việc giảm HbA_{1c} so với việc sử dụng đơn lẻ ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát bằng metformin

Mean change in HbA_{1c} from baseline to Week 24



Patients with baseline HbA_{1c} ≥7.0% who achieved HbA_{1c} <7.0% at Week 24

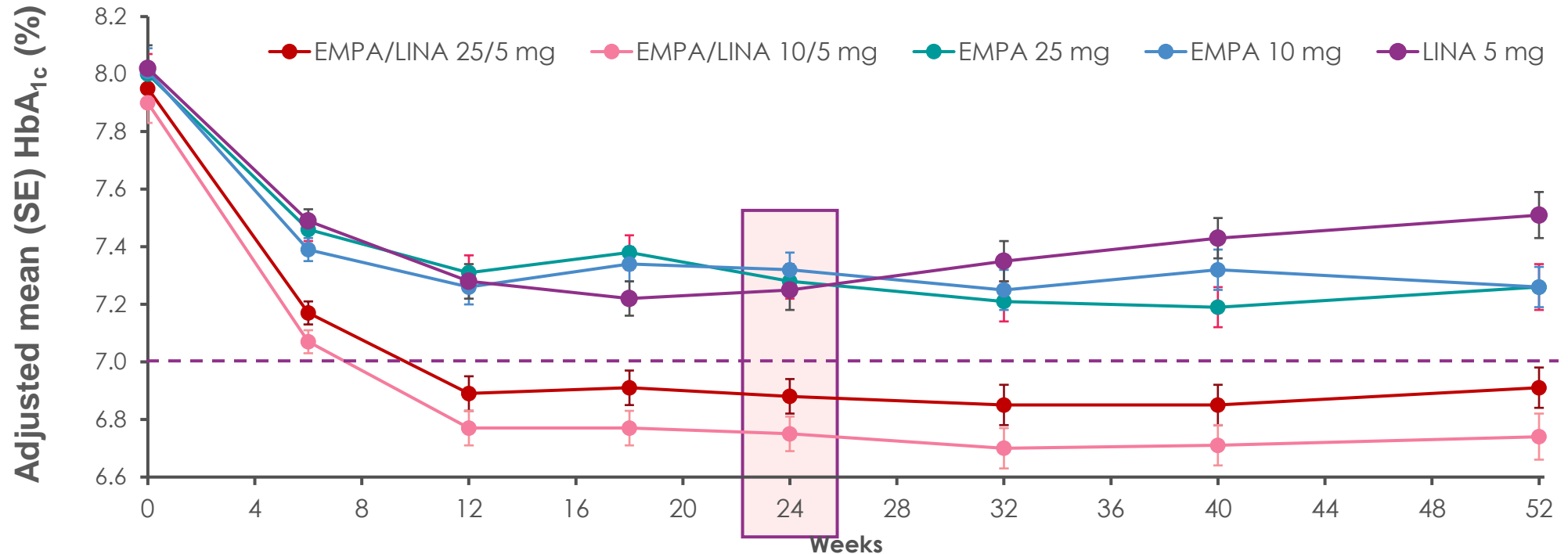


* $p < 0.001$ versus empagliflozin 10 mg; † $p < 0.001$ versus linagliptin 5 mg; ‡ $p < 0.001$ versus empagliflozin 25 mg ANCOVA in full analysis set (last observation carried forward)

ANCOVA, analysis of covariance; EMPA, empagliflozin; FDC, fixed-dose combination; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; LINA, linagliptin; SE, standard error

DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

Giảm HbA_{1c} được duy trì đến 52 tuần ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt bằng metformin



No. of patients	Baseline	Week 6	Week 12	Week 18	Week 24	Week 32	Week 40	Week 52
EMPA/LINA 10/5 mg	135	135	134	131	127	125	120	117
EMPA/LINA 25/5 mg	133	132	131	128	123	121	120	116
Empagliflozin 10 mg	137	137	128	128	126	122	118	112
Empagliflozin 25 mg	139	138	136	132	128	122	116	111
Linagliptin 5 mg	128	128	124	123	117	111	96	90

Hồ sơ an toàn của việc kết hợp empagliflozin và linagliptin tương tự như việc sử dụng đơn lẻ ở những BN chưa được kiểm soát với metformin

Event	EMPA/LINA 10/5 mg (n=135)	EMPA/LINA 25/5 mg (n=134)	Empagliflozin 10 mg (n=137)	Empagliflozin 25 mg (n=140)	Linagliptin 5 mg (n=128)
UTI*	13 (9.6)	14 (10.2)	16 (11.4)	19 (13.5)	20 (15.2)
Genital Infection**	8 (5.9)	3 (2.2)	11 (7.9)	12 (8.5)	3 (2.3)
Volume Depletion	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (3.0)
Hypersensitivity Reactions†	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Pancreatitis‡	0	0	0	0	1 (0.8)

Data are n (%) of patients

*Based on 79 preferred terms; **Based on 89 preferred terms; †Based on 3 SMQs; ‡Based on 1 SMQ and 1 preferred term.

EMPA, empagliflozin; FDC, fixed-dose combination; LINA, linagliptin

DeFronzo RA et al. *Diabetes Care* 2015;38:384



Tổng kết

Cần nhắc tiếp cận sớm đa yếu tố để điều trị ĐTĐ¹

Lợi ích trên tim – thậm chí cũng như kiểm soát đường huyết²

Can thiệp sớm là tiếp cận điều trị được khuyến cáo theo guidelines³

Sự kết hợp SGLT2i và DPP4i đầy hứa hẹn với các cơ chế bổ sung lẫn nhau và bằng chứng lâm sàng⁴⁻¹⁰



Early robust lowering of HbA1c



More likely to reach (earlier) targets for control



Avoid (delay) of clinical inertia



Potential to use less than maximal doses of individual agents to minimize side effects



Favorable CV and renal benefits