

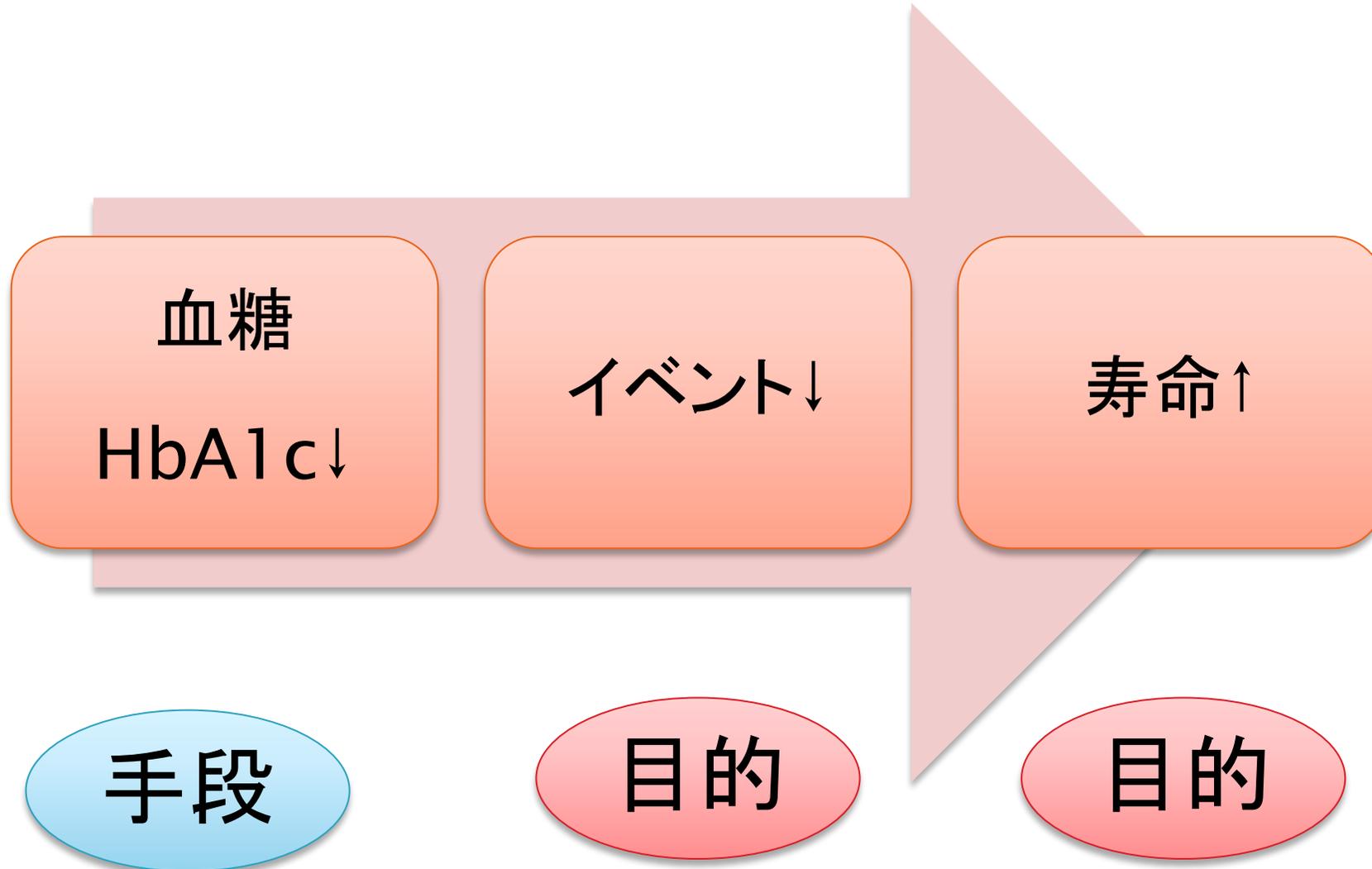
本当にGLP1受容体作動薬が 糖尿病治療の第一選択なのか？

中島内科循環器科メンタルクリニック
中島滋夫

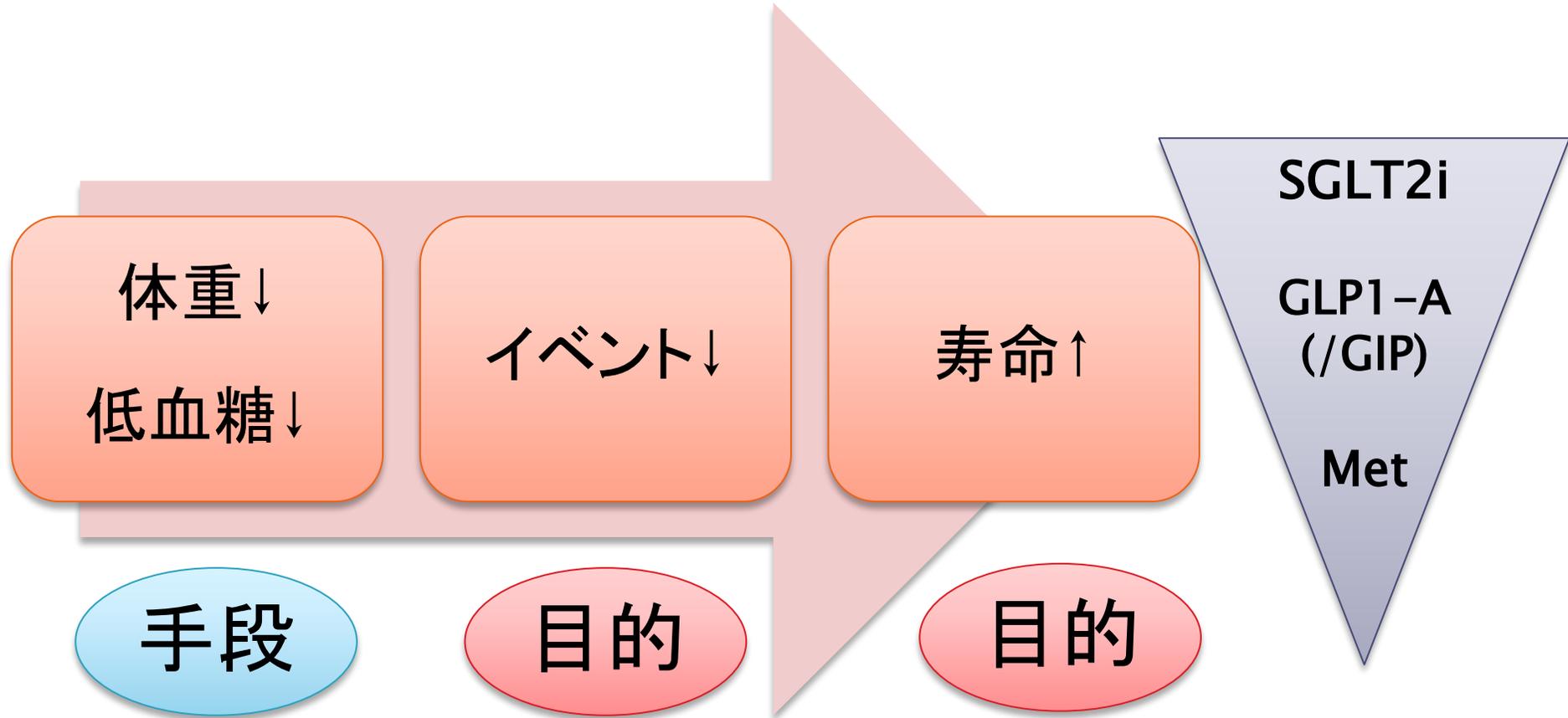
糖尿病治療の目的は？

血糖(HbA1c)を下げることではない！

糖尿病治療の目的は？



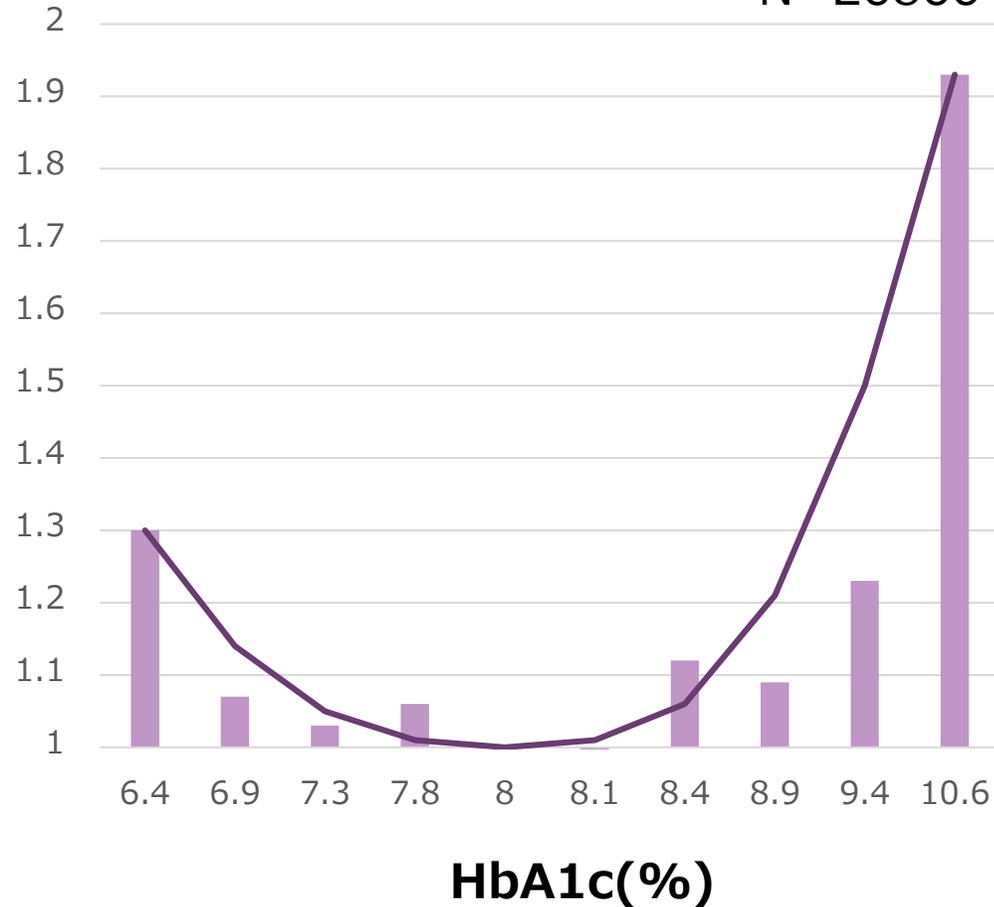
糖尿病治療薬



総死亡のハザード比とSU薬・インスリン治療

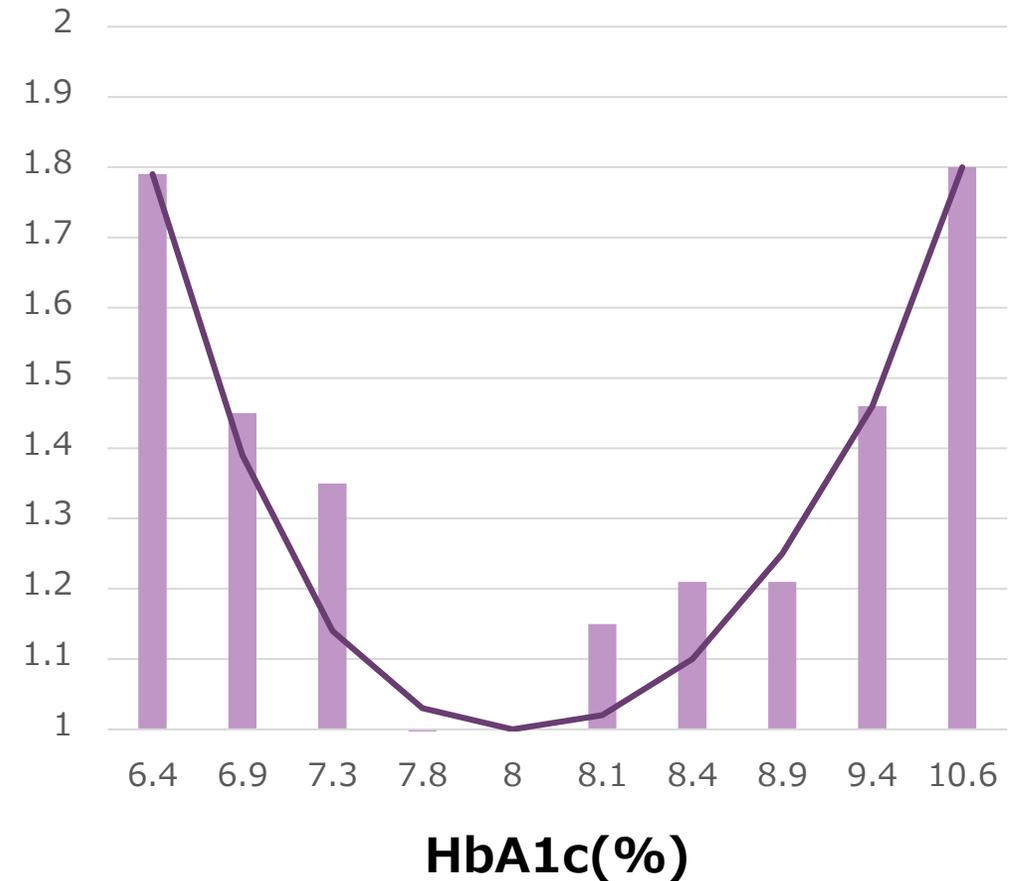
SU薬(+Met)

N=26866

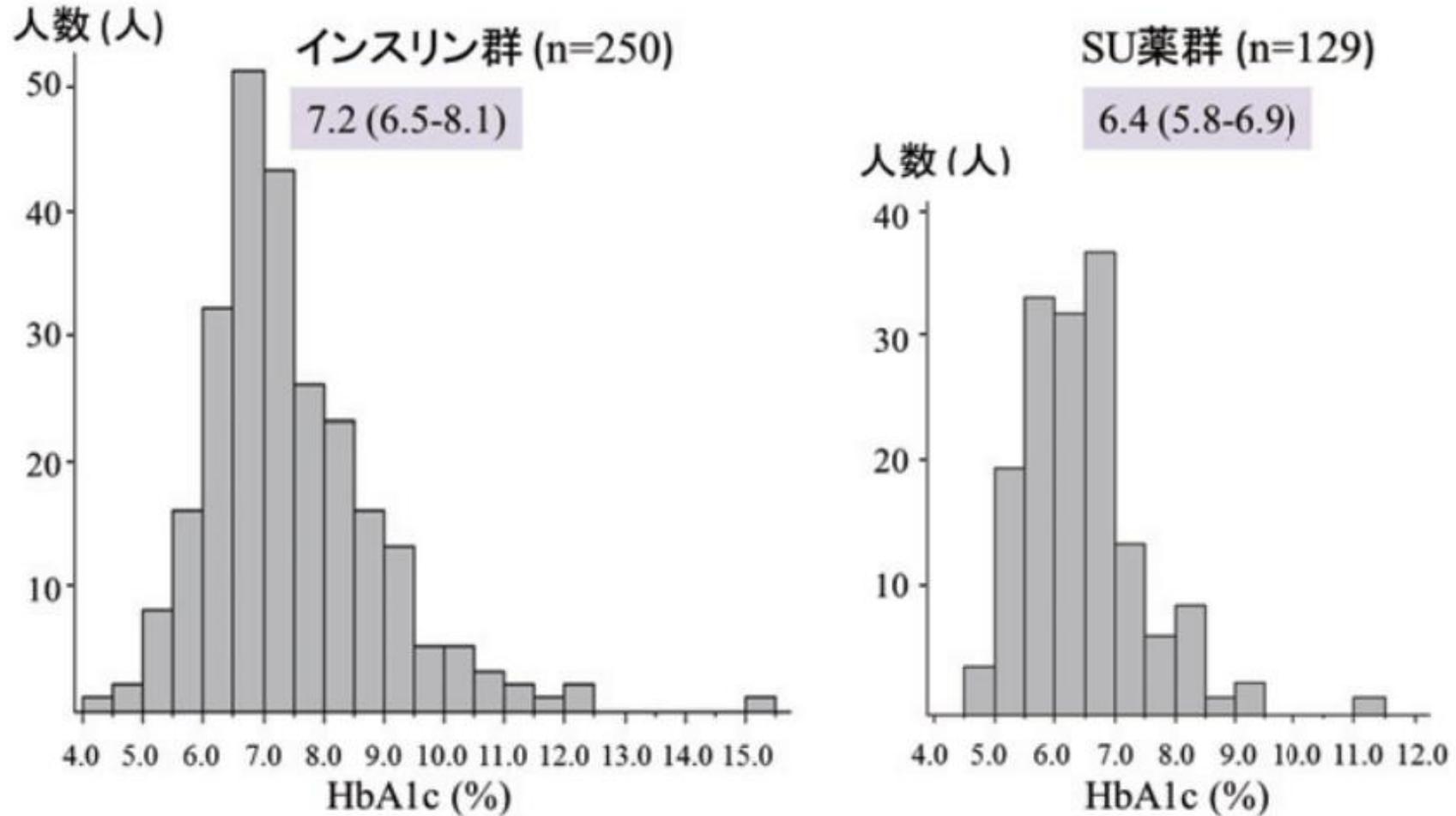


インスリン

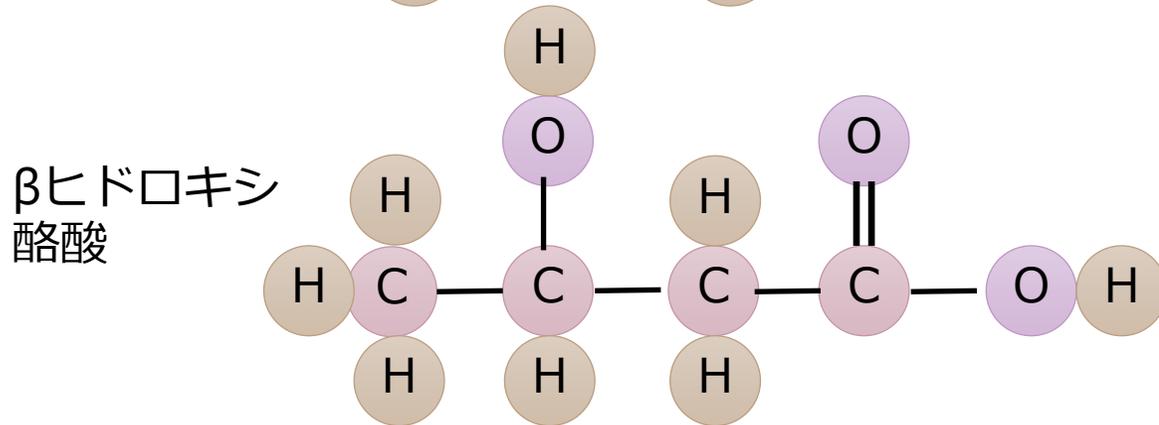
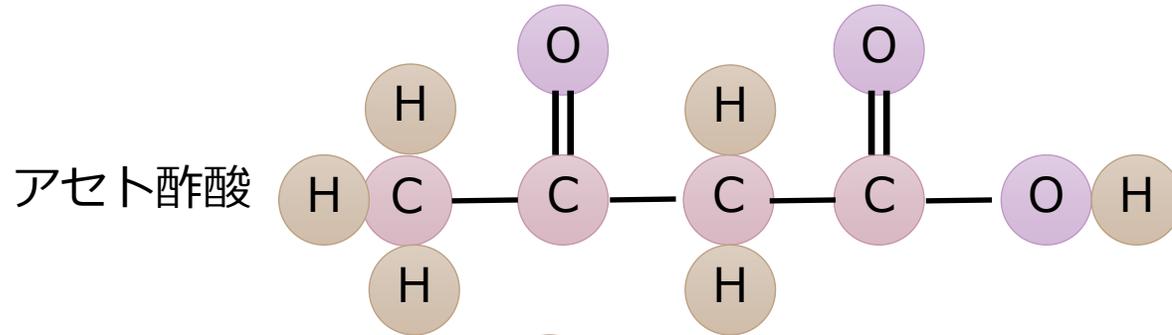
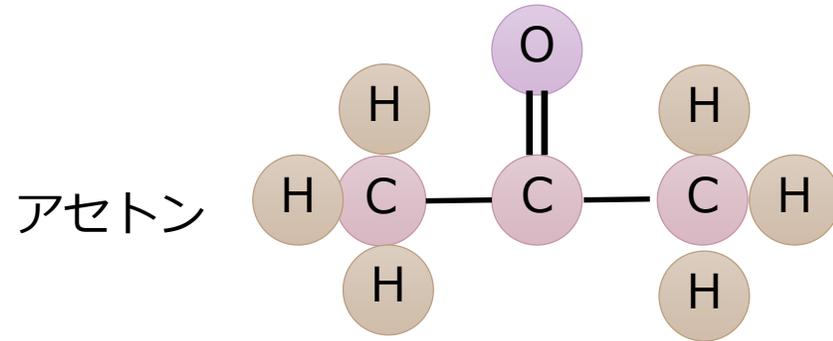
N=18994



重症低血糖をきたした2型糖尿病患者のHbA1c の分布



肝臓で作られるケトン体とは？



To reduce CV risk independent of glucose control^a

GLP-1 RA^b
(Class I)

SGLT2 inhibitor^c
(Class I)

Independent of HbA1c

Independent of concomitant glucose-lowering medication



For additional glucose control

Glucose-lowering agents with suggested CV benefit

Metformin
(Class IIa)

Pioglitazone^d
(Class IIb)

Glucose-lowering agents with proven CV safety

DPP-4 inhibitors (sitagliptin, alogliptin, linagliptin)^e

Ertugliflozin^f

Sulfonylureas (glimepiride or gliclazide)

Insulin glargine or insulin degludec

Other GLP-1 RAs (lixisenatide, exenatide ER, oral semaglutide)

Glucose-lowering agents without CV safety evaluation

E.g. short-acting insulins

E.g. other sulfonylureas

HbA1cの値と関係なく GLP-1 RAおよび/またはSGLT2阻害薬による治療を行う。

さらなる血糖コントロールが必要な場合は、メトホルミン(さらにはピオグリタゾン)による治療を考慮。

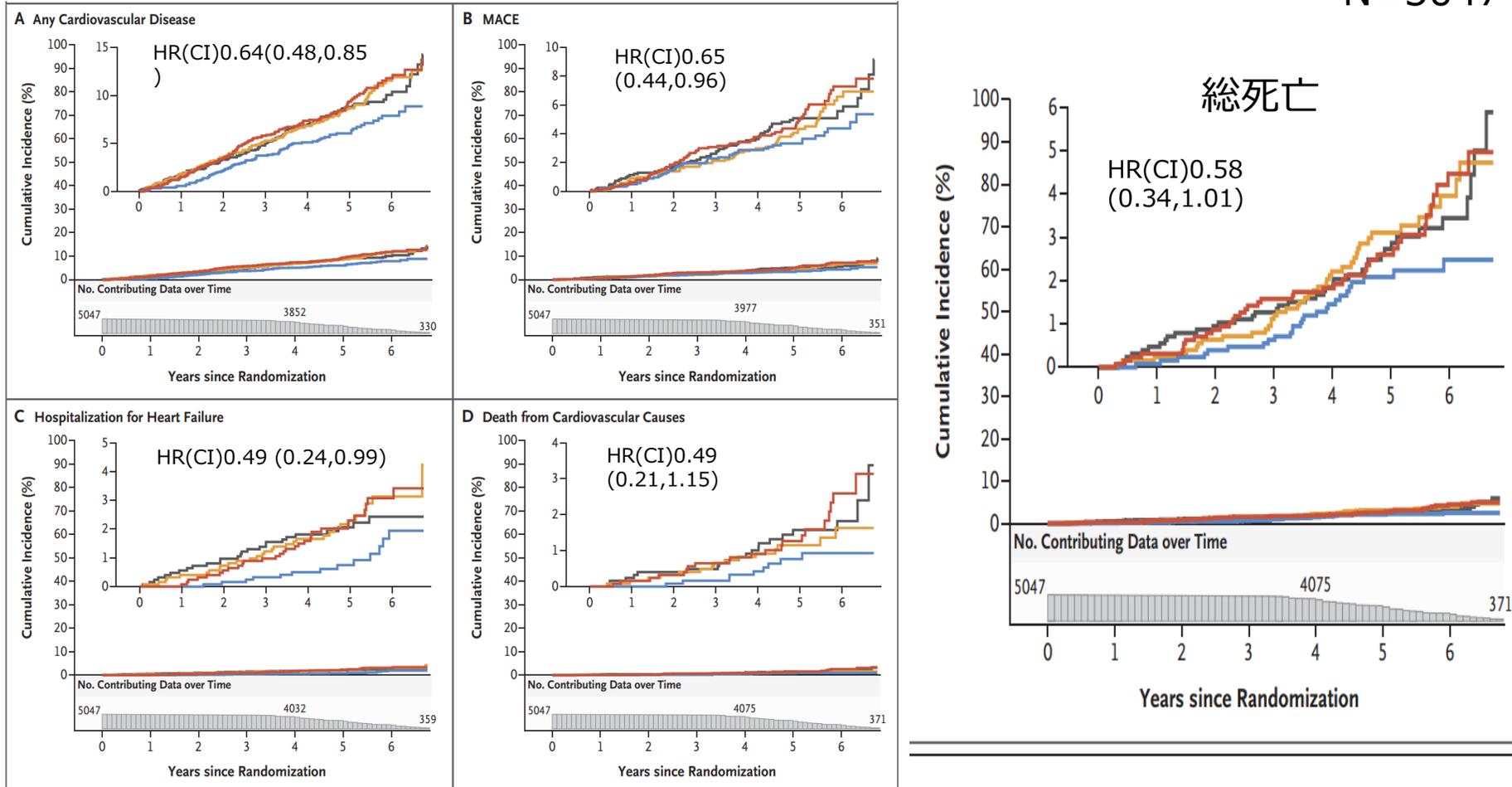
ピオグリタゾン、DPP-4阻害薬は心不全患者には使用しない。

本講演内に、販売中止薬剤 (Exenatide ER) 国内未承認医薬品 (Ertugliflozin)の情報を含みます。

Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes

— Gargine — Glimepiride — Liraglutide — Sitagliptin

N=5047



GLP-1Aの他の3群をあわせた全体のハザード比は0.71 (95%CI、0.56~0.90)

Liraglutide : 本邦における用量漸増方法とは異なります。

NEJM. 2022 Sep 22;387(12):1075-1088.

成人2型糖尿病における新たな薬物療法

米国医師会ACPの臨床ガイドライン2024

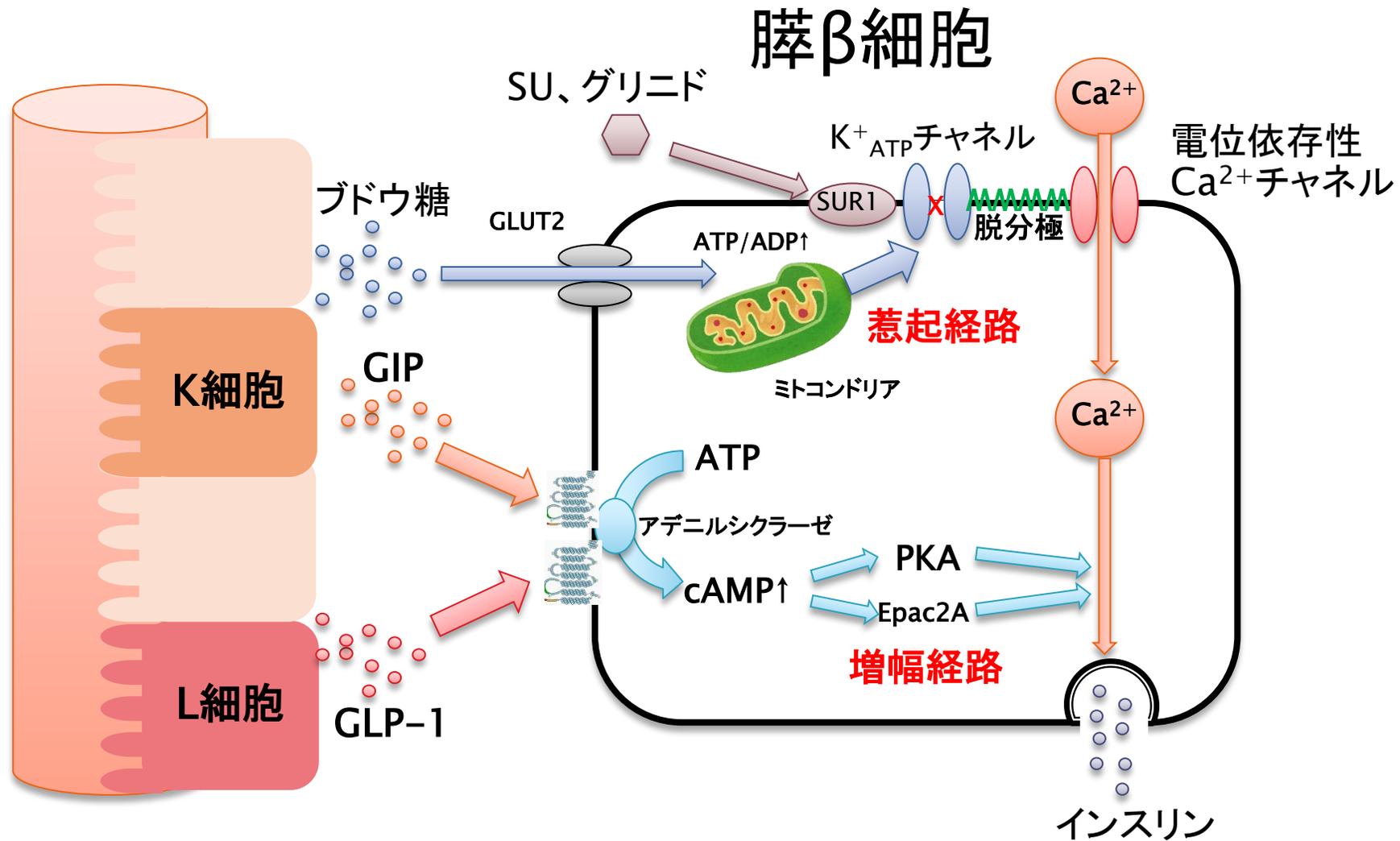
▶ 推奨事項1:

- 2型糖尿病で血糖コントロールが不十分な成人に対し、メトホルミンと生活習慣改善に加えSGLT2阻害薬またはGLP1作動薬を追加することを強力に推奨。

▶ 推奨事項2:

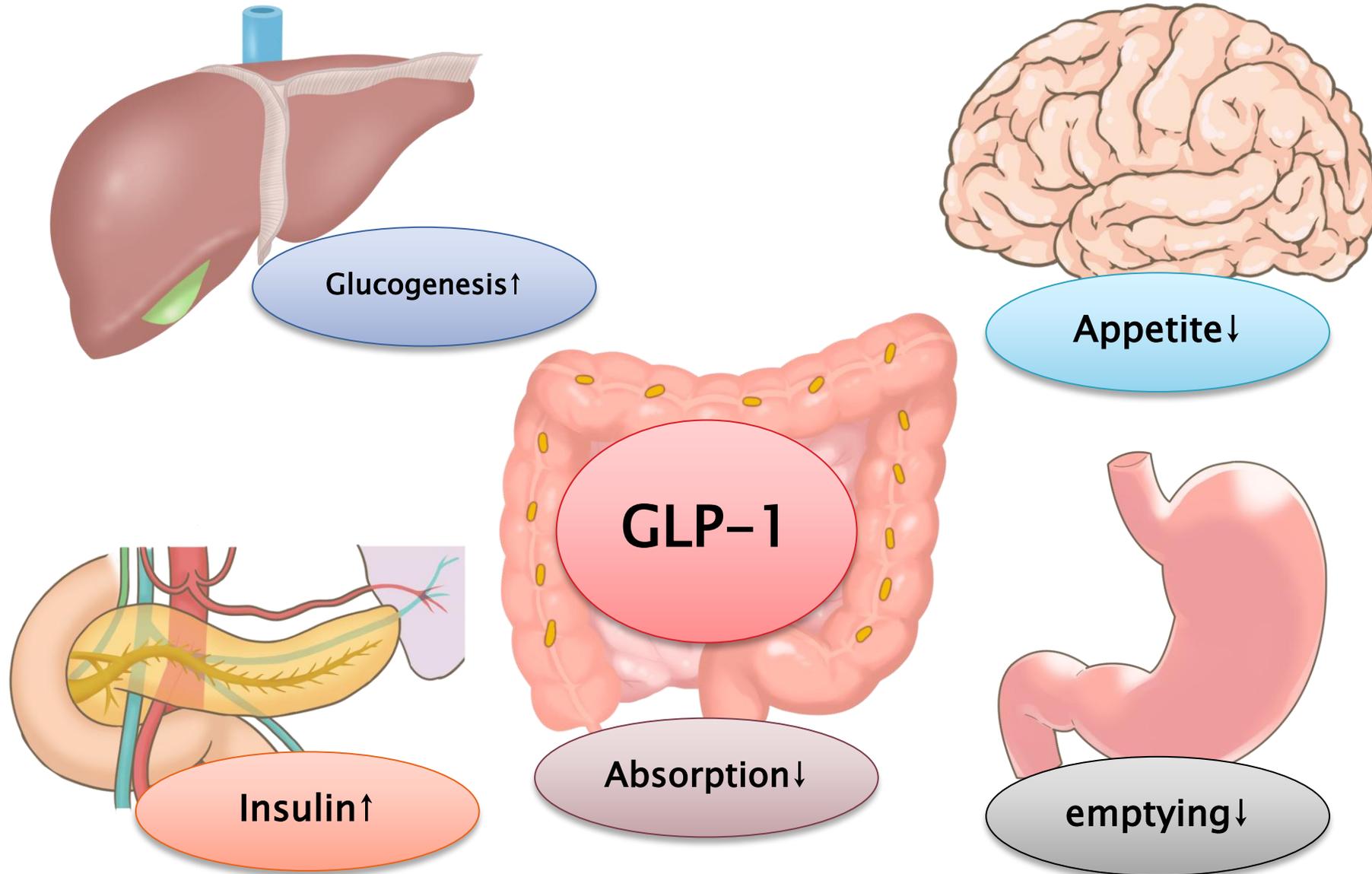
- DPP4阻害薬を追加することを推奨しない(高いエビデンス)。

GLP-1のインスリン分泌促進作用

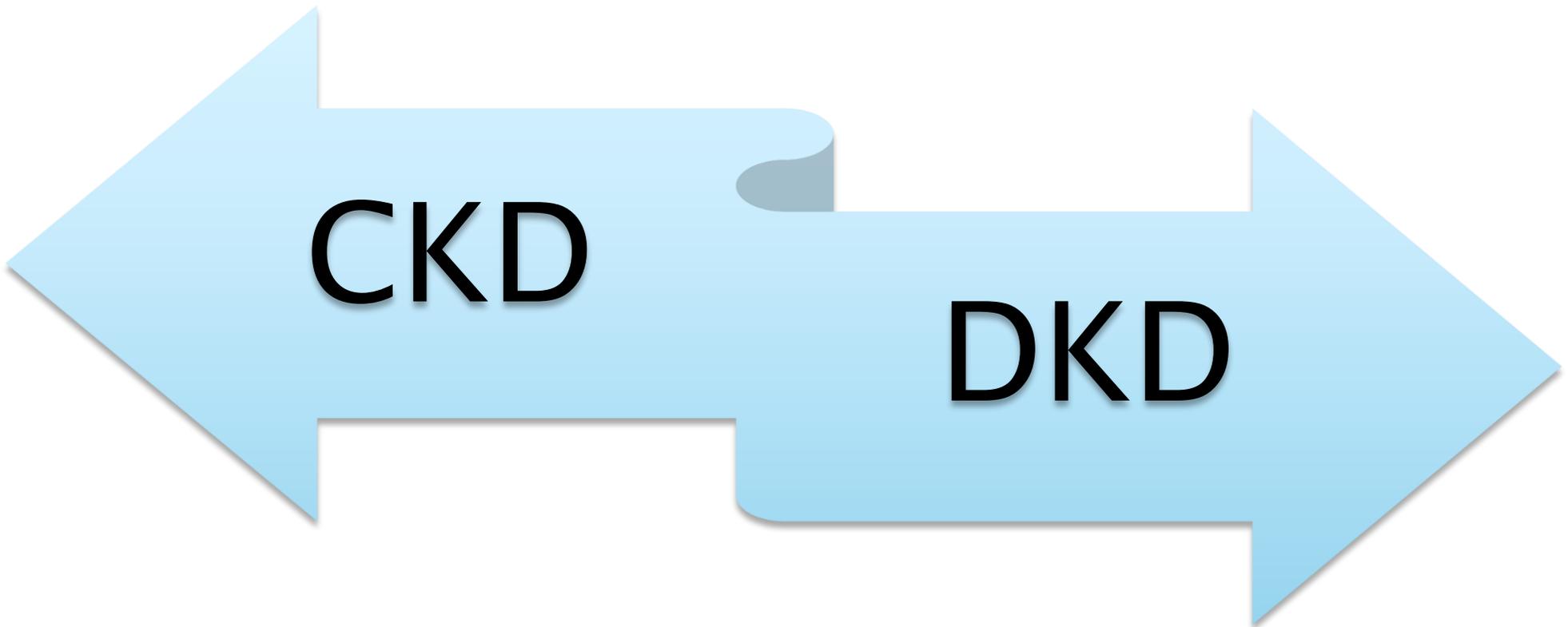


PKA:protein kinase A、Epac:exchange protein activated by cAMP

GLP-1の主な代謝作用



慢性腎臓病と糖尿病関連腎臓病は
いったい何が違うのか？



CKD

The diagram consists of two light blue arrows pointing in opposite directions, one to the left and one to the right, which together form a shape resembling a coin. The left arrow is labeled 'CKD' and the right arrow is labeled 'DKD'. The arrows are connected at their inner ends, with the right arrow's inner end overlapping the left arrow's inner end.

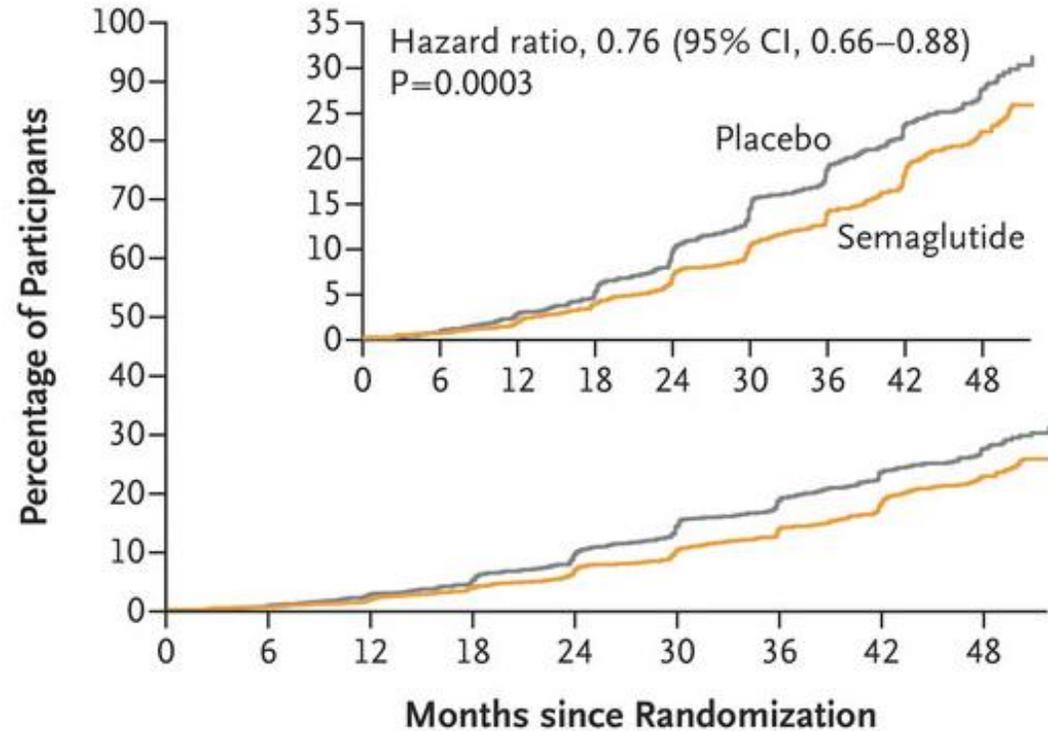
DKD

糖尿病関連腎臓病に対するセマグルチドの影響(FLOW Trial)

CKD:尿アルブミン/Cr比300~5000未満、eGFR25~50+尿アルブミン/Cr比100~5000未満

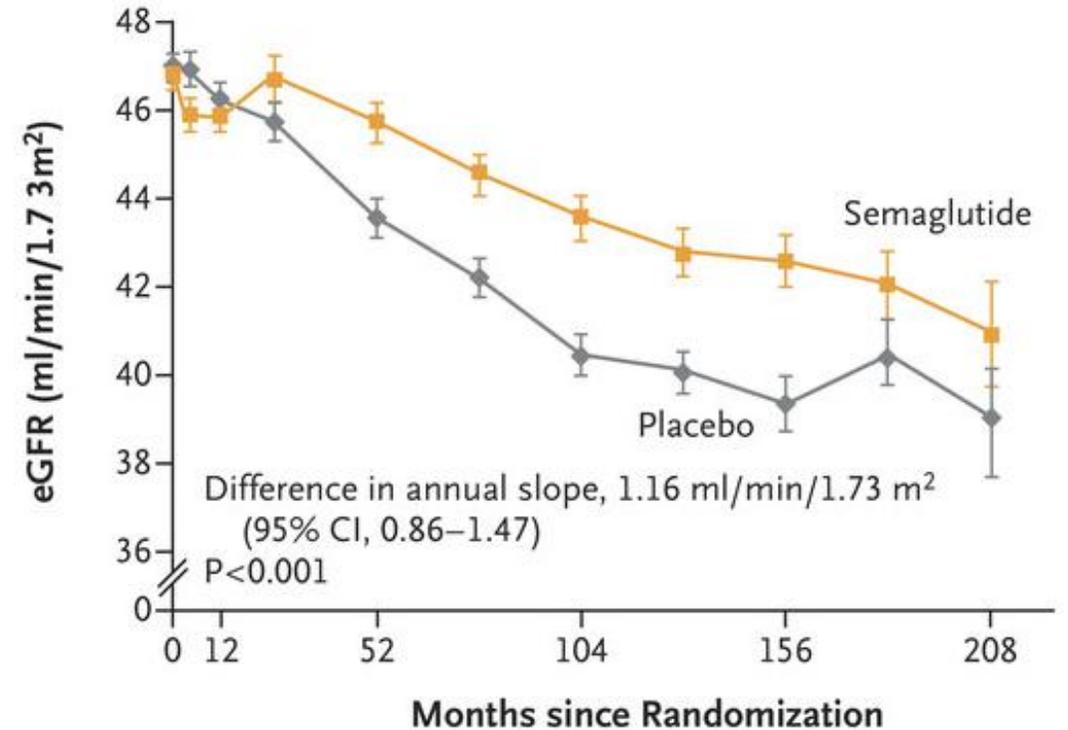
主要アウトカム:腎不全の発症(透析、移植、eGFR<15ml)、eGFR50%低下、腎心血管死亡

A First Major Kidney Disease Event



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392

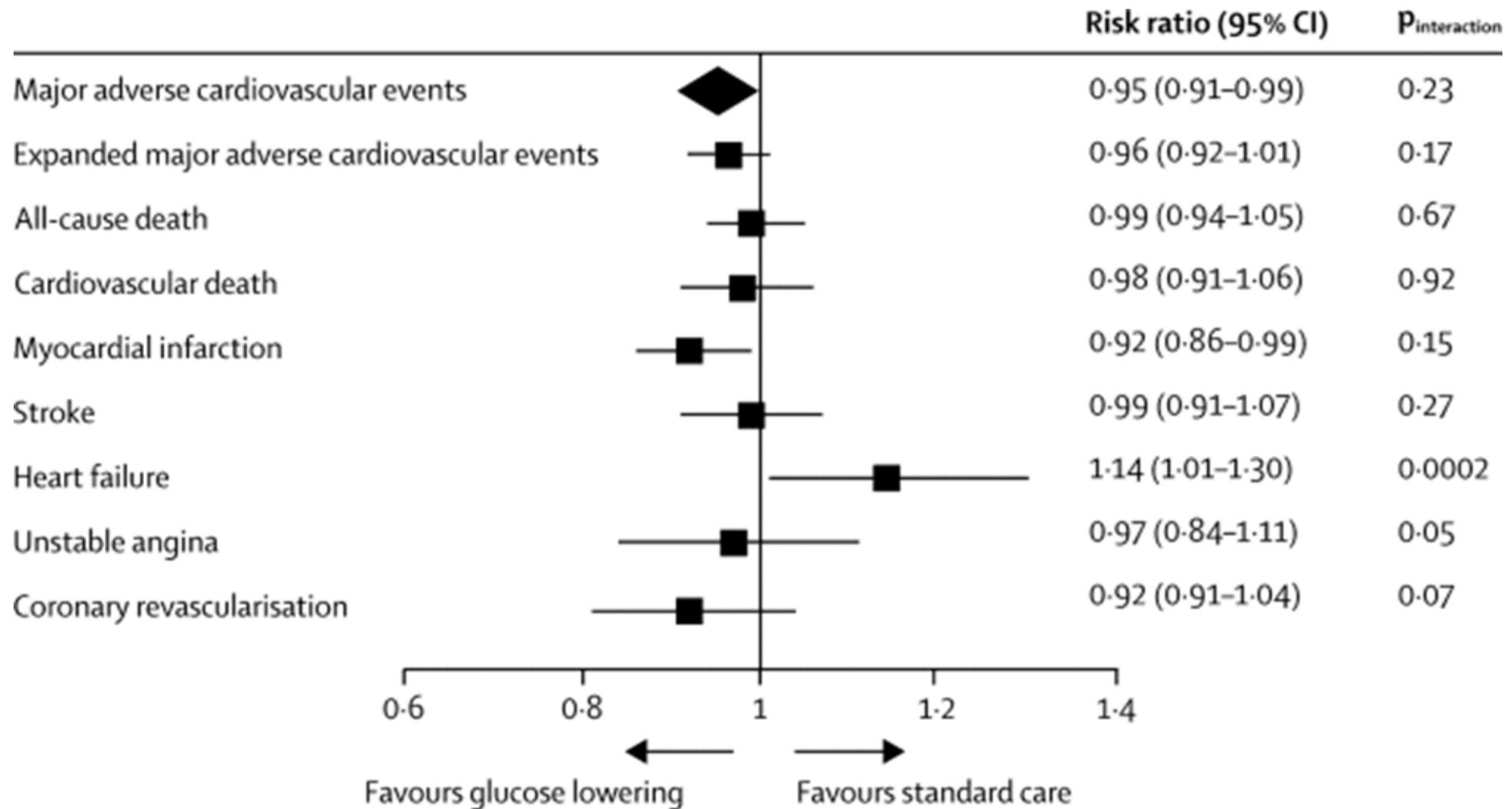
D Total eGFR Slope



No. at Risk	0	12	52	104	156	208				
Placebo	1766	1663	1573	1609	1490	1441	1284	876	609	199
Semaglutide	1766	1665	1590	1606	1521	1468	1345	952	651	218

血糖を下げると心血管イベントは改善するのか？

平均期間4.3年の14試験のデータメタ解析 N=95,502名



心不全の最大の要因はNa排泄障害

Na排泄障害

肥満、左室狭小化、
貧血、心房細動

心不全

GLP1A

Na排泄障害

心不全

Na利尿ペプチド
抵抗性

MR受容体
活性化

高インスリン
血症

肥満

高齢
女性

DM

CKD

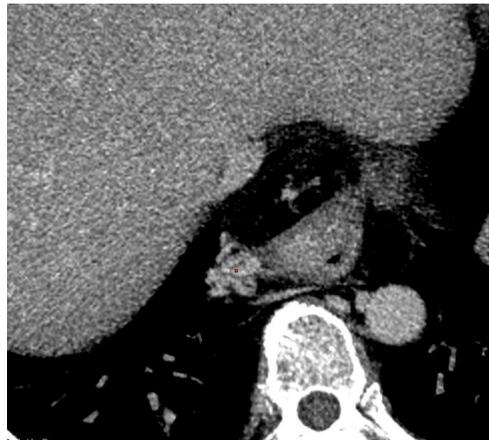
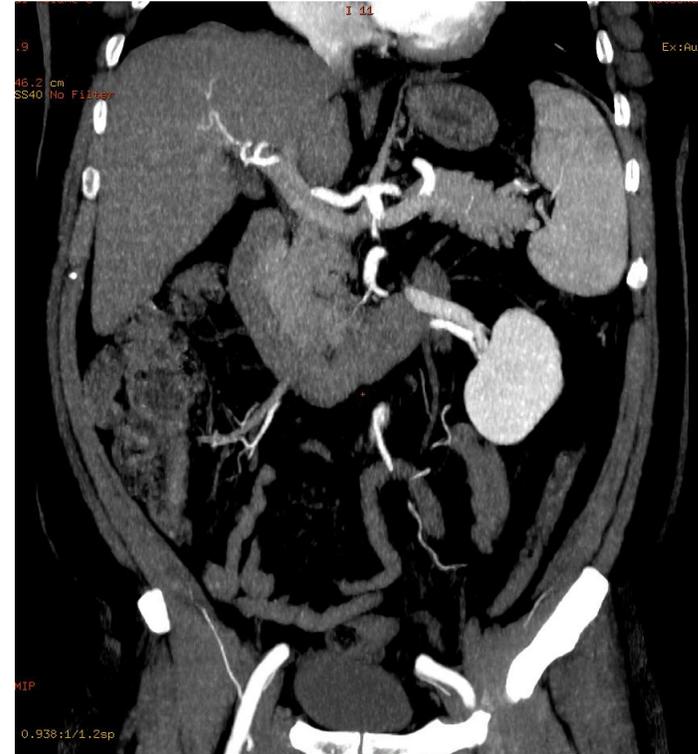
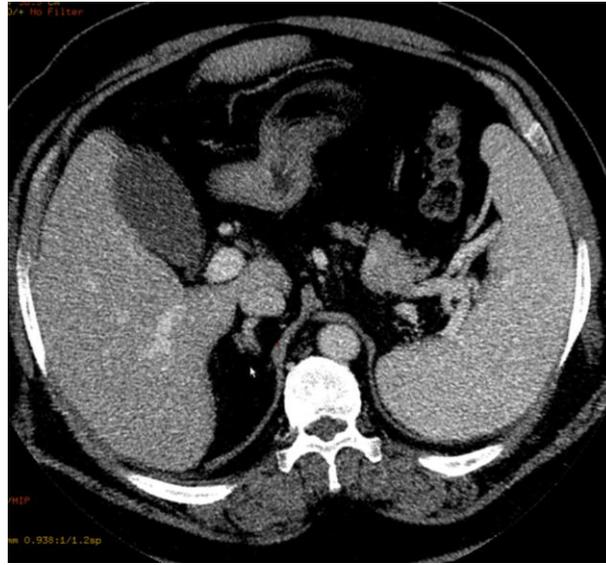
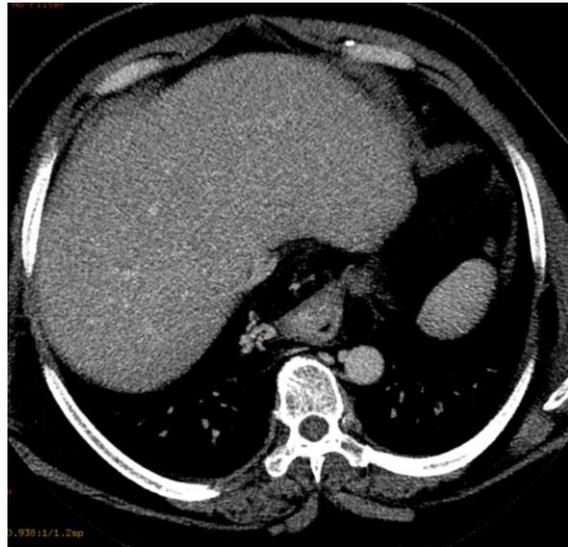
症例 50歳 ♂

- ▶ 令和2年7月7日に呼吸困難、日中の眠気訴え初診。終夜睡眠ポリグラフィ検査施行しAHI66.8の重症睡眠時無呼吸症候群認めCPAP開始。近医にて糖尿病の持効型インスリンデグルデク(トレシーバ)治療を受けるもコントロール不良で甜食多くジュースを大量に飲用。令和3年7月に内視鏡検査で食道静脈瘤指摘され8月17日に当院に入院。
- ▶ 161cm、102.2kg、BMI39.2、BP135/78mmHg

症例 50歳 ♂ 血液尿検査

WBC	8.4	A L P	445	HBsAg	(-)
RBC	385	A S T	171	HBsAb	(-)
Hb	15.7	A L T	170	HCV	(-)
Ht	47.3	L D	409	ANA	(-)
PLT	17	γ - G T	747	ヒアルロン酸<50	72
TP	7.5	CHE	237	4型コラーゲン7s<4.4	7.1
BUN	6.7	C K	161	尿蛋白	(-)
UA	4.7	T-Bil	1.0	U-Alb	41.4
Cr	0.65	AMY	54		
TC	209	GS	224		
TG	531	Alb	4.1		
H D L	32	HbA1c	10.2		
LDL	81				

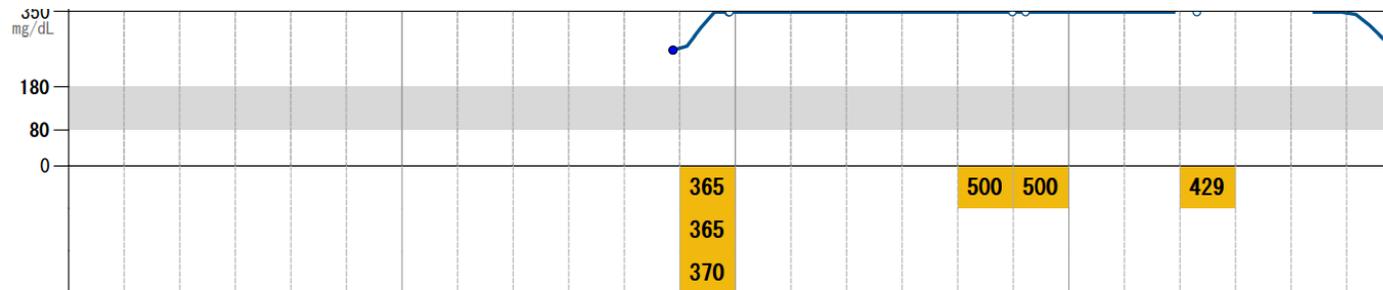
症例 腹部造影CT



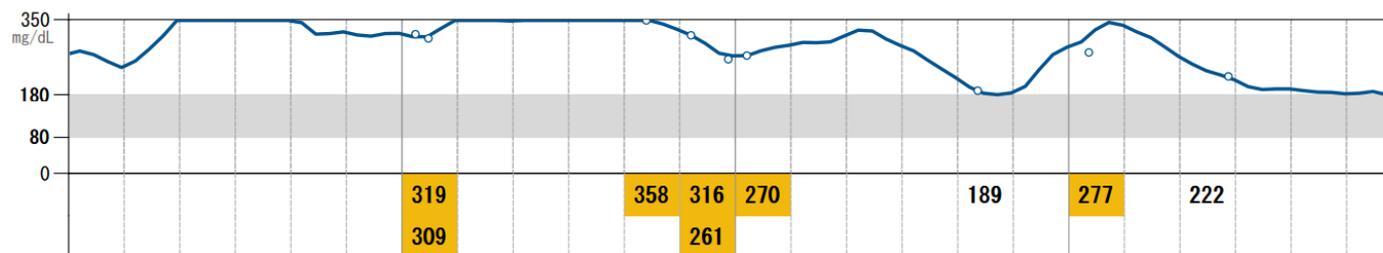
日別記録

2021年8月7日 - 2021年8月20日 (14日)

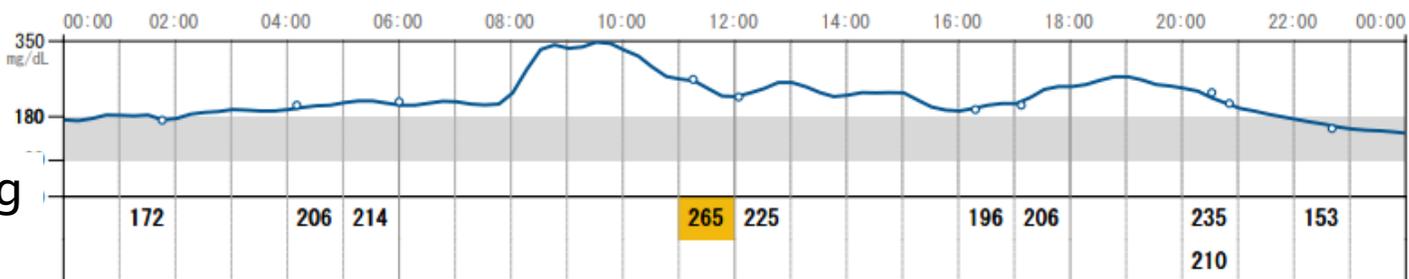
月 8月16日
デグルデク14U



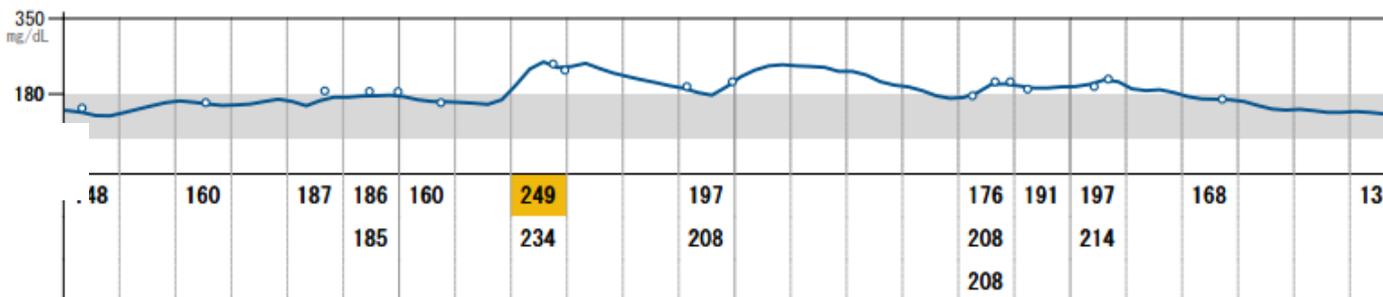
火 8月17日
デグルデク17U



水 8月18日
デグルデク17U
オゼンピック0.25mg



木 8月19日
デグルデク19U



TIR:Time in Range

スナップショット

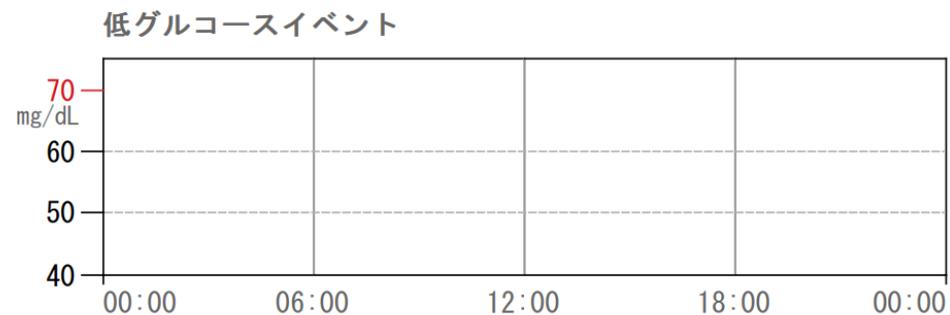
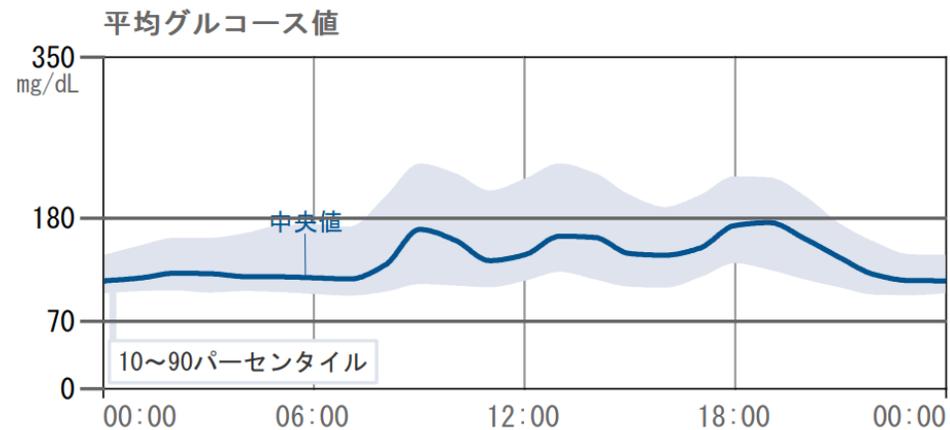
2021年8月18日 - 2021年8月31日 (14日)

📁 グルコース

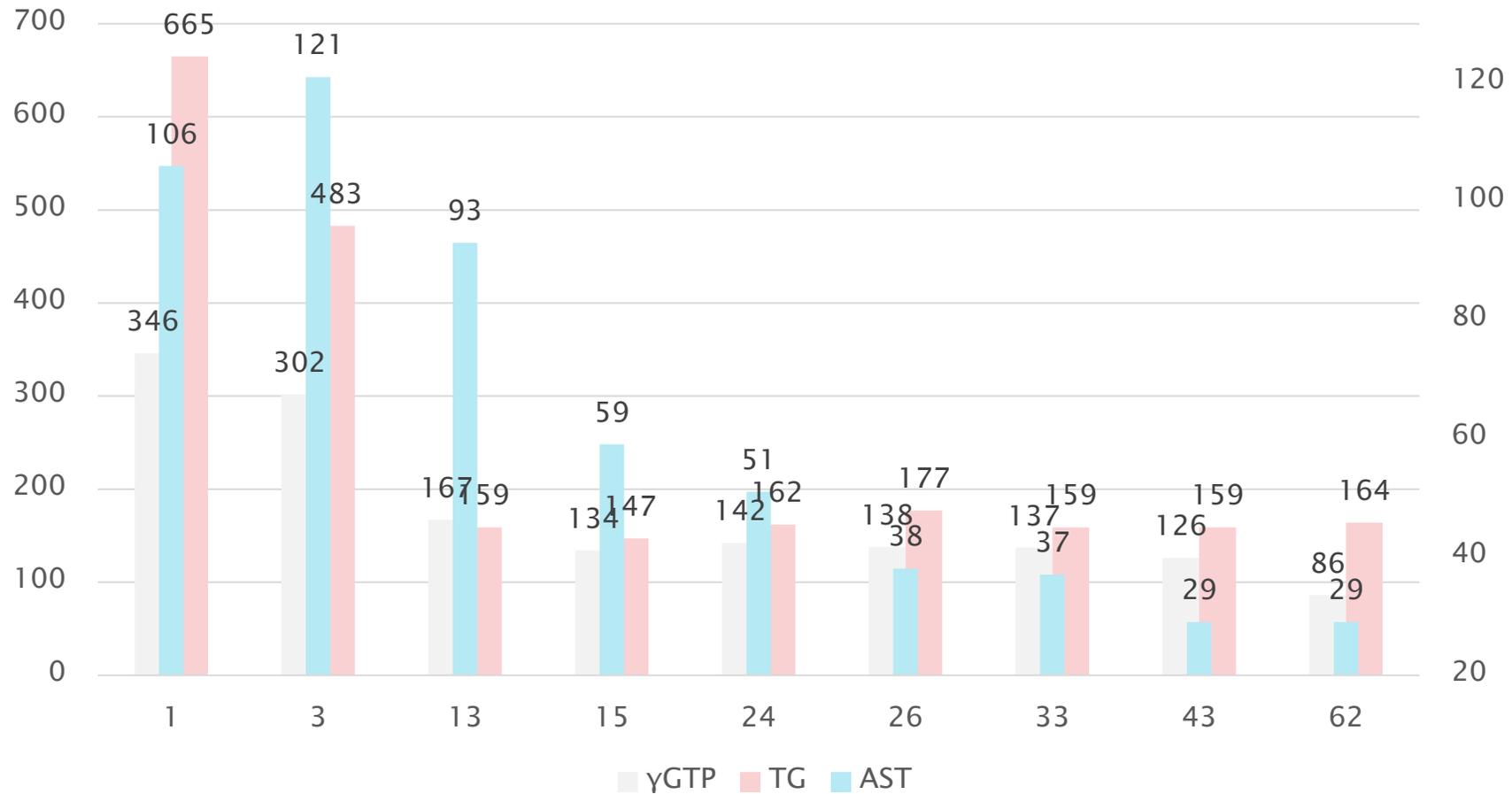
推定A1c **6.7%** または **50 mmol/mol**

平均グルコース値	145 mg/dL
目標より高い割合	18 %
目標範囲内 (TIR)	82 %
目標より低い割合	0 %

低グルコースイベント	0
平均持続時間	0 分

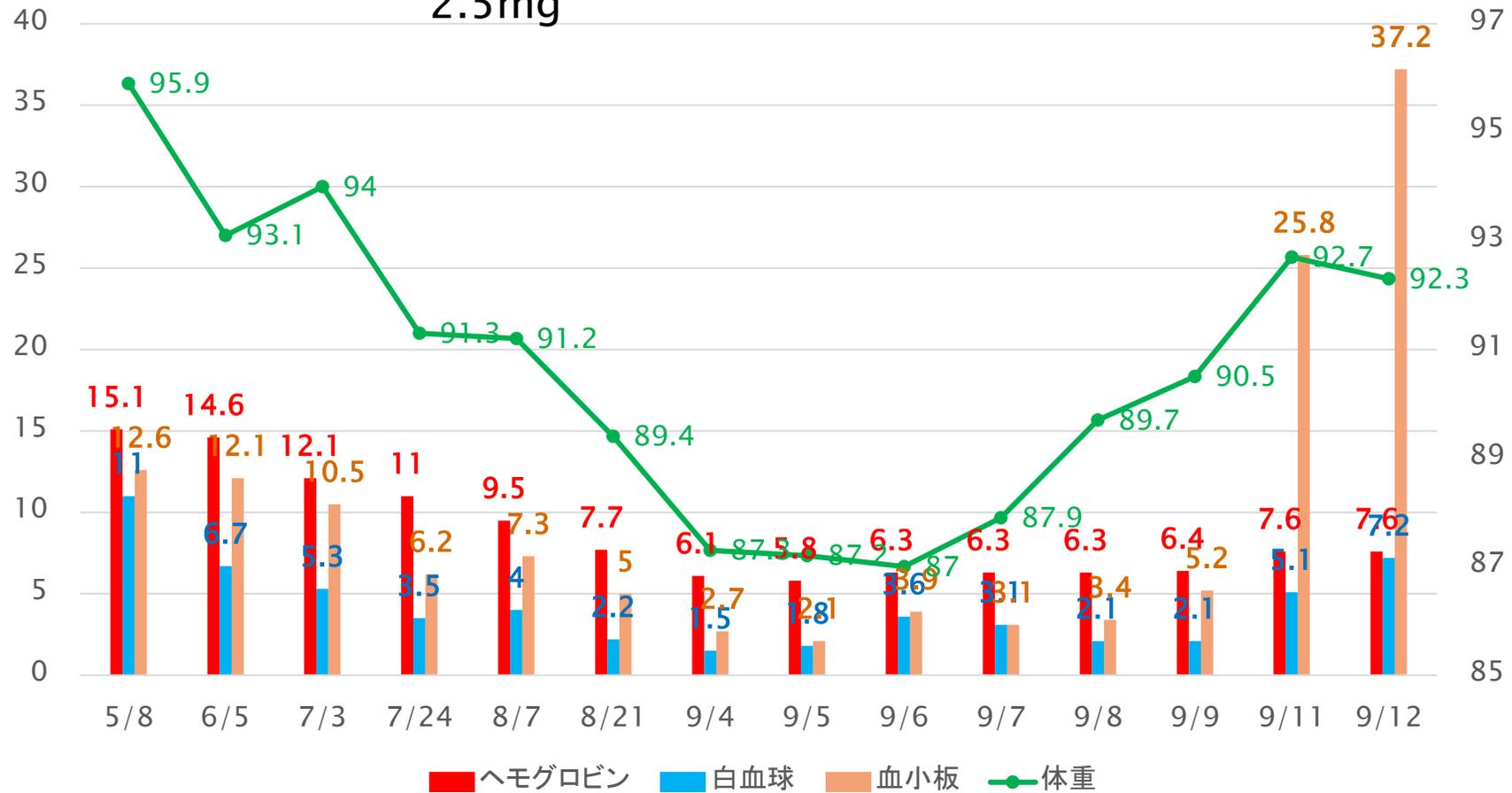


Case 50歳 ♂



紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

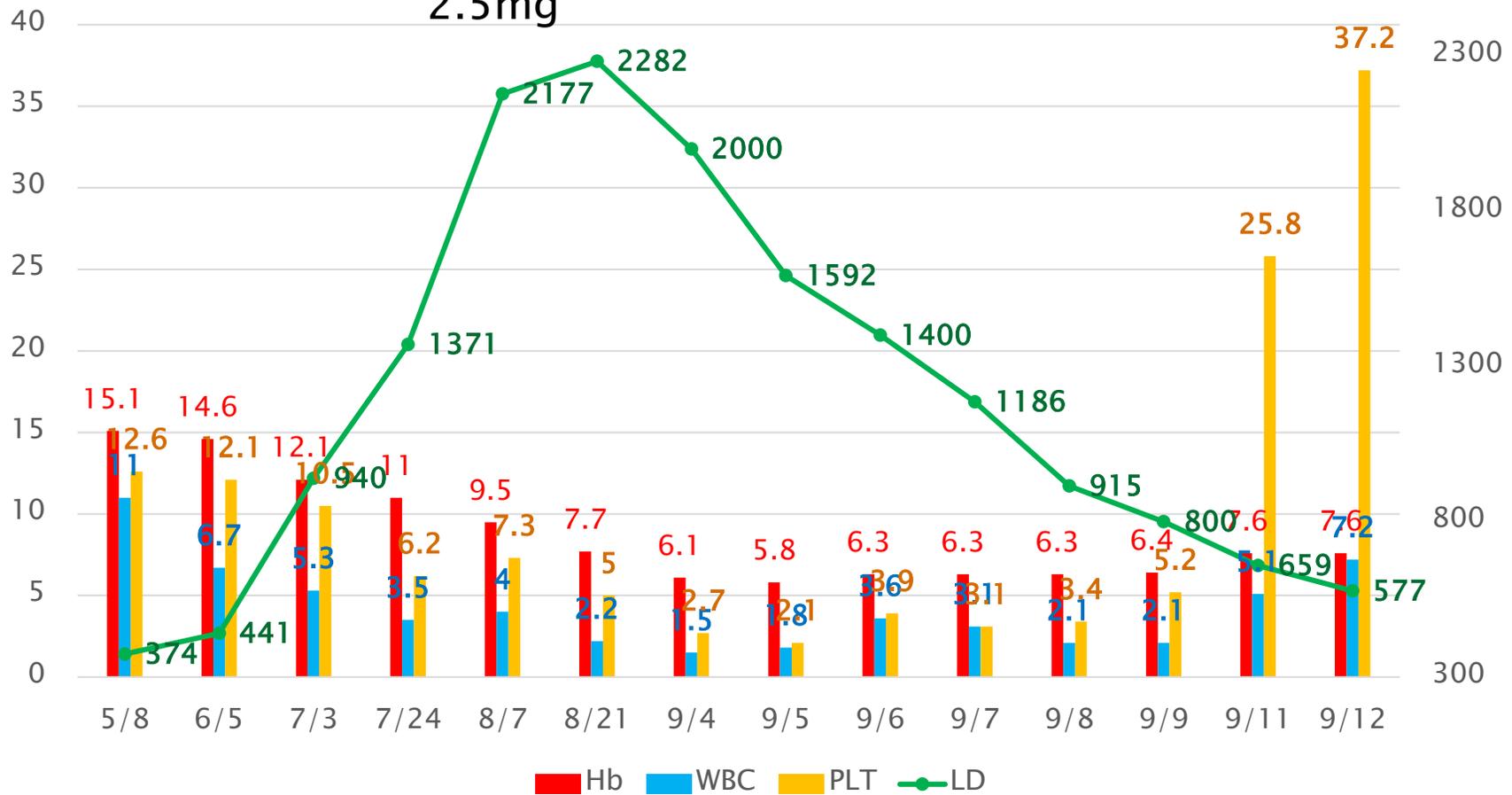
Case 50歳 ♂



オゼンピックは0.25mgより投与開始しております。

紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Case 50歳 ♂



オゼンピックは0.25mgより投与開始しております。

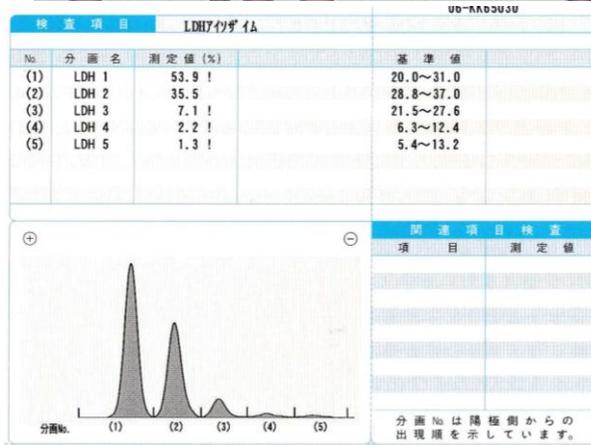
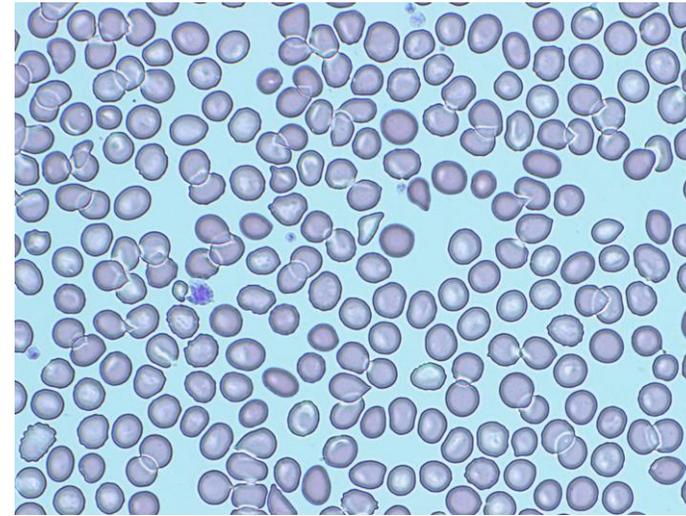
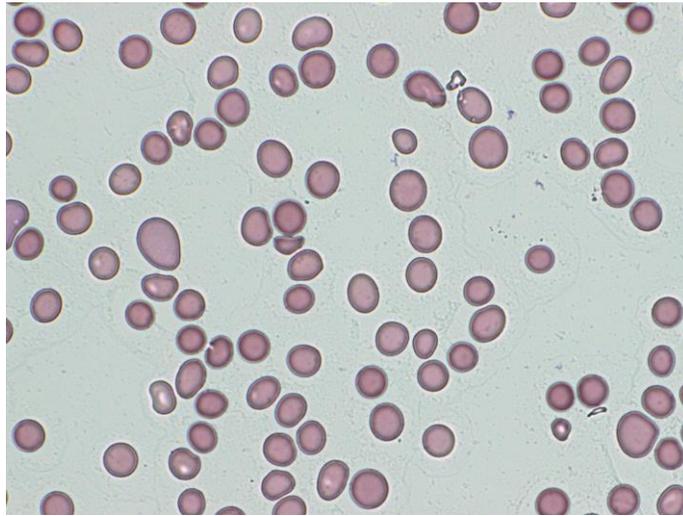
紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Case 50歳 ♂

9月5日血液検査

WBC1800、RBC145×10³、Hb5.8、血小板2.1×10³、MCV117(<99)、MCH40(<38)、Fe65、フェリチン332(<275)、VitB₁₂50(>180)、葉酸2.7(>4)、LD2282(<245)

チルゼパチド(マンジャロ)投与後、食事摂取が全く出来なくなり春雨スープばかり飲んでいました。調子が悪くても会社を解雇されたため受診できなかった。



- 1、2型上昇の分画例です。
 ① LDH活性が500以上、LDH/AST比が10以上。
 1. 悪性貧血：赤芽球由来の可能性が高く、悪性貧血の症例が多い。LDH1>LDH2の時。
 2. 心筋梗塞：まれに心筋梗塞で2日以上経過例での半減期の修飾によります。
 3. 溶血性貧血：赤血球由来、溶血性貧血の可能性が高い。ALLなどで経過観察中に半減期の修飾のため1、2型上昇となります。LDH1>LDH2

GLP-1

**肥満症
糖尿病**

Na利尿ペプチド
抵抗性

高インスリン
血症

MR受容体
活性化

血糖
HbA1c

**CKD
DKD**

心不全

結語

1. 糖尿病治療の目的はHbA1cを下げるのではなくイベントを抑制することである。
2. イベント抑制のために米国、ヨーロッパではHbA1cの値に関わらずGLP-1アナログ製剤とSGLT2阻害薬の投与が推奨されている。
3. 糖尿病関連腎臓病、心不全は高インスリン血症に伴うナトリウム排泄障害や輸入細動脈拡張による過剰ろ過がその成因に関連している。
4. GLP1アゴニストの作用は高血糖やHbA1cの改善よりはむしろ肥満、高インスリン血症の改善が影響していると考える。