# DIABEET 2018-2019

Anu Ambos
endokrinoloogia vanemarst
SA PERH

# MILLEST JUTTU TULEB…

- 2019 – SGLT2 inhibiitorite aasta
- Inkretiinid ja twinkretiinid
- T1DM – tehnoloogia ja immunoprofülaktika

# SGLT2 INHIBIITORID JA KARDIOVASKULAARSETE TULEMUSNÄITAJATEGA UURINGUD

| | EMPA-REG OUTCOME[1] | CANVAS Program[2] | DECLARE-TIMI 58[3] |
|---|---|---|---|
| Drug | Empagliflozin | Canagliflozin | Dapagliflozin |
| Doses analysed | 10 mg, 25 mg (once daily) | 100 mg, 300 mg (once daily) | 10 mg (once daily) |
| Median follow-up time, years | 3·1 | 2·4 | 4·2 |
| Trial participants | 7020 | 10 142 | 17 160 |
| Age, mean | 63·1 | 63·3 | 63·9 |
| Women | 2004 (28·5%) | 3633 (35·8%) | 6422 (37·4%) |
| Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease | 7020 (100%) | 6656 (65·6%) | 6974 (40·6%) |
| Patients with a history of heart failure | 706 (10·1%) | 1461 (14·4%) | 1724 (10·0%) |
| Patients with eGFR <60 mL/min per 1·73 $m^2$ | 1819 (25·9%) | 2039 (20·1%) | 1265 (7·4%) |

Data are n (%) unless otherwise specified. The CANVAS Program consisted of two trials, CANVAS and CANVAS-R, but are presented combined. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

***Table:*** **Randomised controlled phase 3/4 clinical trials of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors**

Zelniker TA et al. Lancet 2018

# SGLT2 INHIBIITORID JA KARDIOVASKULAARSETE TULEMUSNÄITAJATEGA UURINGUD

**2. tüüpi diabeediga patsientidest 15-25% on kaasuv aterosklerootiline südame- ja veresoontehaigus**

## EMPA-REG OUTCOME[2]

**(N=7,020)**

**Placebo MACE rate**
**43.9/1000 pt-yrs**

## CANVAS[3]

**(N=10,142)**

**Placebo MACE rate**
**31.5/1000 pt-yrs**

## DECLARE[4,5]

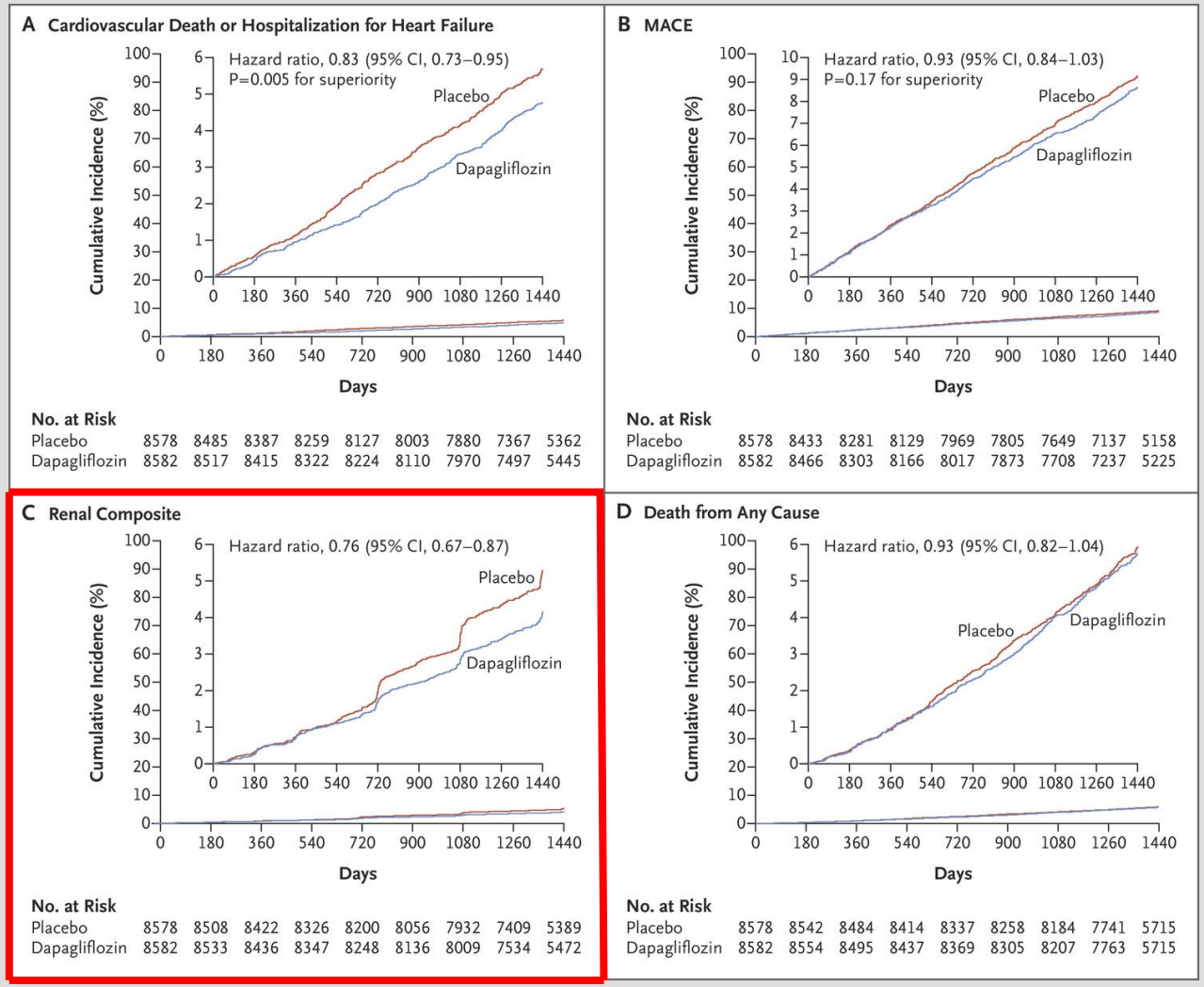
**(N=17,160)**

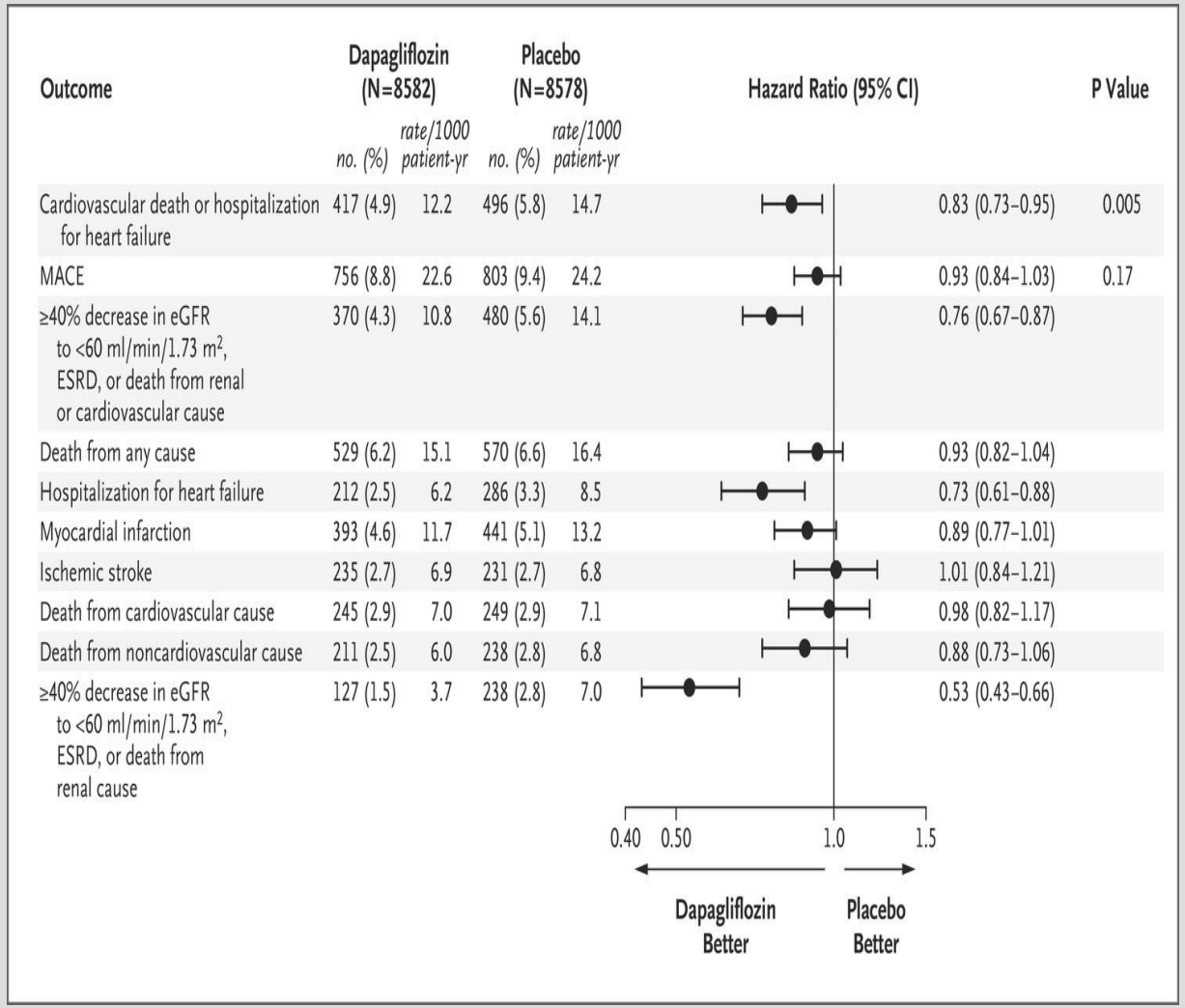
**Placebo MACE rate**
**24.2/1000 pt-yrs**

CV, cardiovascular; eCVD, established CV disease; MACE, major CV events; SGLT-2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes

1. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83; 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657; 4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110; 5. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2018.

# DECLARE-TIMI 58



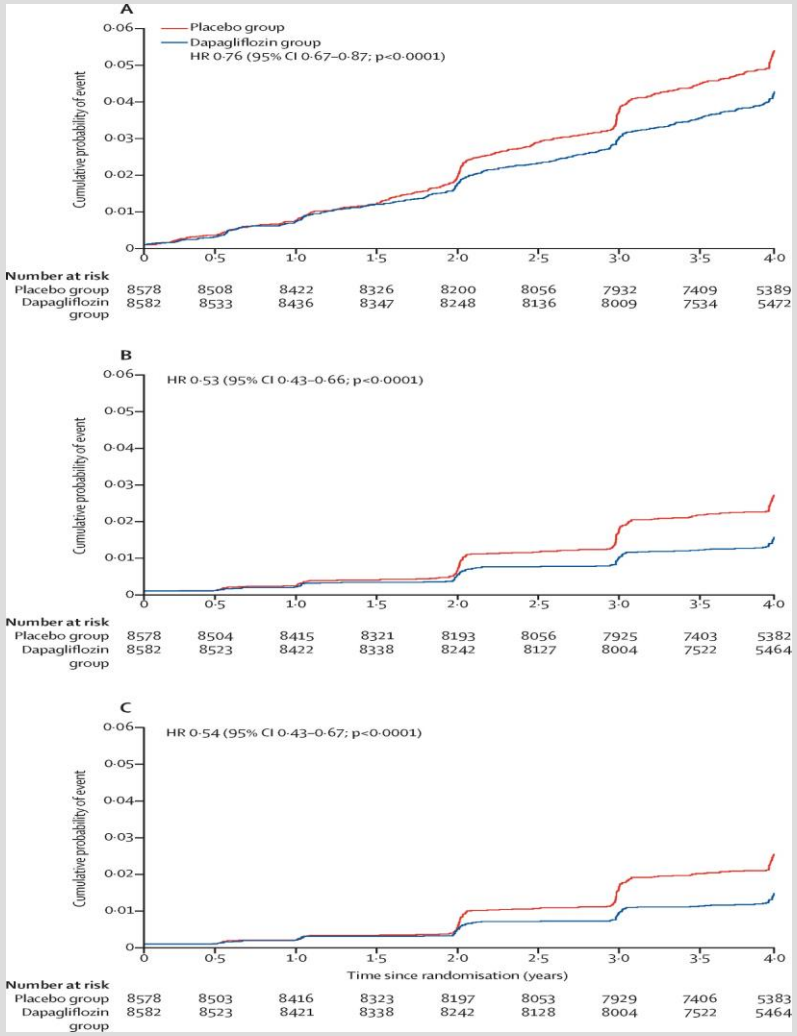



| Outcome | Dapagliflozin (N=8582) no. (%) | Dapagliflozin (N=8582) rate/1000 patient-yr | Placebo (N=8578) no. (%) | Placebo (N=8578) rate/1000 patient-yr | Hazard Ratio (95% CI) | P Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cardiovascular death or hospitalization for heart failure | 417 (4.9) | 12.2 | 496 (5.8) | 14.7 | 0.83 (0.73–0.95) | 0.005 |
| MACE | 756 (8.8) | 22.6 | 803 (9.4) | 24.2 | 0.93 (0.84–1.03) | 0.17 |
| ≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESRD, or death from renal or cardiovascular cause | 370 (4.3) | 10.8 | 480 (5.6) | 14.1 | 0.76 (0.67–0.87) | |
| Death from any cause | 529 (6.2) | 15.1 | 570 (6.6) | 16.4 | 0.93 (0.82–1.04) | |
| Hospitalization for heart failure | 212 (2.5) | 6.2 | 286 (3.3) | 8.5 | 0.73 (0.61–0.88) | |
| Myocardial infarction | 393 (4.6) | 11.7 | 441 (5.1) | 13.2 | 0.89 (0.77–1.01) | |
| Ischemic stroke | 235 (2.7) | 6.9 | 231 (2.7) | 6.8 | 1.01 (0.84–1.21) | |
| Death from cardiovascular cause | 245 (2.9) | 7.0 | 249 (2.9) | 7.1 | 0.98 (0.82–1.17) | |
| Death from noncardiovascular cause | 211 (2.5) | 6.0 | 238 (2.8) | 6.8 | 0.88 (0.73–1.06) | |
| ≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESRD, or death from renal cause | 127 (1.5) | 3.7 | 238 (2.8) | 7.0 | 0.53 (0.43–0.66) | |



Wiviott SD et al. N Engl J Med 2018

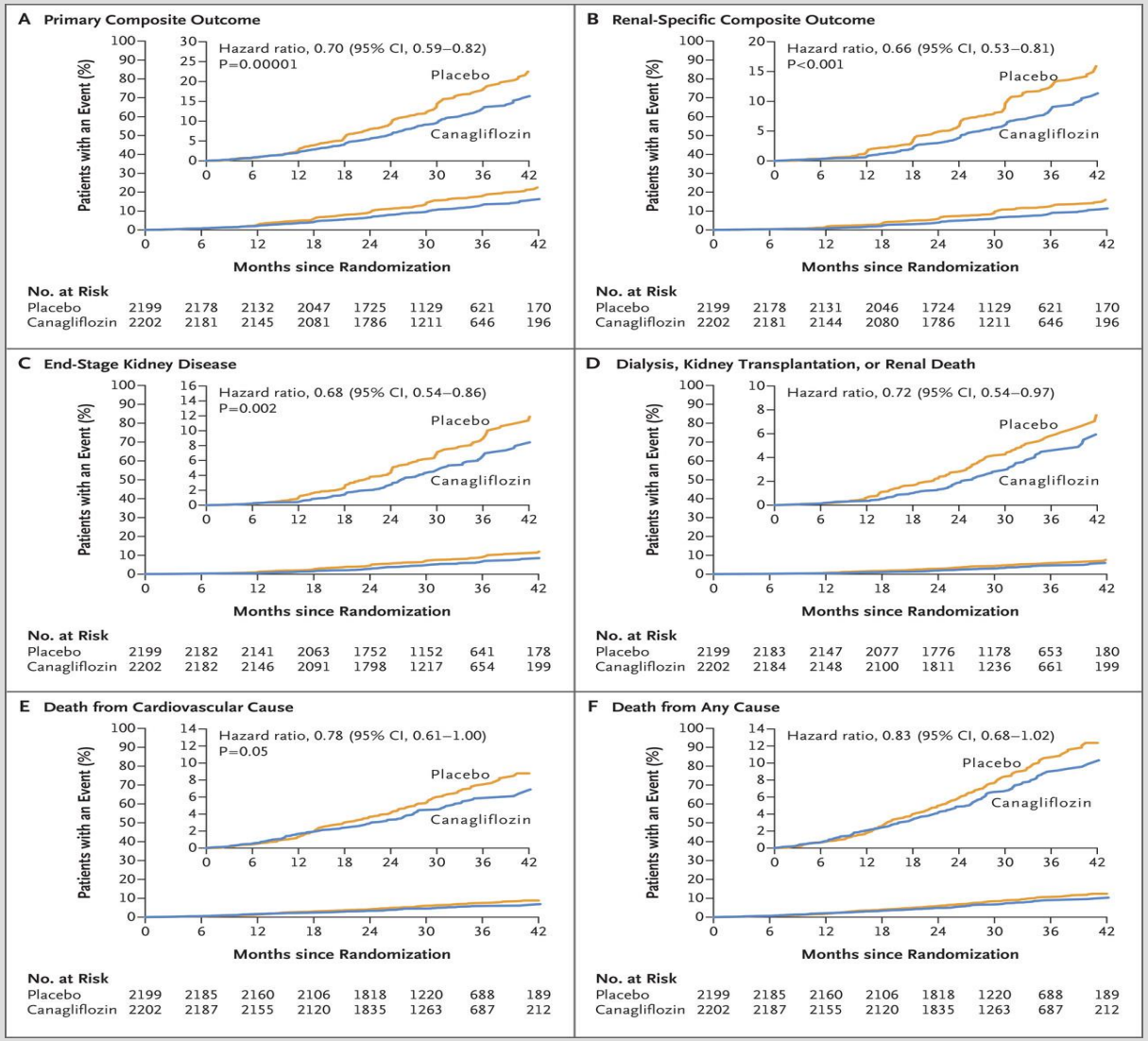
# DECLARE-TIMI58: DAPAGLIFLOSIIN JA NEFROPROTEKTSIOON




- **Teisene kardiorenaalne tulemusnäitaja** – eGFR langus ≥40% väärtusele <60ml/min/1,73m2, lõppstaadiumi neerupuudulikkus (dialüüs, siirdamine või eGFR <15ml/min/1,73m2), kardiovaskulaarne või neerusurm **A**
- Neeruspetsiifiline tulemusnäitaja **B**
- eGFR püsiv langus ≥40% väärtusele <60ml/min/1,73m2 **C**

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 7, 606-617DOI: (10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

# CREDENCE: SGLT2/SGLT1 INHIBIITOR JA NEFROPROTEKTSIOON

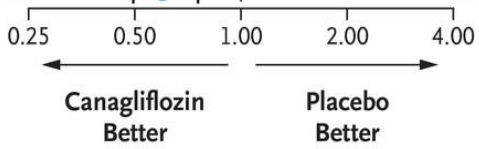



- Uuringusse kaasati T2DM patsiendid langenud neerufunktsiooniga (eGFR 30-90ml/min/1,73m2) ja albuminuuriaga (alb/kreat suhe >300mg/g kuni 5000mg/g), kes juba said RAAS blokeerivat ravi
- **Esmane tulemusnäitaja** oli kombinatsioon lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemisest (dialüüs, siirdamine või püsiv eGFR <15ml/min/1,73m2), seerumi kreatiniinisisalduse kahekordistumisest või kardiovaskulaarsest või neerusurmast
- 4401 osalejat, uuring lõpetati enneaegselt – keskmine jälgimisaeg 2,6 aastat

Perkovic V et al. N Engl J Med 2019

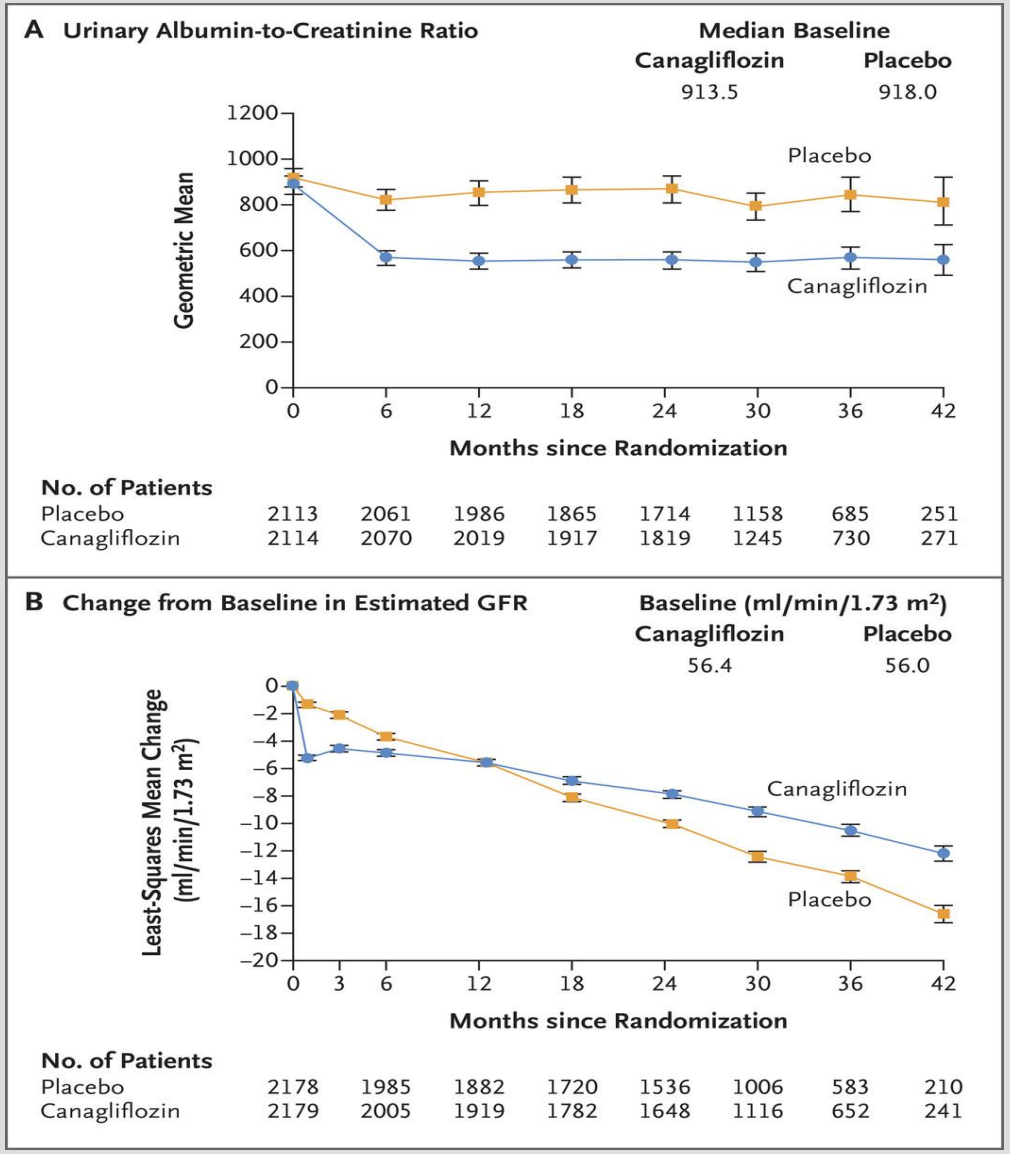
# CREDENCE: SGLT2/SGLT1 INHIBIITOR JA NEFROPRPTEKTSIOON

| Subgroup | Canagliflozin | Placebo | Canagliflozin | Placebo | Hazard Ratio (95% CI) | P Value for Interaction |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *no. of patients/total no.* | | *events/1000 patient-yr* | | | |
| **Primary composite outcome of ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death** | | | | | | |
| Screening estimated GFR | | | | | | 0.11 |
| 30 to <45 ml/min/1.73 m² | 119/657 | 153/656 | 72.2 | 95.4 | 0.75 (0.59–0.95) | |
| 45 to <60 ml/min/1.73 m² | 56/640 | 102/639 | 33.4 | 63.1 | 0.52 (0.38–0.72) | |
| 60 to <90 ml/min/1.73 m² | 70/905 | 85/904 | 29.9 | 36.5 | 0.82 (0.60–1.12) | |
| Baseline UACR | | | | | | 0.49 |
| ≤1000 | 69/1185 | 88/1163 | 22.0 | 28.8 | 0.76 (0.55–1.04) | |
| >1000 | 176/1017 | 252/1036 | 69.6 | 100.8 | 0.67 (0.55–0.81) | |
| **Renal-specific composite outcome of ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death** | | | | | | |
| Screening estimated GFR | | | | | | 0.18 |
| 30 to <45 ml/min/1.73 m² | 85/657 | 115/656 | 51.6 | 71.7 | 0.71 (0.53–0.94) | |
| 45 to <60 ml/min/1.73 m² | 33/640 | 66/639 | 19.7 | 40.8 | 0.47 (0.31–0.72) | |
| 60 to <90 ml/min/1.73 m² | 35/905 | 43/904 | 14.9 | 18.5 | 0.81 (0.52–1.26) | |
| Baseline UACR | | | | | | 0.16 |
| ≤1000 | 29/1185 | 31/1163 | 9.2 | 10.2 | 0.90 (0.54–1.50) | |
| >1000 | 124/1017 | 193/1036 | 49.1 | 77.2 | 0.61 (0.49–0.76) | |




Perkovic V et al. N Engl J Med 2019

# CREDENCE: SGLT2/SGLT1 INHIBIITOR JA NEFROPRPTEKTSIOON




Perkovic V et al. N Engl J Med 2019

# SGLT2-INHIBIITORID JA NEFROPROTEKTSIOON

**a Natriuresis**

Tubuloglomerular feedback

- ↓ $P_G$
- ↑ $P_{BOW}$
- ↓ Proteinuria

Contraction of plasma volume

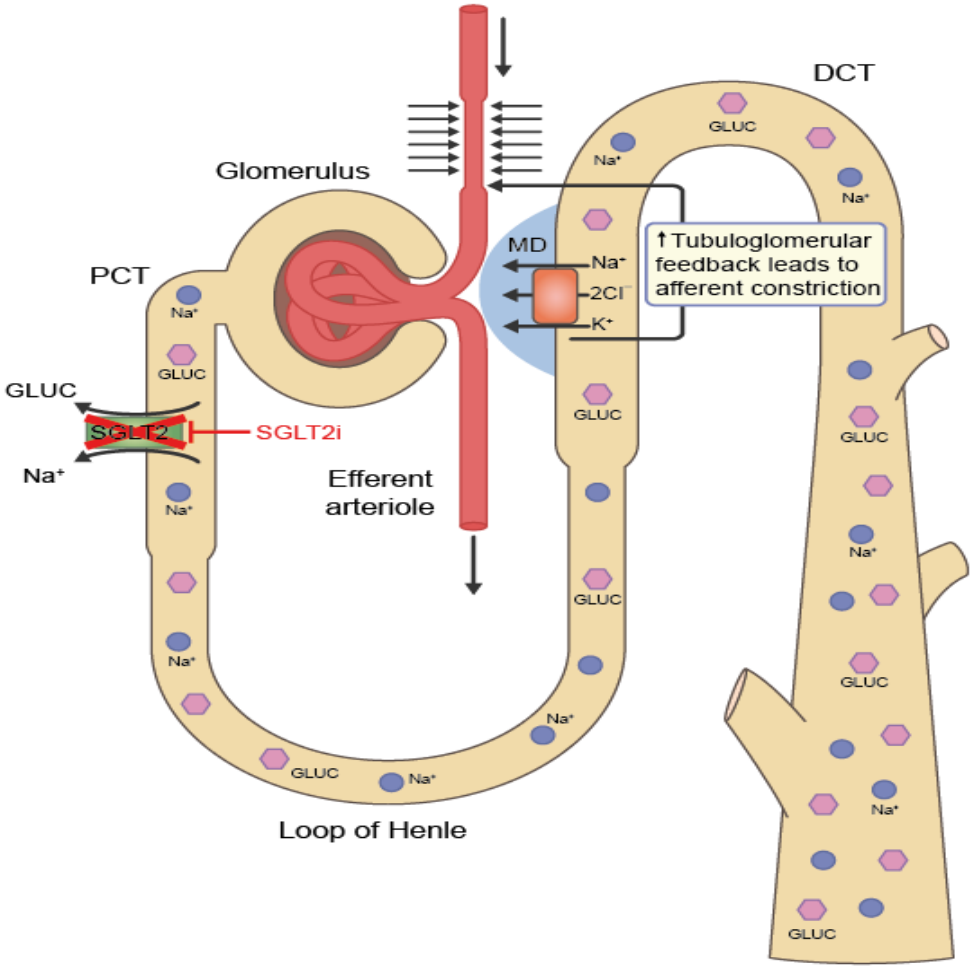
- ↓ Blood pressure
- ↓ Heart failure
- ? Direct/indirect effect on vascular function (e.g. endothelial function)
- ↓ Use of diuretic agents
- ↓ NHE3 activity – additional natriuresis?
- ↑ Erythropoeitin leading to ↑ haematocrit
- ↓ Tubular ischaemia/injury/fibrosis
- ↓ Markers of inflammation
- ↓ Oxidative stress

**b Glycosuria**

↓ $HbA_{1c}$, ↓ Body weight → ↓ Metabolic risk and microvascular complication risk

**c Natriuresis + Glycosuria**

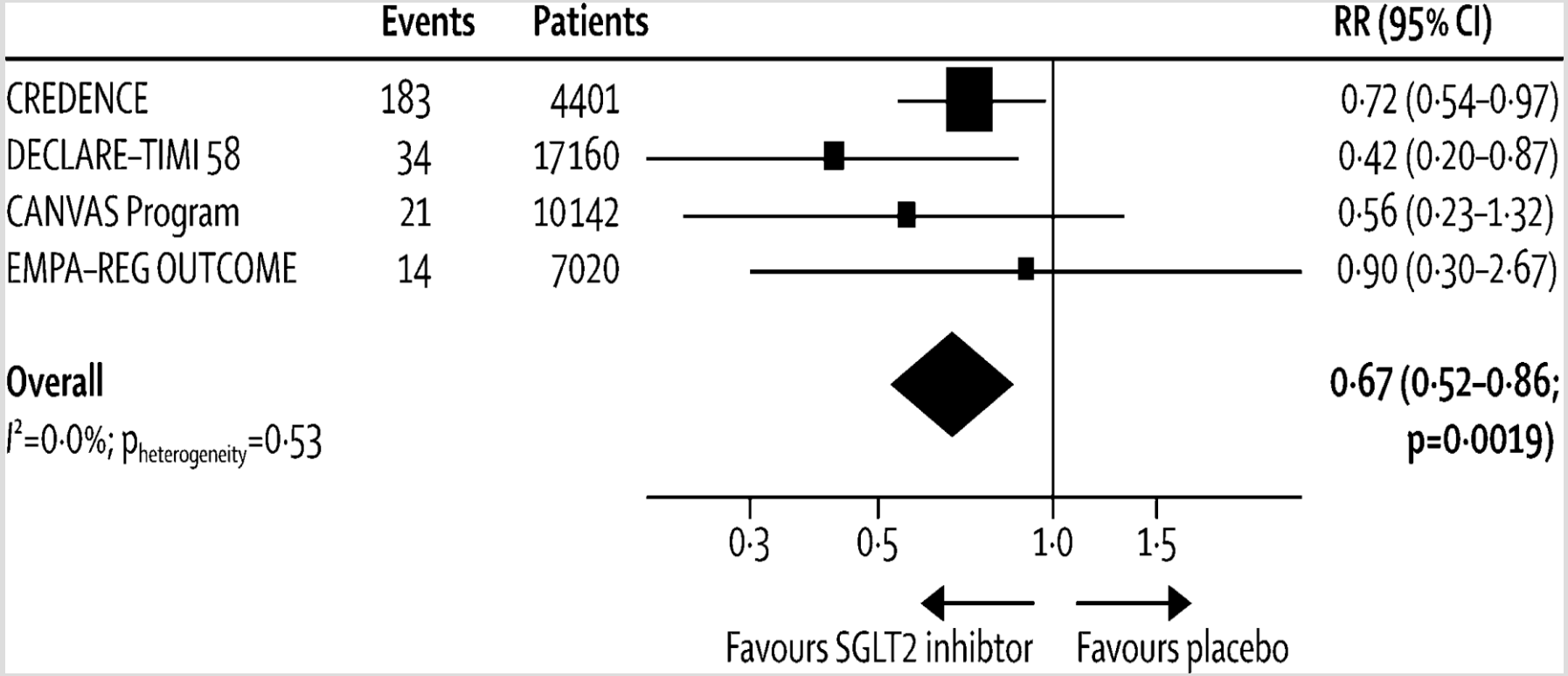
- ↓ Proximal solute reabsorption
- ↓ Energy requirement/utilisation
- ↓ Hypoxia in the kidney




Thomas and Cherney (2018)

Diabetologia

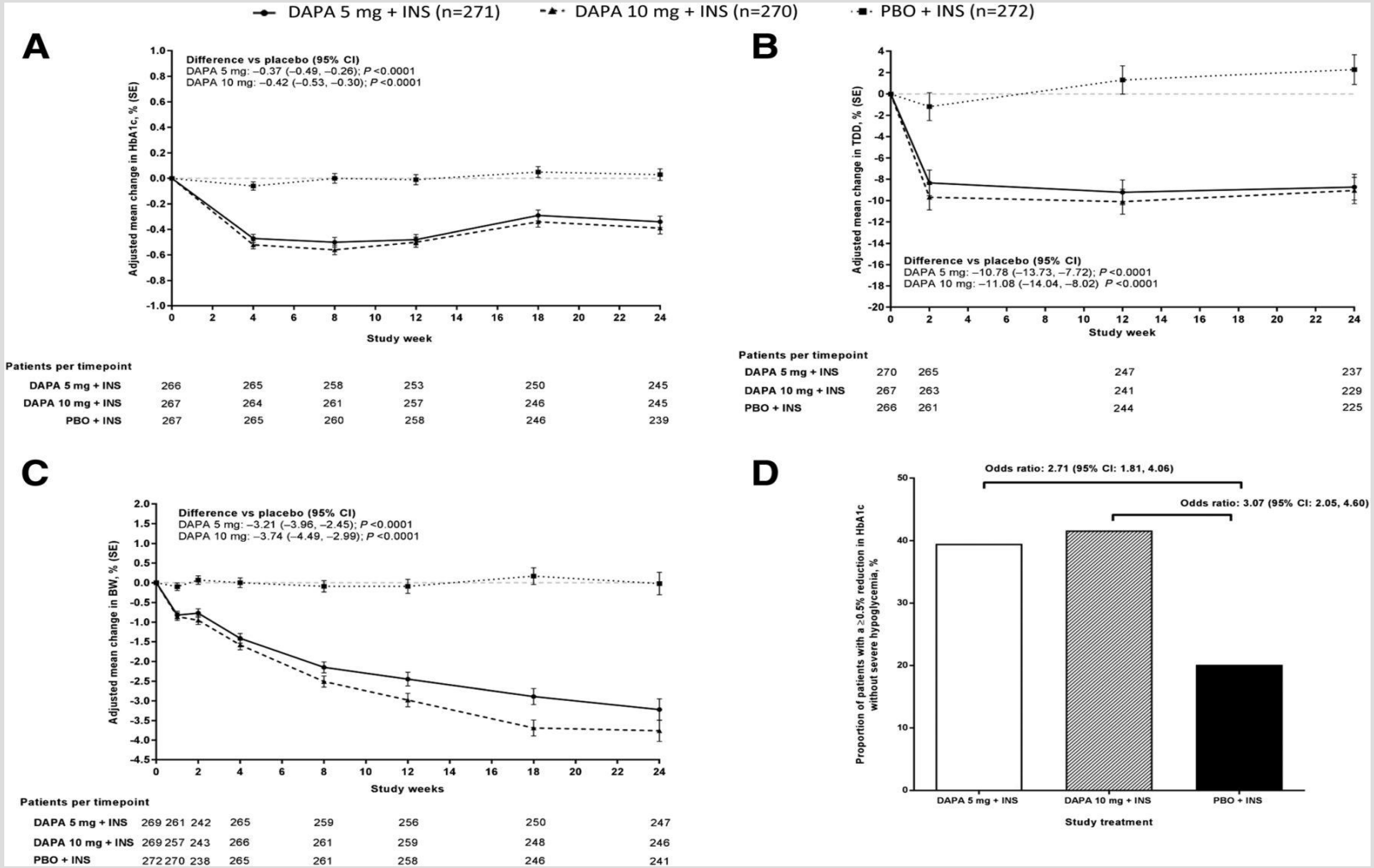
# SGLT2 INHIBIITORID JA DIALÜÜS, SIIRDAMINE VÕI SURM NEERUHAIGUSE TÕTTU




Neuen BL et al. Lancet Diab Endocinol 2019

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 7, 845-854DOI: (10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

# DAPAGLIFLOSIIN JA 1. TÜÜPI DIABEET




Chantal Mathieu et al. Diab Care 2018;41:1938-1946

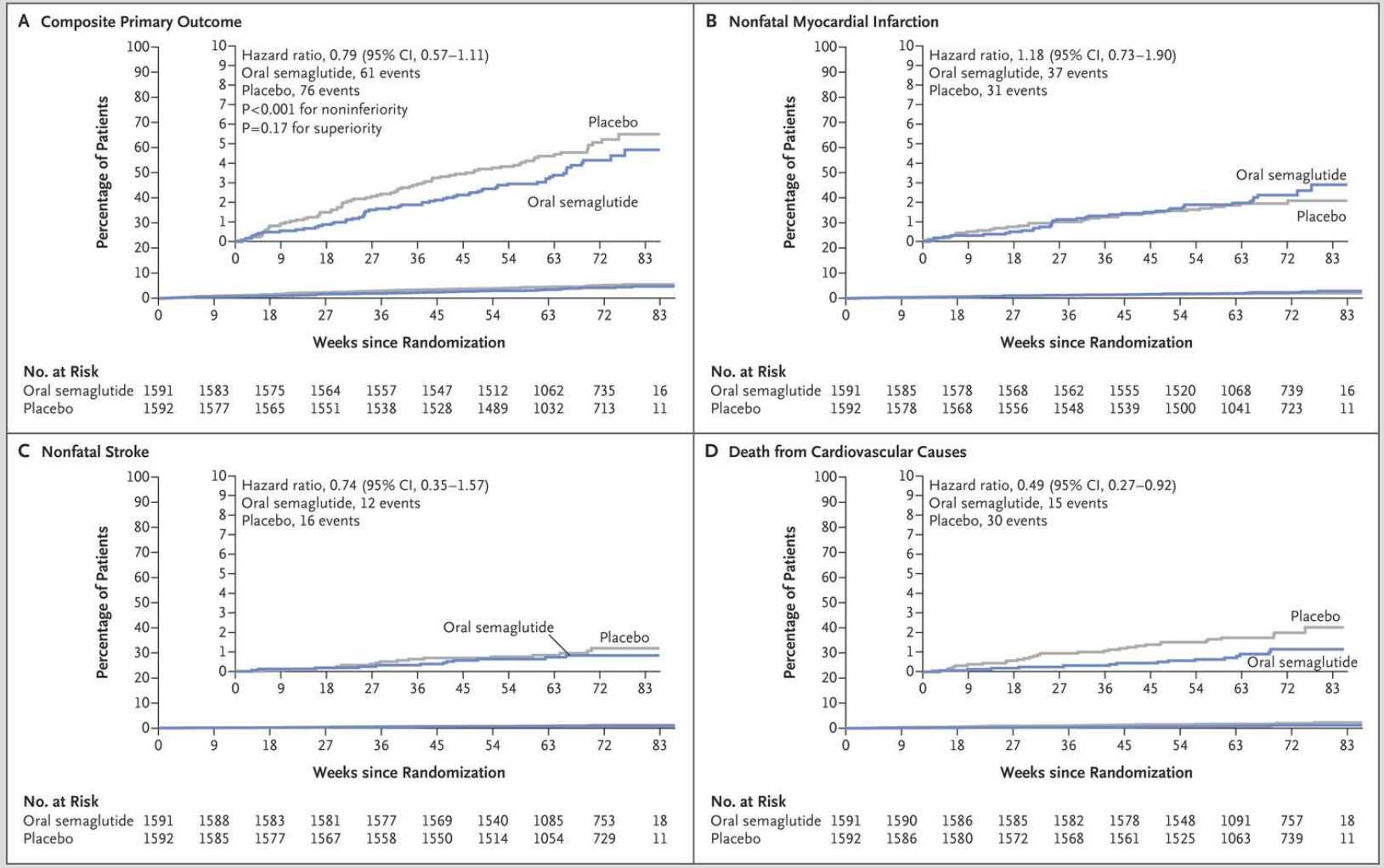
©2018 by American Diabetes Association

American Diabetes Association

# EMA JA NICE SGLT2 INHIBIITORITEST T1DM RAVIS

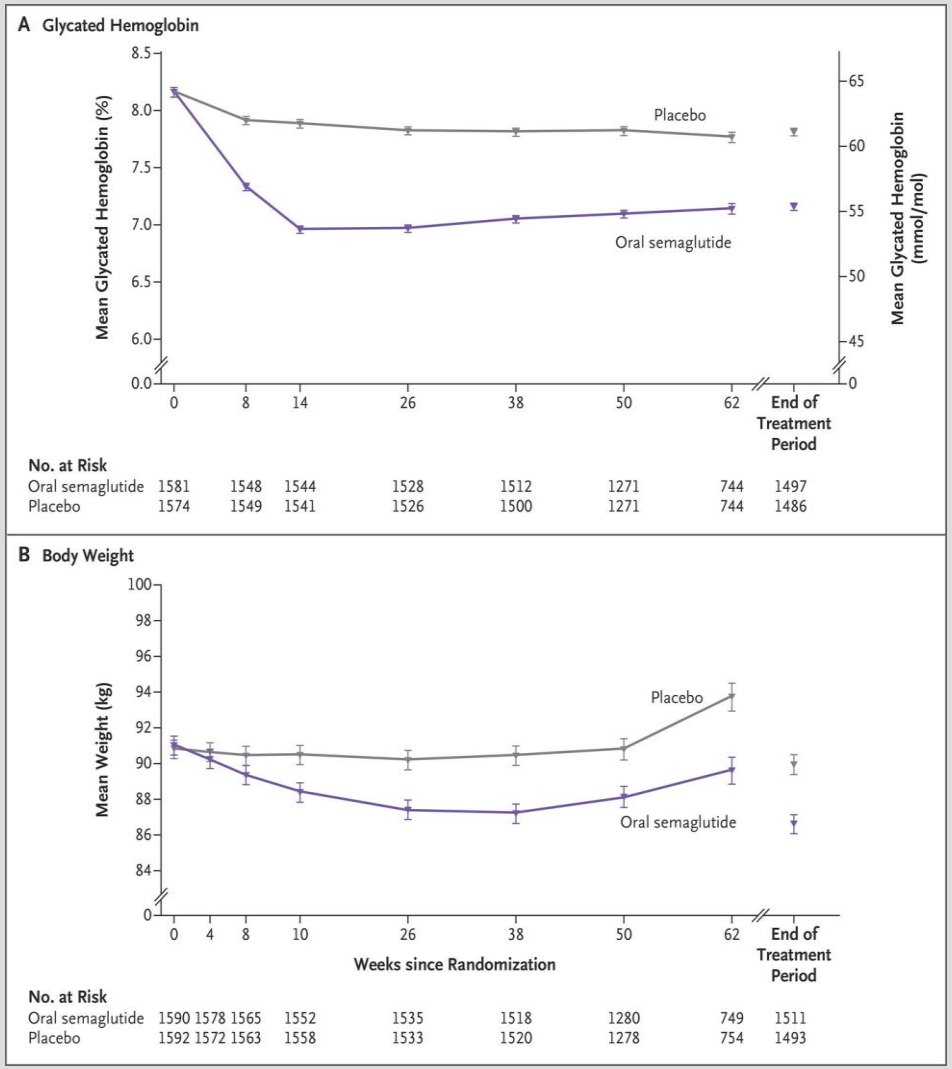
- Dapalgiflosiini (ja sotagliflosiini) võib kasutada lisaravimina insuliinile 1. tüüpi diabeediga patsientide raviks, kelle KMI ≥ 27kg/m2
- Neerufunktsioon peab olema piisav – eGFR ravi alustamisel ≥ 60ml/min 1,73m2
- NICE: insuliini annus peab olema > 0,5TÜ/kg kohta päevas
- Insuliinravi peab pidevalt optimeerima, et hoida ära diabeetilise ketoatsidoosi teket
- Patsiendid peavad eelnevalt saama kaasnevaid riske tutvustava koolituse (patsiendil peab olema võimalus mõõta ketokehi veres või uriinis)
- Patsiente peab jälgima endokrinoloog või diabetoloog
- NICE: dapagliflosiin tuleb ära jätta kui 6 kuud peale ravi alustamist pole glükeemiline kontroll paranenud

# PIONEER 6 – SUUKAUDNE SEMAGLUTIID




Husain M et al. N Engl J Med 2019

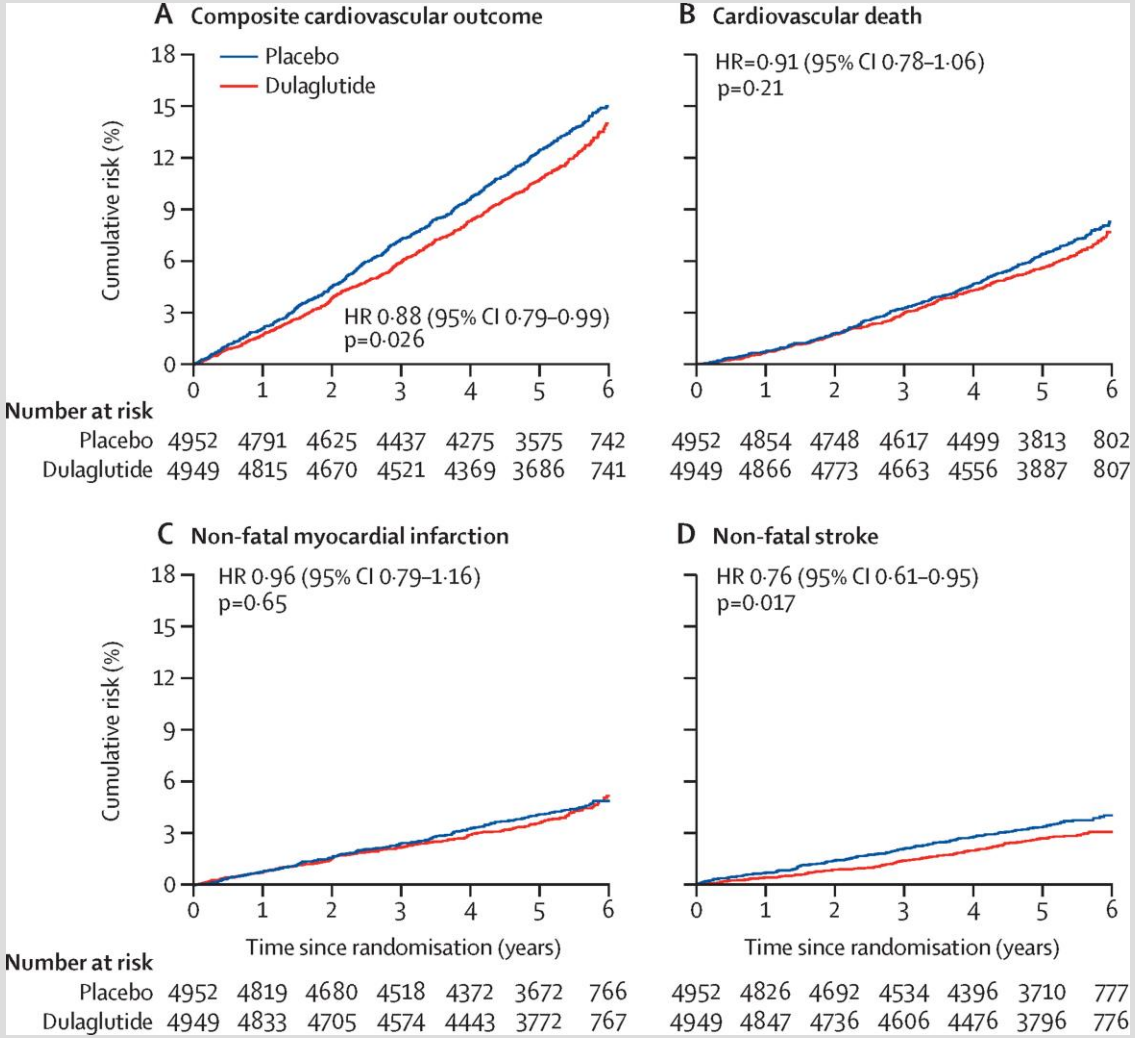
# PIONEER 6 – SUUKAUDNE SEMAGLUTIID




- 3183 osalejaga 15,9 kuud kestnud uuring
- Uuringusse kaasamise kriteeriumid: vanus ≥50a. ja varem diagnoositud SVH või KNH või vanus ≥60a. ja kardiovaskulaarsed riskitegurid
- Esmane tulemusnäitaja 3-komponendiline MACE – võrreldes platseeboga olulist erinevust ei leitud
- HbA1c langus uuringu lõpuks algusega võrreldes 1% semaglutiidi ja 0,3% plastseeborühmas
- Kehakaalu langus uuuingu lõpuks algusega võrreldes 4,2kg semaglutiidi ja 0,8kg platseeborühmas

Husain M et al. N Engl J Med 2019

# REWIND - DULAGLUTIID



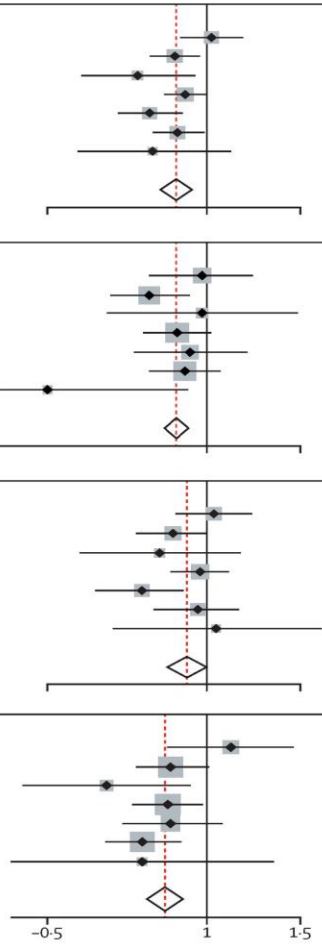

- 9901 osalejaga 5,4 aastat kestnud uuring
- Osalejate keskmine vanus 66,2a., diabeedi kestus eelnevalt 9,5a., HbA1c oli keskmiselt 7,2%, ainult 31,5% oli varasemalt diagnoositud SVH ja 22,2% oli eGFR <60ml/min/1,73m2
- Esmane tulemusnäitaja 3-komponendiline MACE, mille suhtes ilmnes dulaglutiidi statistiliselt oluline paremus

*The Lancet* 2019 394, 121-130DOI: (10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

Gerstein HC et al. Lancet 2019

# GLP-1 RA UURINGUD JA NENDE TULEMUSNÄITAJAD

| | GLP-1 receptor agonist n/N (%) | Placebo n/N (%) | Hazard ratio (95% CI) | NNT (95% CI) | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| **Three-component MACE** | | | | | |
| ELIXA | 400/3034 (13%) | 392/3034 (13%) | 1·02 (0·89–1·17) | | 0·78 |
| LEADER | 608/4668 (13%) | 694/4672 (15%) | 0·87 (0·78–0·97) | | 0·015 |
| SUSTAIN-6 | 108/1648 (7%) | 146/1649 (9%) | 0·74 (0·58–0·95) | | 0·016 |
| EXSCEL | 839/7356 (11%) | 905/7396 (12%) | 0·91 (0·83–1·00) | | 0·061 |
| Harmony Outcomes | 338/4731 (7%) | 428/4732 (9%) | 0·78 (0·68–0·90) | | <0·0001 |
| REWIND | 594/4949 (12%) | 663/4952 (13%) | 0·88 (0·79–0·99) | | 0·026 |
| PIONEER 6 | 61/1591 (4%) | 76/1592 (5%) | 0·79 (0·57–1·11) | | 0·17 |
| **Overall** ($I^2$=40·9%, p=0·118) | **2948/27 977 (11%)** | **3304/28 027 (12%)** | **0·88 (0·82–0·94)** | **75 (50–151)** | **<0·0001** |
| **Cardiovascular death** | | | | | |
| ELIXA | 156/3034 (5%) | 158/3034 (5%) | 0·98 (0·78–1·22) | | 0·85 |
| LEADER | 219/4668 (5%) | 278/4672 (6%) | 0·78 (0·66–0·93) | | 0·007 |
| SUSTAIN-6 | 44/1648 (3%) | 46/1649 (3%) | 0·98 (0·65–1·48) | | 0·92 |
| EXSCEL | 340/7356 (5%) | 383/7396 (5%) | 0·88 (0·76–1·02) | | 0·096 |
| Harmony Outcomes | 122/4731 (3%) | 130/4732 (3%) | 0·93 (0·73–1·19) | | 0·58 |
| REWIND | 317/4949 (6%) | 346/4952 (7%) | 0·91 (0·78–1·06) | | 0·18 |
| PIONEER 6 | 15/1591 (1%) | 30/1592 (2%) | 0·49 (0·27–0·92) | | 0·021 |
| **Overall** ($I^2$=13·5%, p=0·327) | **1277/27 977 (5%)** | **1471/28 027 (5%)** | **0·88 (0·81–0·96)** | **163 (103–489)** | **0·003** |
| **Fatal or non-fatal myocardial infarction** | | | | | |
| ELIXA | 270/3034 (9%) | 261/3034 (9%) | 1·03 (0·87–1·22) | | 0·71 |
| LEADER | 292/4668 (6%) | 339/4672 (7%) | 0·86 (0·73–1·00) | | 0·046 |
| SUSTAIN-6 | 54/1648 (3%) | 67/1649 (4%) | 0·81 (0·57–1·16) | | 0·26 |
| EXSCEL | 483/7356 (7%) | 493/7396 (7%) | 0·97 (0·85–1·10) | | 0·62 |
| Harmony Outcomes | 181/4731 (4%) | 240/4732 (5%) | 0·75 (0·61–0·90) | | 0·003 |
| REWIND | 223/4949 (5%) | 231/4952 (5%) | 0·96 (0·79–1·15) | | 0·63 |
| PIONEER 6* | 37/1591 (2%) | 31/1592 (2%) | 1·18 (0·73–1·90) | | 0·49 |
| **Overall** ($I^2$=27·4%, p=0·219) | **1540/27 977 (6%)** | **1662/28 027 (6%)** | **0·91 (0·84–1·00)** | **193 (109–NA)** | **0·043** |
| **Fatal or non-fatal stroke** | | | | | |
| ELIXA | 67/3034 (2%) | 60/3034 (2%) | 1·12 (0·79–1·58) | | 0·54 |
| LEADER | 173/4668 (4%) | 199/4672 (4%) | 0·86 (0·71–1·06) | | 0·16 |
| SUSTAIN-6 | 30/1648 (2%) | 46/1649 (3%) | 0·65 (0·41–1·03) | | 0·066 |
| EXSCEL | 187/7356 (3%) | 218/7396 (3%) | 0·85 (0·70–1·03) | | 0·095 |
| Harmony Outcomes | 94/4731 (2%) | 108/4732 (2%) | 0·86 (0·66–1·14) | | 0·30 |
| REWIND | 158/4949 (3%) | 205/4952 (4%) | 0·76 (0·62–0·94) | | 0·01 |
| PIONEER 6* | 12/1591 (1%) | 16/1592 (1%) | 0·74 (0·35–1·57) | | 0·43 |
| **Overall** ($I^2$=0·0%, p=0·557) | **721/27 977 (3%)** | **852/28 027 (3%)** | **0·84 (0·76–0·93)** | **209 (139–477)** | **<0·0001** |

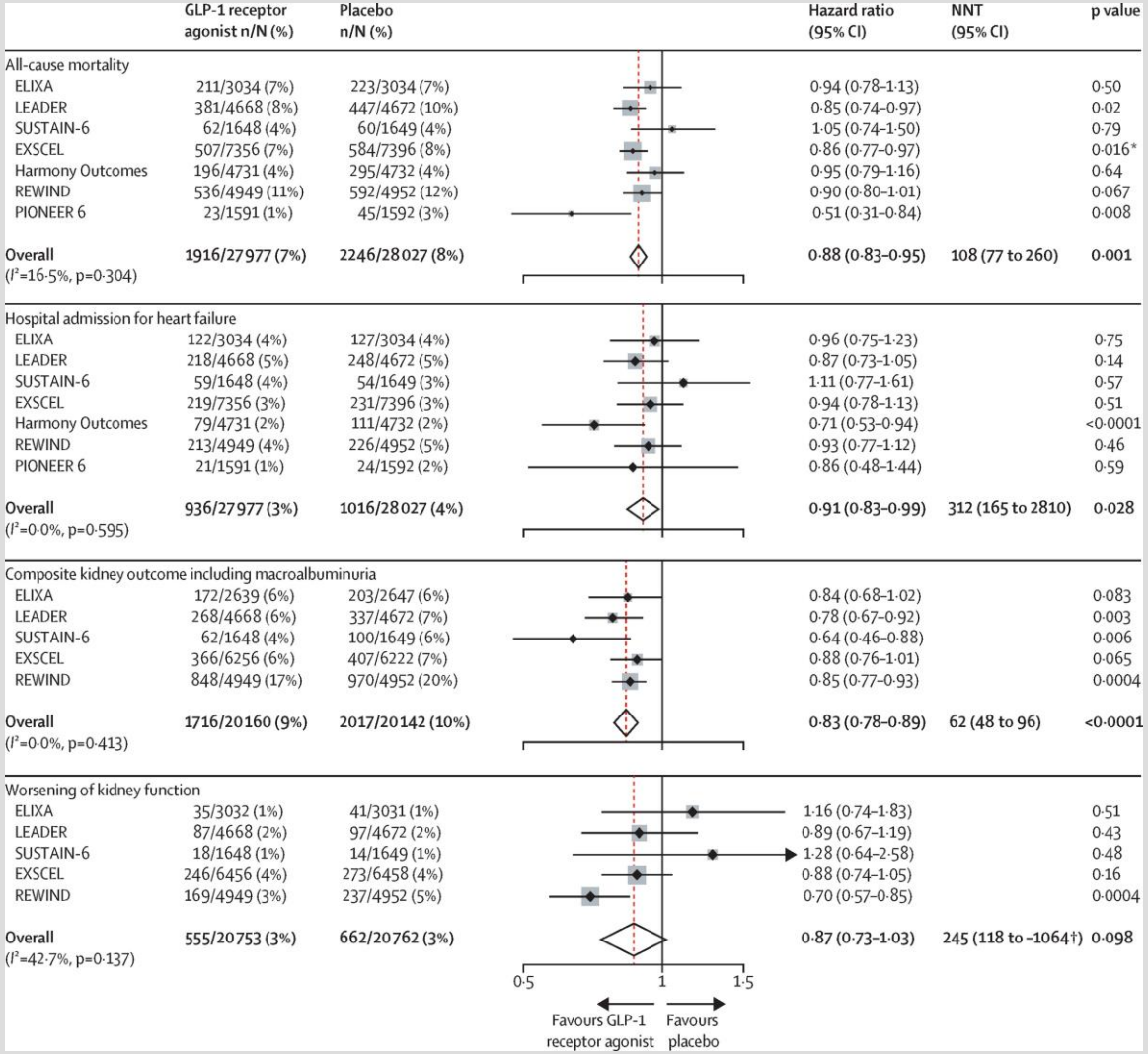



- GLP-1 RA vähendasid 3-komponendilise MACE riski 12% (NNT 75 keskmise jälgimisperioodi 3,2a. jooksul)
- Kardiovaskulaarse surma risk vähenes samuti 12% (NNT 163)
- Ajuinfarkti risk (fataalne ja mittefataalne ajuinfarkt) vähenes 16% (NNT 209)
- Risk langes sarnaselt nii sekundaarse kui primaarse preventsiooni kontingendil

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 7, 776-785DOI: (10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

Kristensen SI et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019

# GLP-1 RA UURINGUD JA NENDE TULEMUSNÄITAJAD




- Üldsuremuse risk vähenes 12% (NNT 108)
- Vähenes ka südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste risk 9% (NNT 312)
- GLP-1 RA-d vähendavad albuminuuriat, kuid ei mõjuta oluliselt neerufunktsiooni
- Kasuliku toime saabumine võtab aega ja mõju on tõenäoliselt ülekaalukalt antiaterotrombootiline

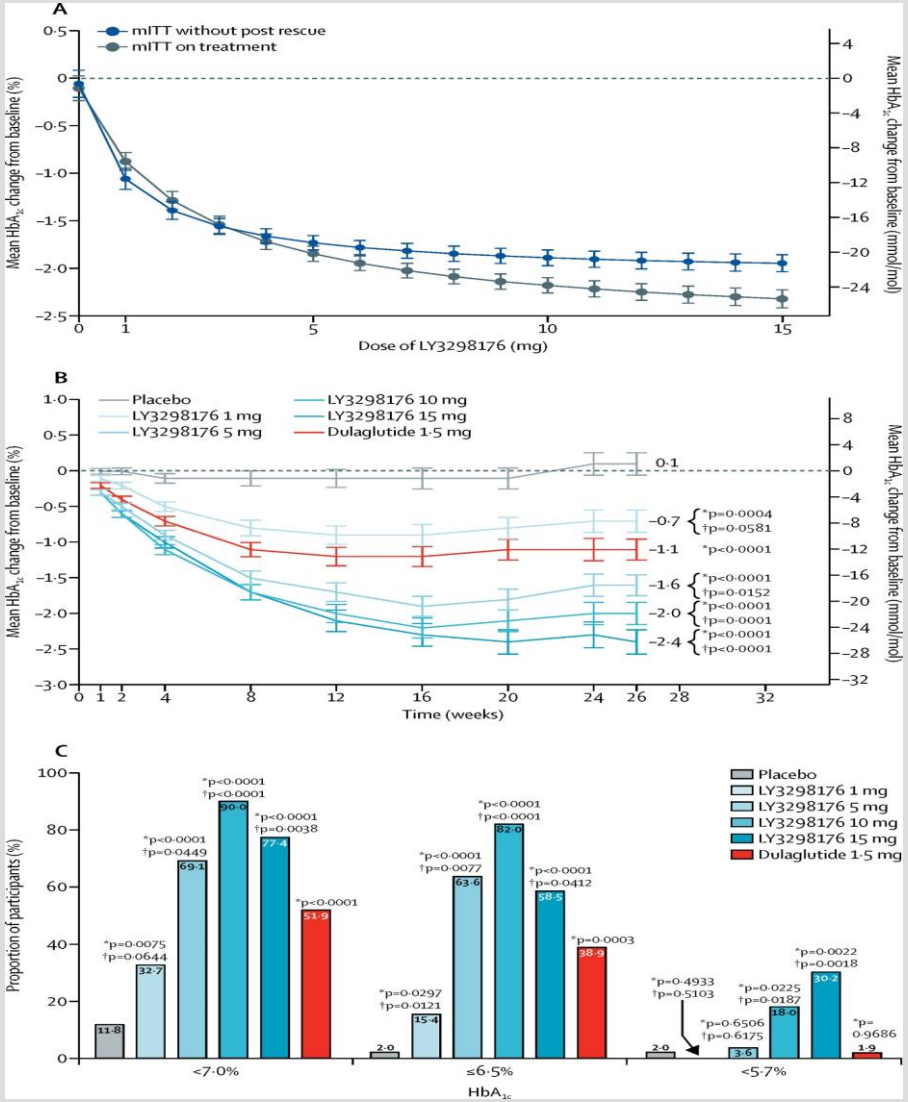
Kristensen SI et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 7, 776-785DOI: (10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

# TWINKRETIINID (KAKSIKAGONISTID) – SAMM EDASI?

- **GLP-1** sekreteeritakse vereringesse enteroendokriinsete L-rakkude poolt vastuseks glükoosi ja teiste toitainete imendumisele. GLP-1 potentseerib insuliini vabanemist kõhunäärme β-rakkudes ja suprimeerib glükagooni vabanemist α-rakkudest. Farmakoloogilises kontsentratsioonis aeglustab GLP-1 ka maotühjenemist ja pärsib isu
- **GIP** (glükoossõltuv insulinotroopne polüpeptiid) sekreteeritakse vereringesse enteroendokriinsete K-rakkude poolt ja see stimuleerib samuti insuliini vabanemist kõhunäärme β-rakkudest. Tõenäoliselt reguleerib lipolüüsi ja lipogeneesi rasvkoes ning vähendab isu ja suurendab energiakadu toimides retseptoritele ajus
- T2DM patsientidel on GIP insulinotroopne toime tugevalt häiritud tõenäoliselt glükotoksilisuse tõttu ja võiks olla kompensatsiooni paranemisel vähemalt osaliselt taastatav

# GIP/GLP-1 RETSEPTORITE KAKSIKAGONIST JA GLÜKEEMILINE KONTROLL



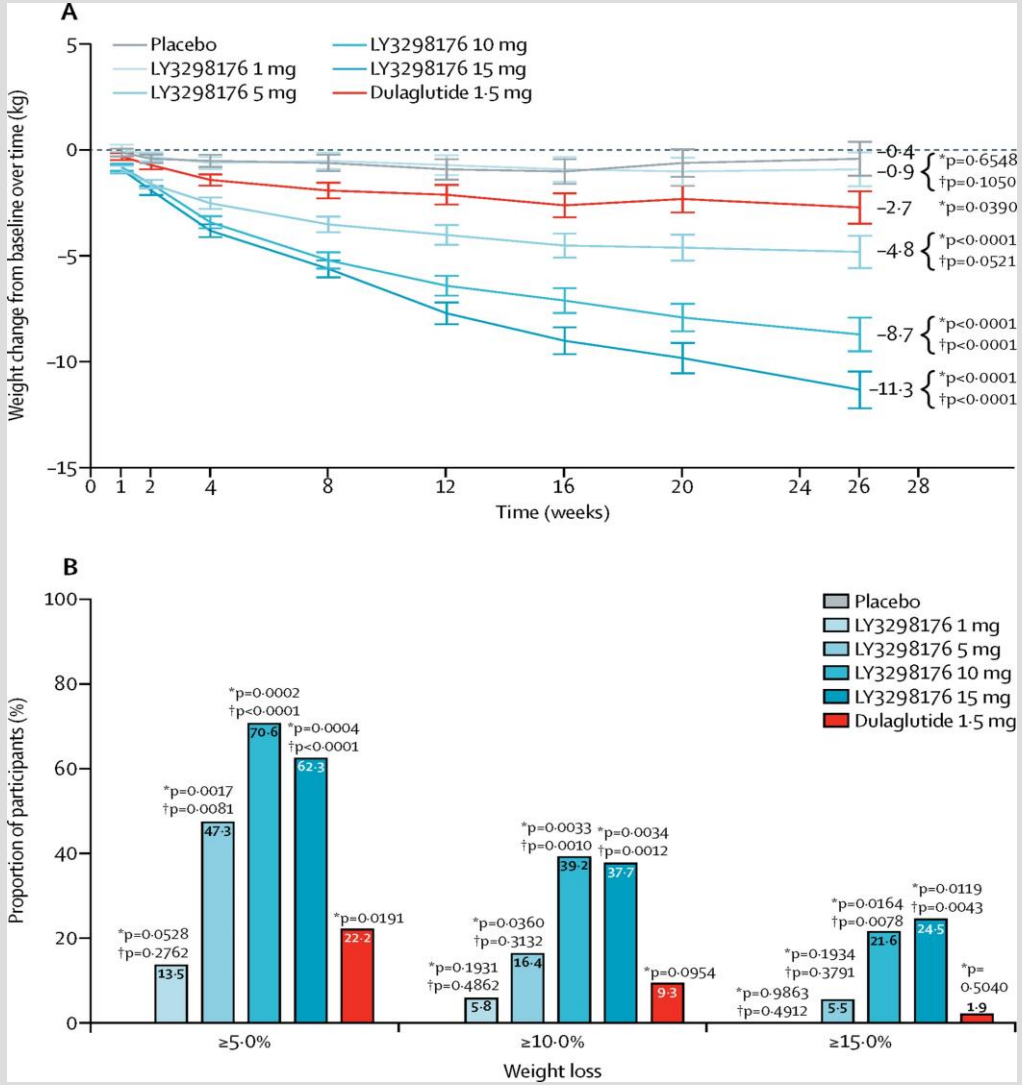

- 26 nädalat kestnud 2b faasi randomiseeritud topeltpime multikeskuseline uuring 318 patsiendil
- LY3298176 – 39-aminohappeline sünteetiline peptiid, GIP/GLP-1 retseptorite agonist
- Manustatav subkutaanselt 1 kord nädalas
- Võrdlus platseeboga ja aktiivse võrdluspreparaadi dulaglutiidiga 1,5mg annuses

Frias JP et al. Lancet 2018

*The Lancet* 2018 392, 2180-2193DOI: (10.1016/S0140-6736(18)32260-8)

Copyright © 2018 Elsevier Ltd Terms and Conditions

# GIP/GLP-1 RETSEPTORITE KAKSIKAGONIST JA KEHAKAAL



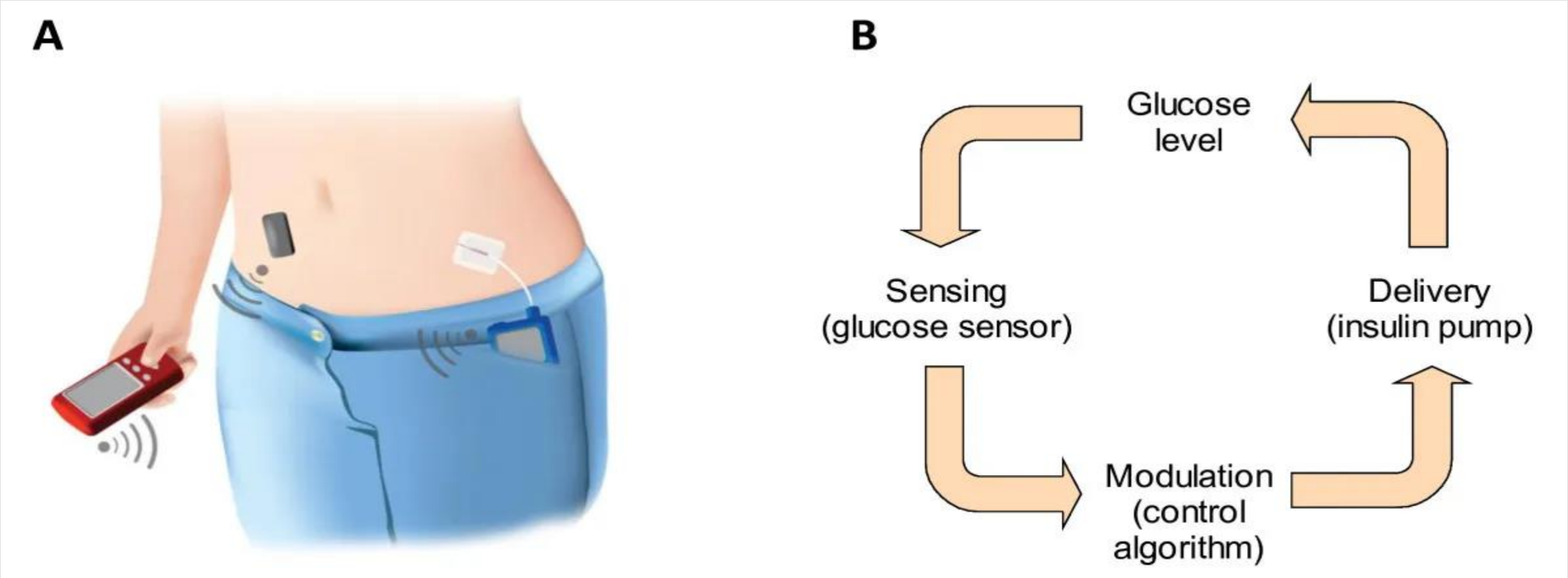

- LY3298176 parandas glükeemilist kontrolli ja langetas kehakaalu dulaglutiidist enam nii 5mg, 10mg kui 15mg annustes
- Kõrvaltoimete profiil oli kaksikagonistil dulasglutiidiga sarnane (peamiselt GI kõrvaltoimed).
- 15mg annuse saajate hulgas oli suhteliselt enam raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestajaid.
- Kahel kaksikagonisti saanud patsiendil diagnoositi uuringu jooksul äge pankreatiit

*The Lancet* 2018 392, 2180-2193DOI: (10.1016/S0140-6736(18)32260-8)

Copyright © 2018 Elsevier Ltd Terms and Conditions

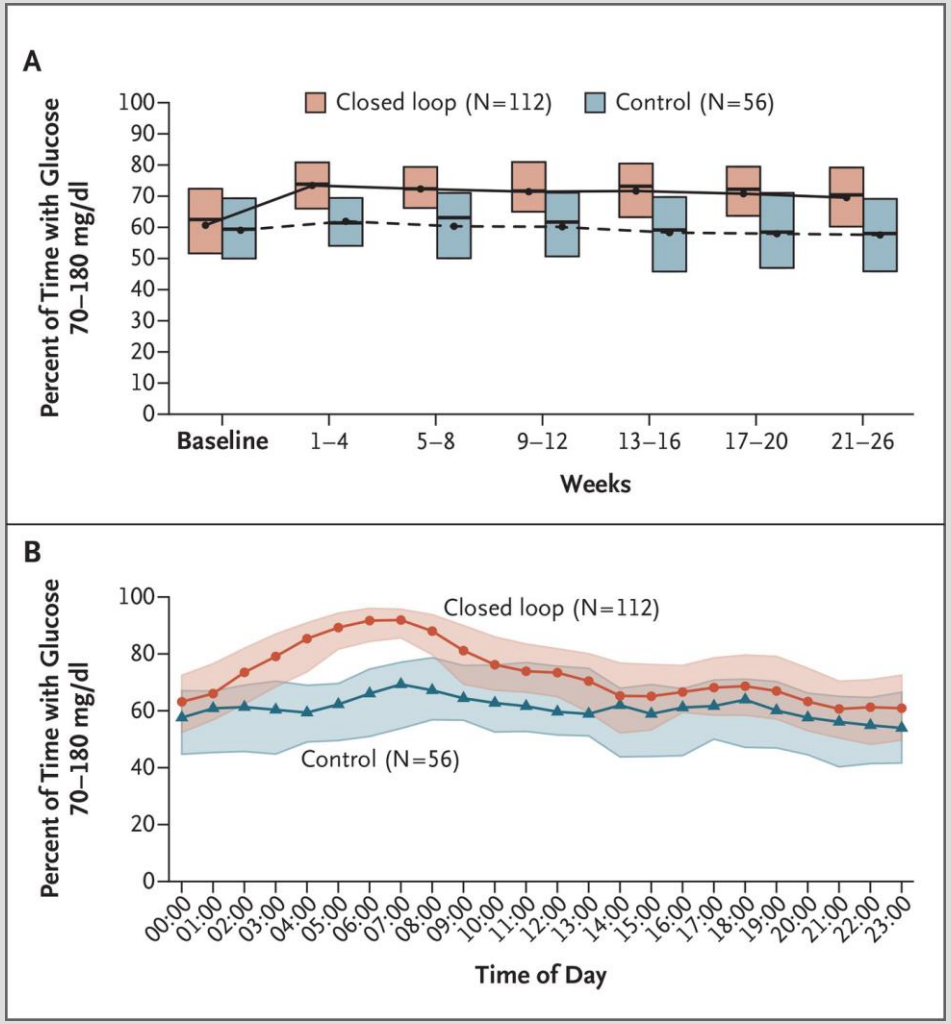
Frias JP et al. Lancet 2018

# INSULIINI MANUSTAMISE „CLOSED-LOOP“ SÜSTEEM




Elleri D et al. BMC Medicine 2011

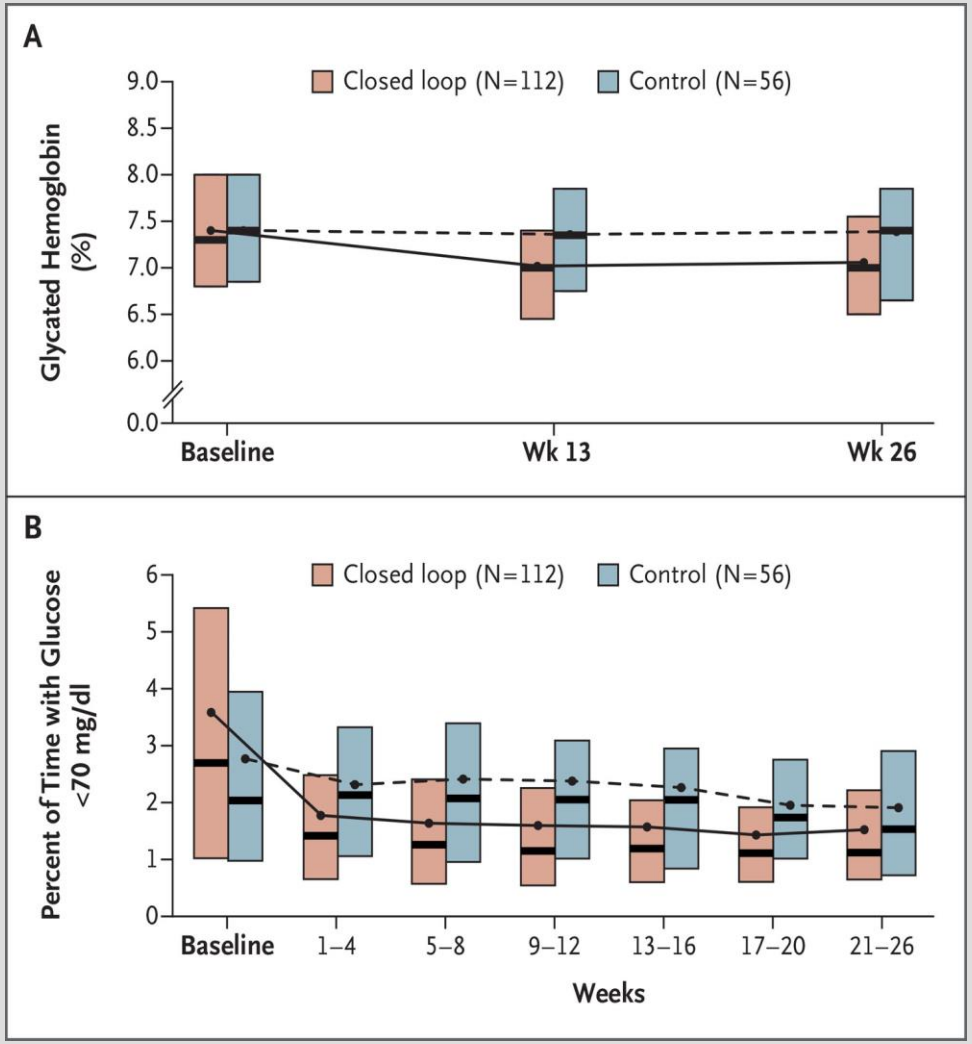
# „CLOSED-LOOP“ SÜSTEEM JA GLÜKEEMILINE KONTROLL




- 6 kuud kestnud randomiseeritud multikeskuseline uuring: „closed-loop“ süsteem *versus* insuliinipump + sensor
- 168 T1DM patsienti vanuses 14-71a. , HbA1c 5,4-10,6%
- Esmane tulemusnäitaja – aeg (%) veresuhkru normivahemikus (3,9-10mmol/l)
- Keskmine aeg, mille jooksul oli patsiendi veresuhkur normivahemikus suurenes 61+/-17%-lt 71+/-12%-le (s.t. 2,6 tundi ööpäevas) „closed-loop“ rühmas ja jäi muutumatuks 59+/-14% kontrollrühmas

Brown SA et al. N Engl J Med 2019

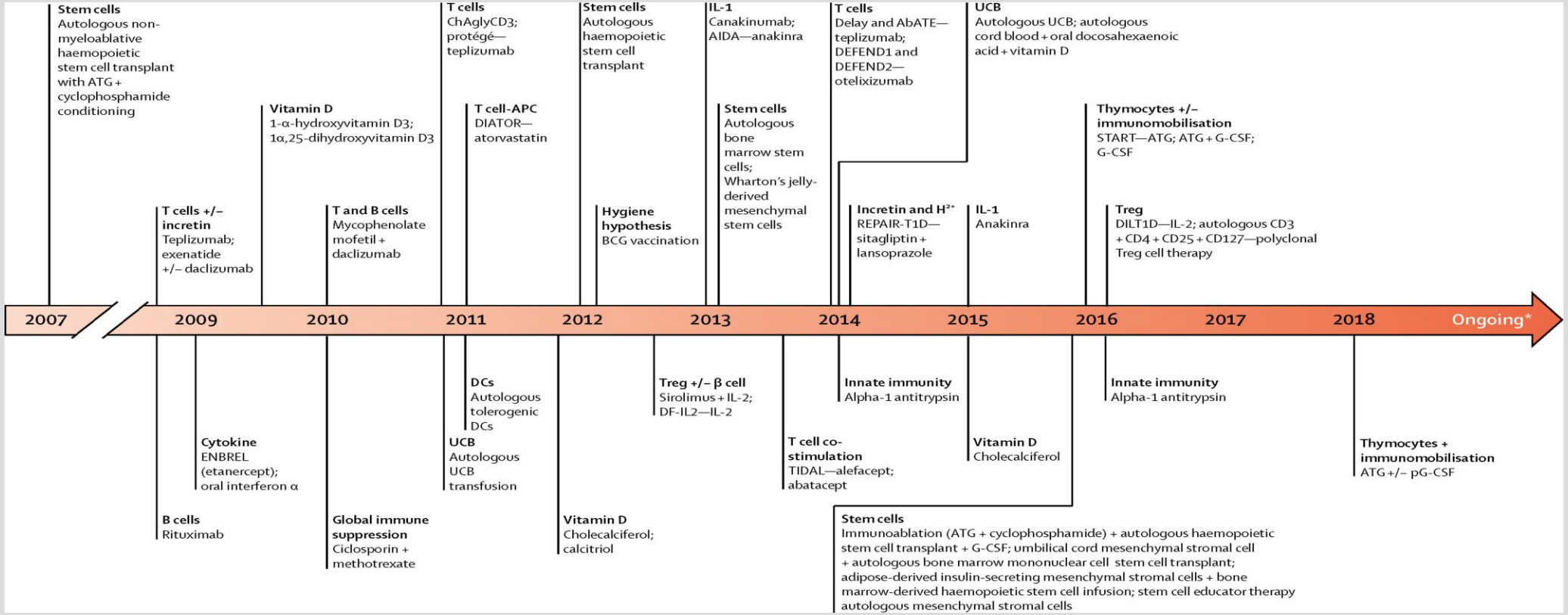
# „CLOSED-LOOP“ SÜSTEEM JA GLÜKEEMILINE KONTROLL




- HbA1c oli „closed-loop“ rühmas madalam 0,33%
- Keskmine aeg, mille jooksul oli patsiendi veresuhkur < 3,9mmol/l oli „closed-loop“ rühmas lühem 0,88% s.t. 13 minutit päevas
- Manustatud insuliini annuses ja kehakaalu dünaamikas rühmade vahel erinevust ei olnud

Brown SA et al. N Engl J Med 2019

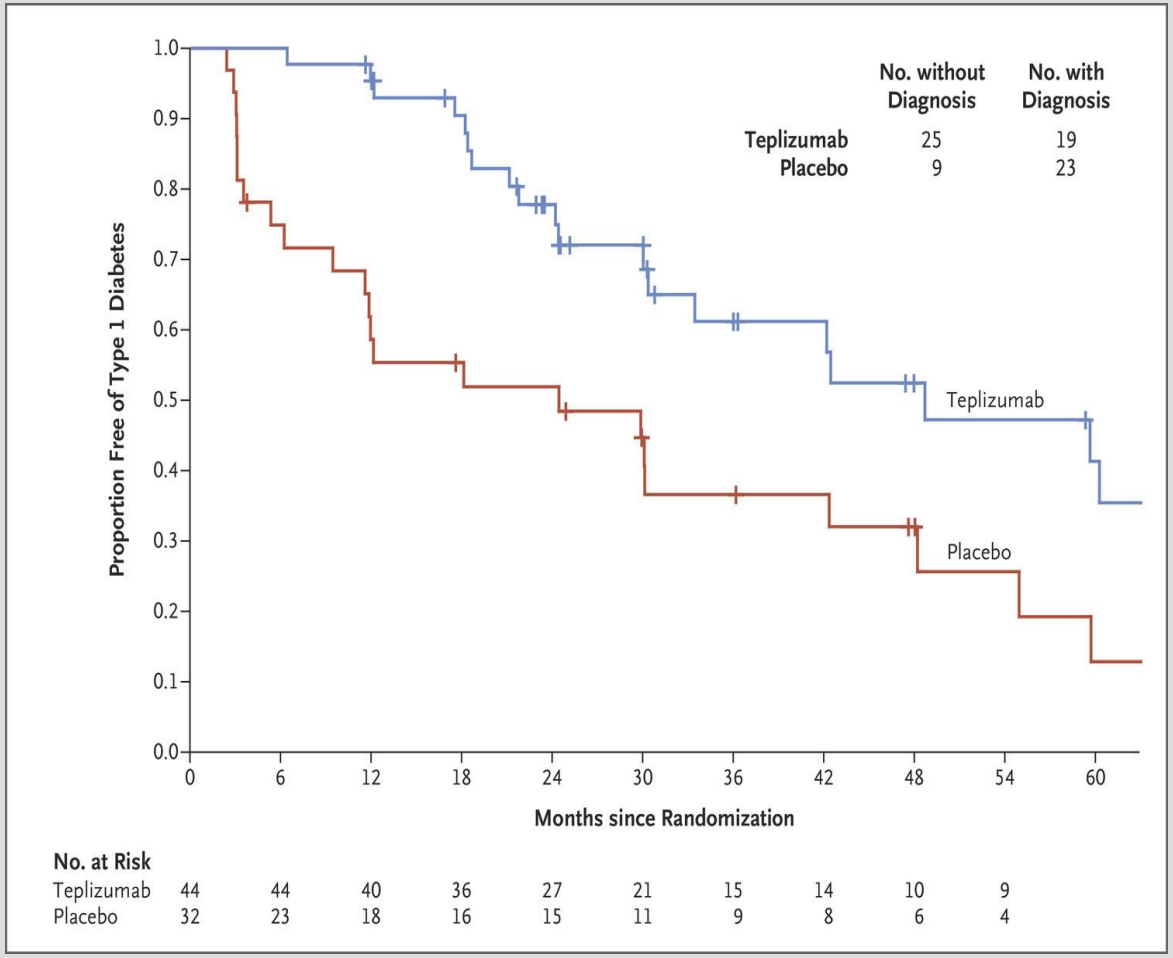
# T1DM IMMUUNOTERAAPIA




Atkinson MA et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019

*The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 7, 52-64DOI: (10.1016/S2213-8587(18)30112-8)
Copyright © 2019 Elsevier Ltd Terms and Conditions

# ANTI-CD3 MONOKLONAALNE ANTIKEHA TEPLIZUMAB JA 1. TÜÜPI DIABEEDI MANIFESTATSIOON




Herold KC et al. N Engl J Med 2019

- Randomiseeritud, platseebo-kontrollitud topeltpime 2 faasi uuring
- 76 T1DM patsientide sugulast, kelel vähemalt 2 diabeediga seotud AK positiivsed, lisaks düsglükeemia OGTT-l
- Ühekordselt 14 päeva kestnud ambulatoorne ravikuur uuringuravimi intravenoosse manustamisega
- Keskmine aeg diabeedi manifestatsioonini oli 48,4kuud teplizumabi rühmas ja 24,4 kuud platseeborühmas

# AITÄH KUULAMAST!