



Inhibidores de SGLT-2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Femenina de 64 años, costarricense, a quien se le diagnosticó DM-2 en 2005
- Tratada inicialmente con glicazida MR + metformin hasta noviembre 2011
- Se cambió a insulina NPH+ metformin
- Noviembre 2009: insulina premezcla bid + metformin
- 2011: Basal bolo + metformin

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Desde el 2011, su hba1c ha estado en 10%, 10.8%, 8.9%, 8.6%, 8.9%, 8.9%, 8.7%
- Septiembre 2014: hba1c 8.3%
- Dosis total diaria de insulina: 144 units (1.6 u/kg)
- Peso actual 90 kg
- Qué opciones de tratamiento quedan?

EndoDrChen.com

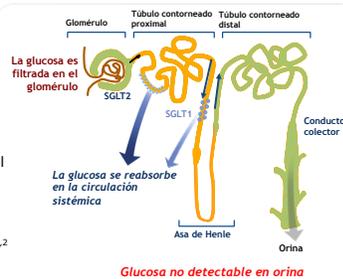
Agenda

- Manejo renal de glucosa
- SGLT-2 en pacientes diabéticos
- Inhibidores de SGLT-2
 - Eficacia, sobre todo comparado con otros agentes
 - Seguridad
 - Nuevas alertas: cetoacidosis euglicémica

EndoDrChen.com

Cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) y manejo renal normal de la glucosa

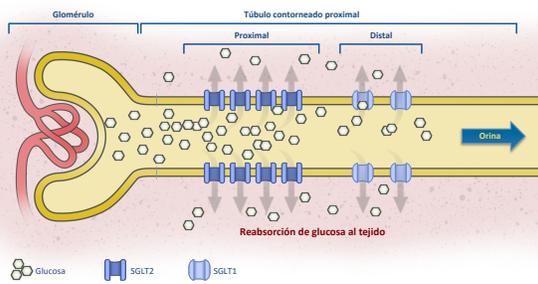
- 180 g/día/1.73 m² es la carga de glucosa filtrada.¹
- SGLT2 transporta 90% de la glucosa filtrada fuera del lumen tubular.¹⁻⁴
- SGLT1 transporta el 10% restante de la glucosa filtrada.¹⁻⁴
 - SGLT1 es el SGLT principal en el intestino delgado.^{1,2}



SGLT = cotransportador de sodio-glucosa.

1. Wright EM et al. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43. 2. Kashi Y et al. *J Clin Invest* 1994;93(1):397-404. 3. You G et al. *J Biol Chem* 1995;270(46):28305-28312. 4. Wright EM. *Ann NY Acad Sci* 2001;939:1-13.

Reabsorción de glucosa en una persona no diabética (glucosa plasmática <180 mg/dL o <10 mmol/L)

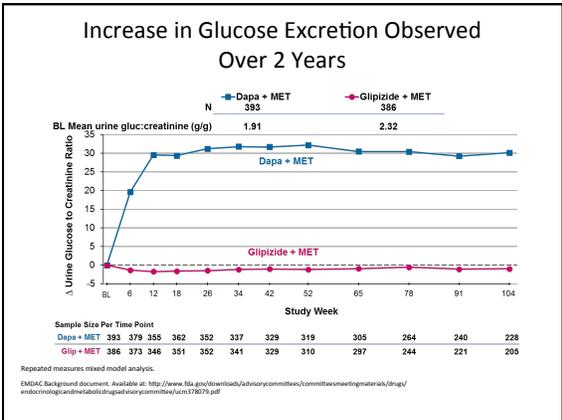


Adaptado con permiso de Rotherberg K et al. SGLT = cotransportador ligado a sodio-glucosa. Rotherberg K et al. Poster presentado en 465. Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, 20-24 de septiembre de 2010; Estocolmo, Suecia

INHIBIDORES DE SGLT-2

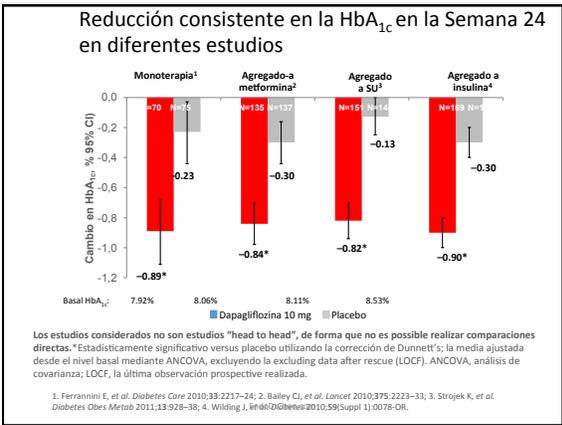
EndoDrChen.com

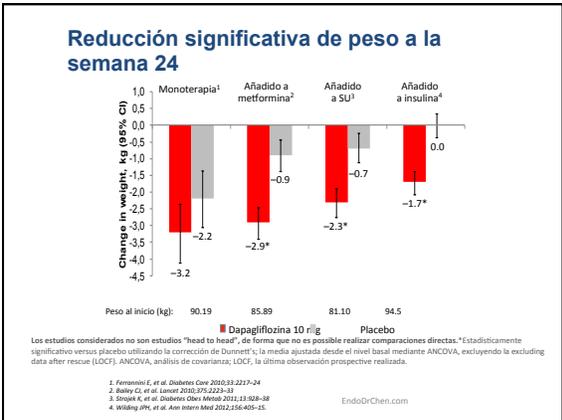
- ## Inhibidores de SGLT-2
- Agentes disponibles
 - Dapagliflozina 5 y 10 mg
 - Canagliflozina 100 y 300 mg
 - Empagliflozina 10 y 25 mg
 - Ertogliflozina
 - tofogliflozina
- EndoDrChen.com



**EFICACIA DE GRUPO TERAPÉUTICO:
DATOS EN HBA1C, PESO Y PRESIÓN
ARTERIAL**

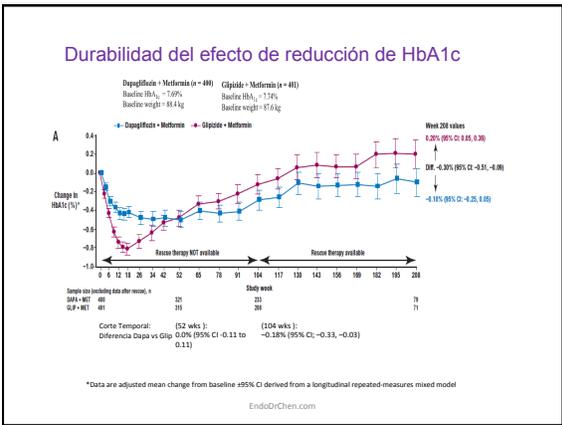
EndoDrChen.com

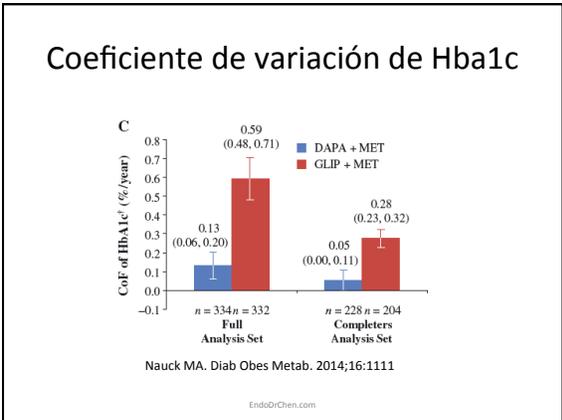




EFICACIA CONTRA COMPARADOR ACTIVO EN SEGUNDA LÍNEA: SU E INHIBIDORES DE DPP-4

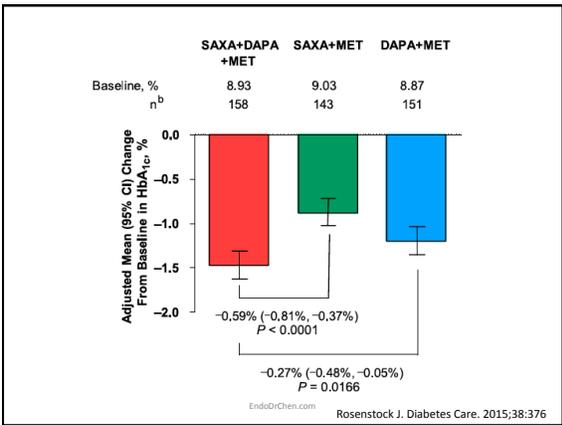
EndoDrChen.com

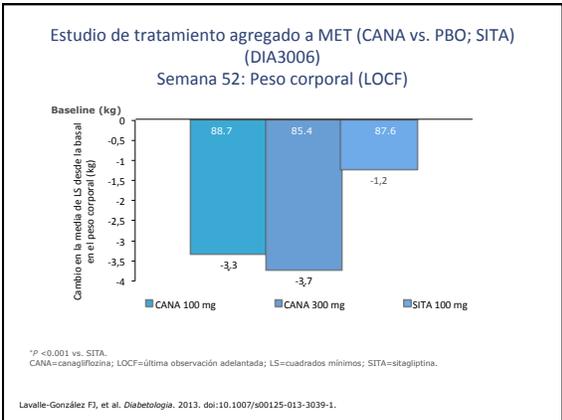


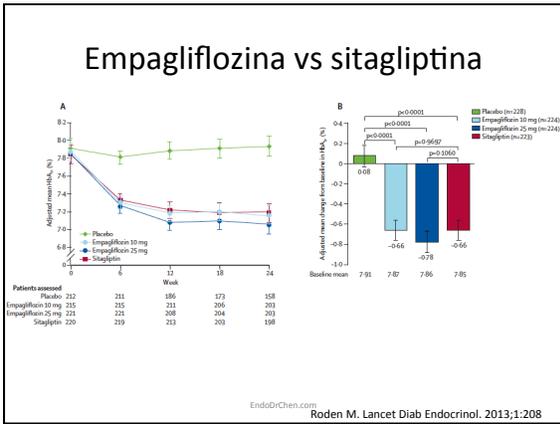


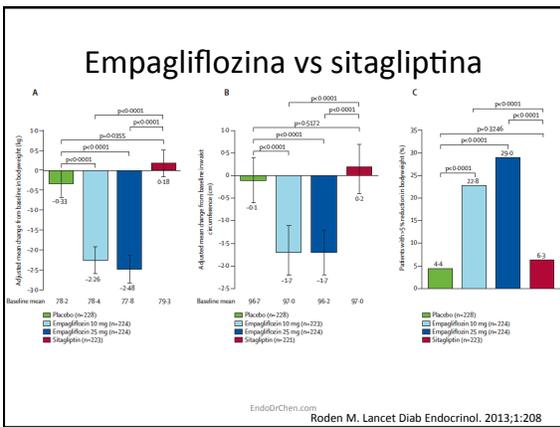
COMPARADO CON INHIBIDORES DE DPP-4 EN SEGUNDA LÍNEA

EndoDrChen.com



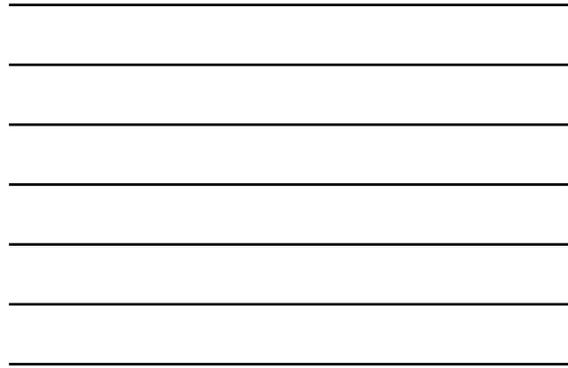
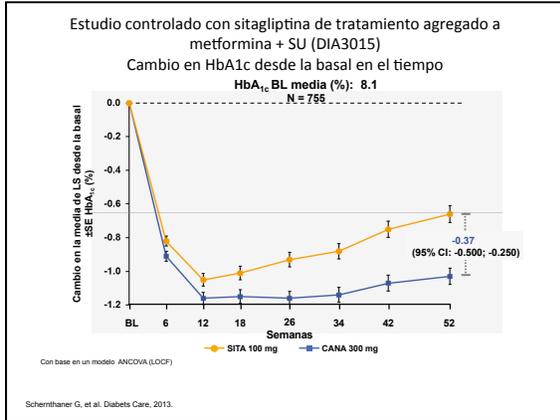






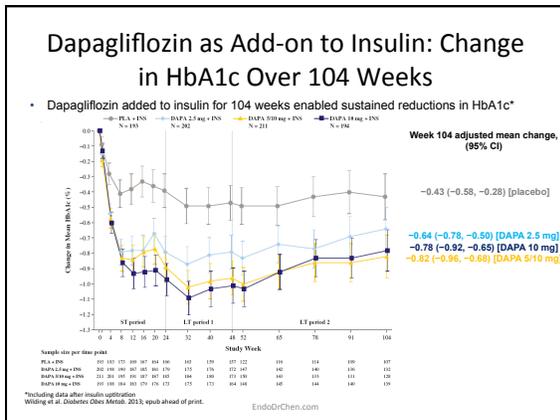
TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

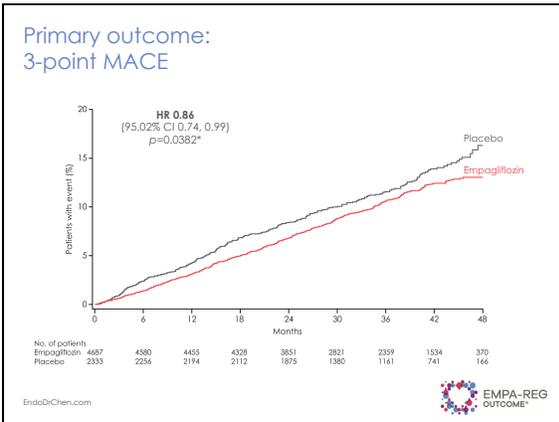
EndoOrChen.com

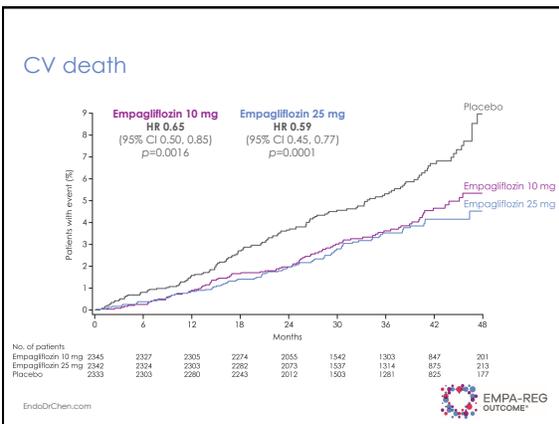


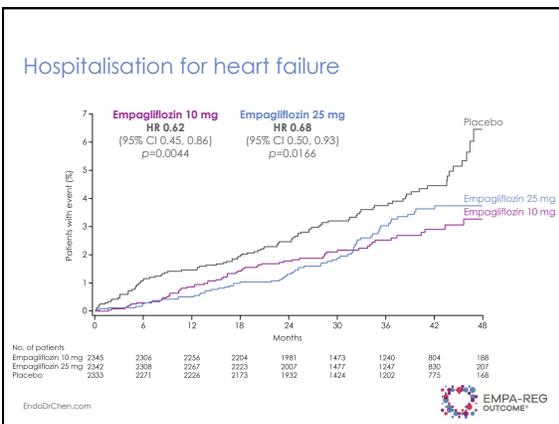
DATOS ASOCIADOS A INSULINA

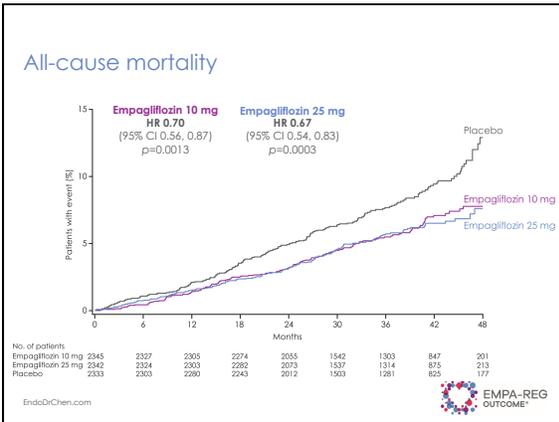
EndoOrChen.com









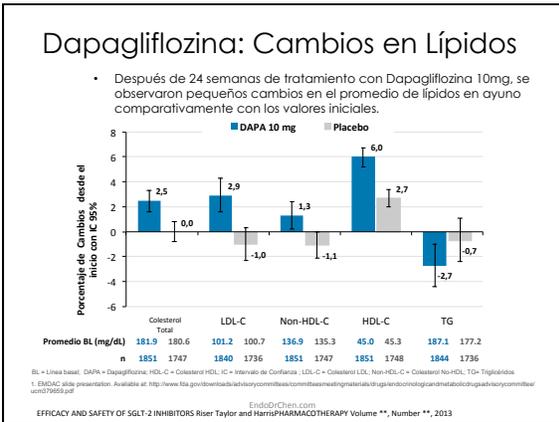


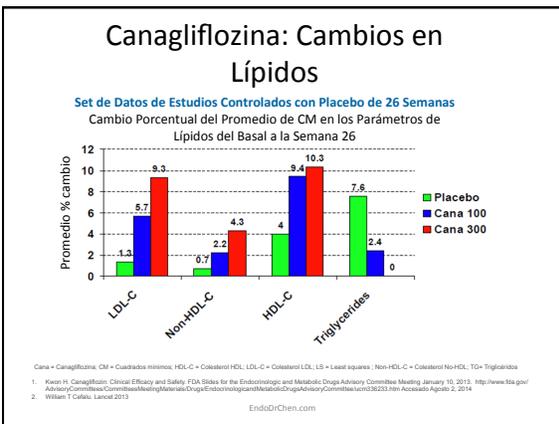
EVENTOS ADVERSOS

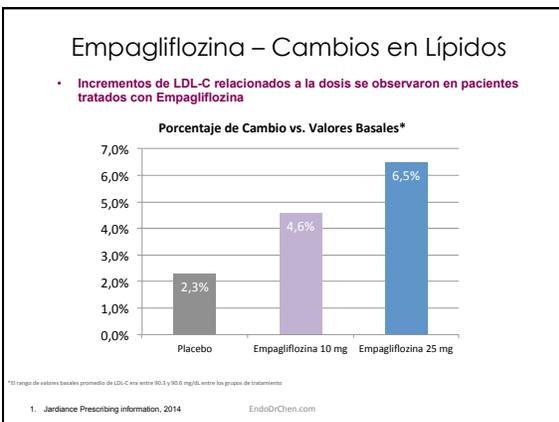
EndoDrChen.com

Hipoglicemia

EndoDrChen.com







HIPOTENSIÓN POSTURAL

EndoDrChen.com

Events of Volume Depletion

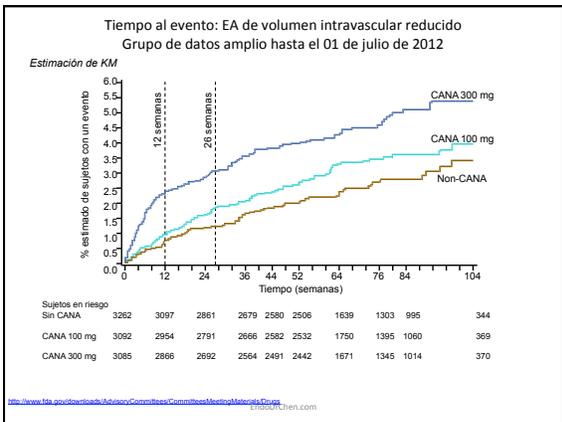
- Events of volume depletion (hypotension/hypovolemia/dehydration) were infrequent but more common in patients treated with dapagliflozin than placebo
 - Most events were mild or moderate in intensity
 - In the short-term and short- plus long-term placebo-controlled pool, most events were "hypotension" in the dapagliflozin 10-mg (0.6% and 0.9%) and placebo (0.2% and 0.3%) groups, respectively

	Placebo-controlled pool (short-term)		Placebo-controlled pool (short- plus long-term)	
	DAPA 10 mg	PBO	DAPA 10 mg	PBO
Events, n (%)	N=2360 27 (1.1)	N=2295 17 (0.7)	N=2026 38 (1.9)	N=1956 27 (1.4)

- In the all phase 2b and 3 pool, serious AEs of volume depletion were infrequent and occurred in 6 (0.1%) patients treated with dapagliflozin and 8 (0.2%) patients treated with control

EMDAC background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm178079.pdf>

EndoDrChen.com



Factores de riesgo: AEs de volumen intravascular reducido
Grupo de datos amplio del periodo principal

eGFR (mL/min/1.73m ²)	Sin CANA % (n/N)	CANA 100 mg % (n/N)	CANA 300 mg % (n/N)
<60	2.8 (12/436)	5.0 (19/382)	8.1 (33/405)
60 a <90	1.5 (26/1788)	2.4 (40/1686)	2.9 (48/1680)
≥90	1.2 (12/1035)	1.3 (13/1021)	2.4 (24/999)
Edad (años)			
<75	1.5 (46/3107)	2.2 (64/2929)	3.1 (90/2913)
≥75	2.6 (4/155)	4.9 (8/163)	8.7 (15/172)
Uso de diuréticos de asa			
No	1.2 (37/3006)	2.3 (65/2876)	2.9 (83/2835)
Si	5.1 (13/256)	3.2 (7/216)	8.8 (22/250)
Edad <75, sin diuréticos de asa y con una eGFR ≥60 mL/min/1.73m²			
	1.1 (29/2604)	1.8 (45/2491)	2.2 (54/2434)

<http://www.fda.gov/oc/ohrt/Endo/Committees/CommitteeMeetings/Metings/Docs/EndoDrChen.com>

CETOACIDOSIS EUGLICÉMICA (EUDKA)

EndoDrChen.com

- Cetoacidosis euglicémica**
- Casi 5% de DM-1 reportan al menos un episodio de DKA en los últimos 12 meses
 - Reportado por FDA el 15 de mayo 2015
 - euDKA es raro pero puede ser que no haya sido reconocido y por lo tanto subreportado
 - euDKA:
 - Tratamiento parcial de DKA
 - Restricción de comidas
 - Consumo de alcohol
 - Inhibición de gluconeogénesis
- EndoDrChen.com Peters AL. Diabetes Care. Online June 15th.

FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

[05-15-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

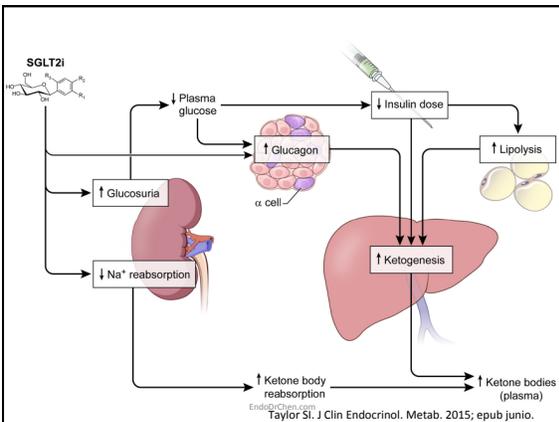
Patients should pay close attention for any signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. Do not stop or change your diabetes medicines without first talking to your prescriber. Health care professionals should evaluate for the presence of acidosis, including ketoacidosis, in patients experiencing these signs or symptoms; discontinue SGLT2 inhibitors if acidosis is confirmed; and take appropriate measures to correct the acidosis and monitor sugar levels.

EndoDrChen.com

Características en común

- Los pacientes no reconocieron DKA por no tener franca hiperglicemia
- En lugar de aumentar dosis de insulina, en muchas ocasiones se reduce o no se cambió
- Los proveedores de salud tampoco reconocieron la entidad
- Mayoría de las ocasiones en DM-1 pero hubo 2 casos de DM-2 en postoperatorios

EndoDrChen.com Peters AL. Diabetes Care. Online June 15th.



Puntos a resaltar

- Muchos son en DM-1, indicación donde no está aprobada el uso de inhibidores de SGLT-2
- No se conoce bien la fisiopatología
- Se recomienda que en presencia de náuseas medir cetonas
 - Potencialmente cetonuria puede no ser un marcador confiable

EndoDrChen.com

Incidencia DKA en programa canagliflozina

- 12 pacientes con 13 eventos reportados como EAS
- 3 eventos aún no abiertos de CANVAS
- N=17596 pacientes totales
- Incidencia 0.07% (12/17596)
 - 0.07% con canagliflozina 100 mg
 - 0.11% con canagliflozina 300 mg
 - 0.03% con comparador
- 9/10 con glicemias >250 mg/dl

EndoDrChen.com Ngozi E. Diabetes Care. 2015;epub 1 agosto.

DKA en canagliflozina

- De los 12 pacientes con DKA
 - 6 fueron diagnosticados luego con LADA
 - 8 pacientes en CANVAS, 7 en insulina

	Patients with DKA (n = 12)	Patients without DKA (n = 17,584)
Sex, n (%)		
Male	9 (75.0)	7,182 (40.8)
Female	3 (25.0)	10,401 (59.2)
Age, years	69.5 (47, 78)	61.0 (49, 96)
Race, n (%)		
White	11 (91.7)	13,480 (76.7)
Black/African American	0	703 (4.0)
Asian	0	2,148 (12.2)
Other†	1 (8.3)	1,253 (7.1)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	2 (16.7)	3,118 (17.7)
Not Hispanic or Latino	10 (83.3)	14,385 (81.8)
Other‡	0	31 (0.5)
HbA _{1c} , %	8.9 (7, 11)	8.0 (5, 14)
HbA _{1c} , mmol/mol	74 (53, 97)	66 (31, 130)
BMI, kg/m ²	27.1 (23, 34)	31.3 (15, 73)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	69.0 (31, 127)	79.9 (12, 227)
Duration of diabetes, years	13.5 (1, 29)	9.0 (0, 55)

EndoDrChen.com Ngozi E. Diabetes Care. 2015;epub 1 agosto.

Caso clínico

- Se empezó a tratar con dapagliflozina 10 mg por día desde noviembre 2014
- Última hba1c 7.8%
- Dosis total diaria de insulina: 128 unidades (era 144)
- Peso actual 89 kg (era 90 kg)

EndoDrChen.com

Conclusiones

- El riñón ya no sólo es la víctima en DM-2 sino que juega un papel activo en el control glicémico
- Inhibición de SGLT-2 provee reducción sostenida de la glicemia, con pérdida de peso y reducción de presión arterial, en todo el espectro de la DM-2 (1era, 2da y 3ra línea)
- Efectos adversos principales relacionados a infecciones urogenitales, aumento de LDL
- Tener mucho cuidado con el uso no aprobado en DM-1 y riesgo de euDKA

EndoDrChen.com

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com
