Ventajas y desventajas del uso de 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

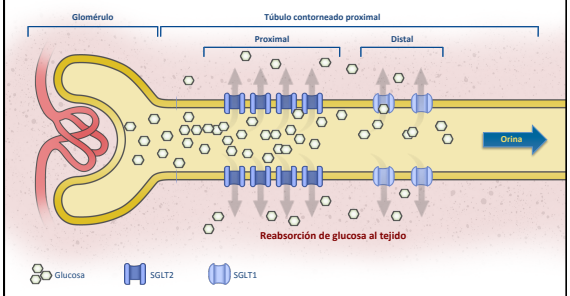
Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

Agenda

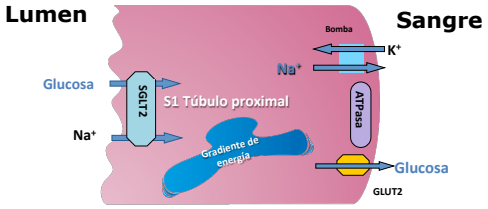
- Mecanismo de los inhibidores de SGLT-2 y sus beneficios
  - Control glicémico
  - Control peso
  - Reducción de presión arterial
  - Efecto uricosúrico
  - Reducción de nefropatía diabética
  - Eventos cardiovasculares
- Riesgos: euDKA, infecciones urogenitales, hueso

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



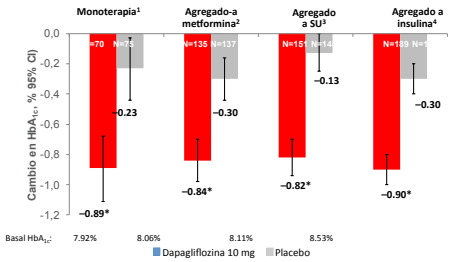
Adaptado con permiso de Rothenberg PL et al. SGLT = cotransportador ligado a sodio-glucosa.
Rothenberg PL et al. Poster presentado en: 46ª. Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; 20-24 de septiembre de 2010; Estocolmo, Suecia

SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal



Adaptado de de R.A DeFronzo et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012, 14:14-5.

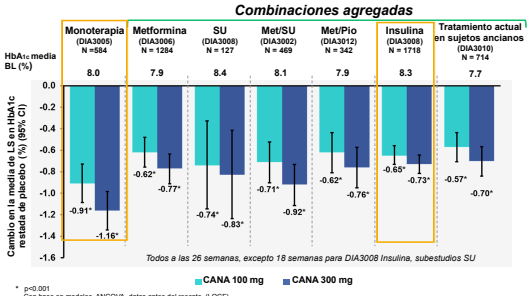
Reducción consistente en la HbA_{1c} en la Semana 24 en diferentes estudios



Los estudios considerados no son estudios "head to head", de forma que no es possible realizar comparaciones directas. *Estadísticamente significativo versus placebo utilizando la corrección de Dunnett's; la media ajustada desde el nivel basal mediante ANCOVA, excluyendo la excluding data after rescue (LOCF). ANCOVA, análisis de covarianza; LOCF, la última observación prospective realizada.

1. Ferrannini E, *et al. Diabetes Care* 2010;**33**:2217–24; 2. Bailey CJ, *et al. Lancet* 2010;**375**:2223–33; 3. Strojek K, *et al. Diabetes Obes Metab* 2011;**13**:928–38; 4. Wilding J, *et al. Diabetes* 2010;**59**(Suppl 1):0078-OR.

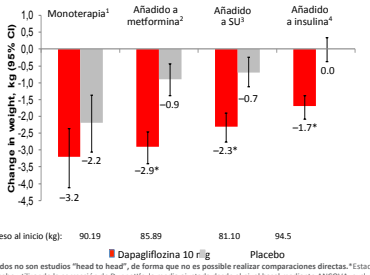
Cambio en HbA1c desde la basal
Estudios de Fase 3 controlados con placebo



* p<0.001
Con base en modelos ANCOVA, datos antes del rescate (LOCF)

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs

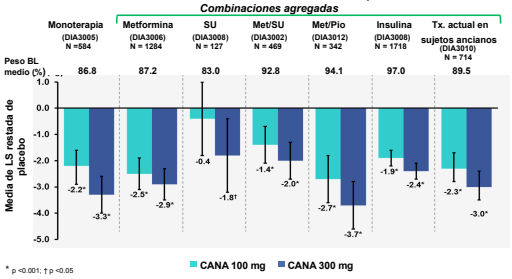
Reducción significativa de peso a la semana 24



Los estudios considerados no son estudios "head to head", de forma que no es posible realizar comparaciones directas. *Estadísticamente significativo versus placebo utilizando la corrección de Dunnett's; la media ajustada desde el nivel basal mediante ANCOVA, excluyendo la excluding data after rescue (LOCF). ANCOVA, análisis de covarianza; LOCF, la última observación prospective realizada.

1. Ferrannini E, et al. Diabetes Care 2010;33:2217–24
2. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223–33
3. Strojek K, et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:928–38
4. Wilding JPH, et al. Ann Intern Med 2012;156:405–15.

Cambio porcentual en el peso corporal desde la basal
Estudios de Fase 3 controlados con placebo

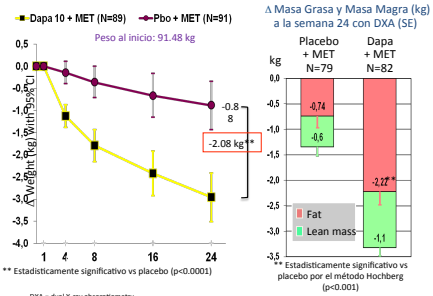


* p <0.001; † p <0.05
Con base en modelos ANCOVA, datos previos al rescate (LOCF)

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs

Reducción de peso y grasa corporal a la semana 24

Estudio de composición corporal con DXA



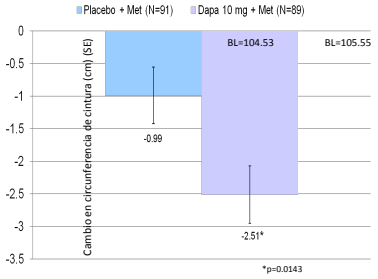
** Estadisticamente significativo vs placebo (p<0.0001)

** Estadisticamente significativo vs placebo por el método Hochberg (p<0.001)

DXA = dual X-ray absorptiometry.
Adjusted mean change from baseline using ANCOVA, including data after rescue (LOCF)

Bolinder et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97: 1020-1031

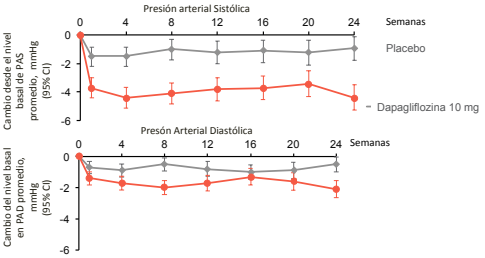
Cambio medio ajustado del perímetro abdominal a la semana 24 (cm)



*p=0.0143

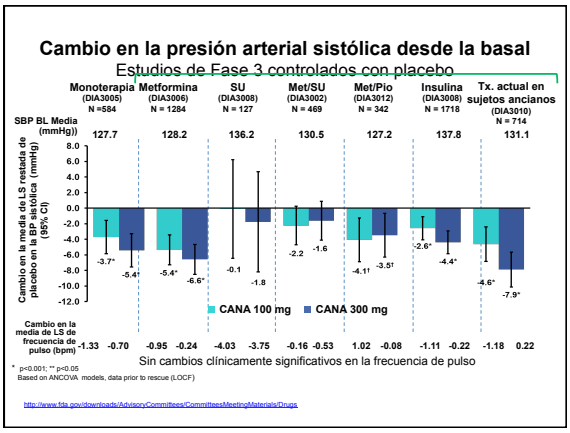
Bolinder et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97: 1020-1031

En el conjunto de los estudios, dapagliflozina redujo la TA a lo largo de las 24 semanas.



Número de pacientes							
Dapagliflozina 10 mg	1014	1086	1070	963	975	871	949
Placebo	1217	1281	1247	1116	1137	1021	1096

Sjöström CD. ESC 2012. OP 3972.



QUIÉN DEBE SER HOY EL AGENTE DE SEGUNDA LÍNEA?

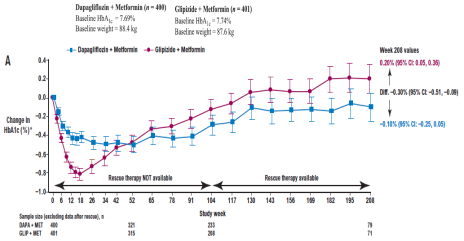
Caso clínico

- Masculino de 57 años
- DM-2 de 5 años de evolución
- Tratamiento actual con metformin 500 mg tid
- Hba1c actual en 7.4%
- IMC 30 kg/m2
- Toma además lovastatina 40 mg HS y amlodipina 5 mg por día

Caso clínico

- Cuál es el paso a seguir?
  - Agregar
    - Insulina basal?
    - Sulfonilureas?
    - Inhibidores de DPP-4?
    - Inhibidores de SGLT2?

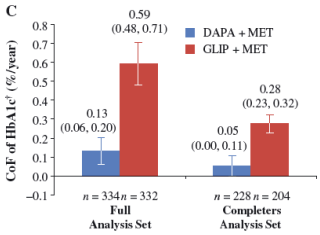
Durabilidad del efecto de reducción de HbA1c



Corte Temporal: (52 wks): (104 wks):
Diferencia Dapa vs Glip 0.0% (95% CI -0.11 to 0.11) −0.18% (95% CI; −0.33, −0.03)

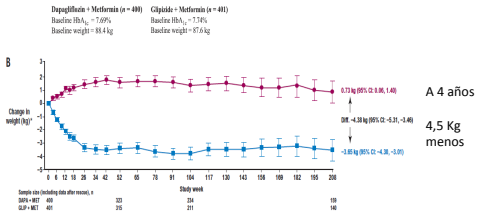
*Data are adjusted mean change from baseline ±95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model

Coeficiente de variación de Hba1c



Nauck MA. Diab Obes Metab. 2014;16:1111

Durabilidad del efecto de reducción de peso



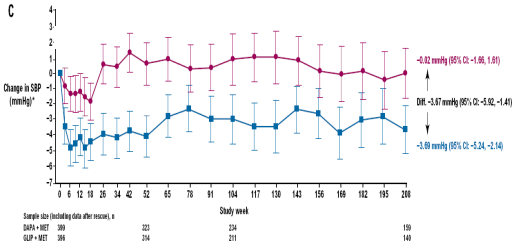
A 4 años

4,5 Kg menos

Corte temporal: 52 wk: 104 wks
Diferencia Dapa vs Glip: -4.65 kg (95% CI -5.14 to -4.17); −5.06 kg (95% CI; −5.73, −4.4)

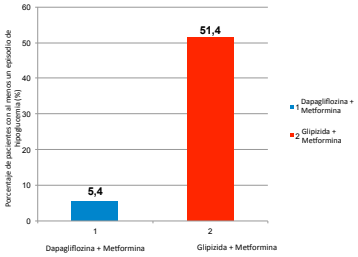
*Data are adjusted mean change from baseline ±95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model

Durabilidad del efecto de reducción de PAS



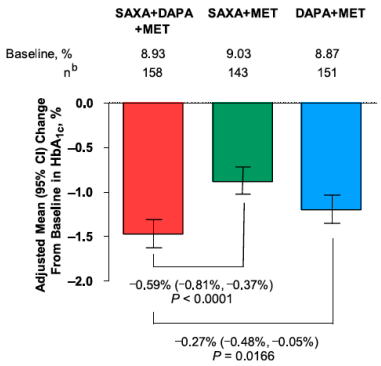
*Data are adjusted mean change from baseline ±95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model
DAPA, dapagliflozin; GLIP, glipizide; MET, metformin; SBP, systolic blood pressure

Hipoglicemias



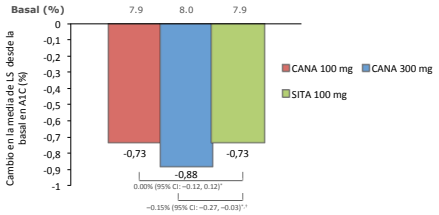
Todos los episodios de hipoglucemia severa (n=3) se dieron en el grupo de glipizida

No hubo discontinuaciones debidas a las hipoglucemias en los pacientes tratados con dapagliflozina



Rosenstock J. Diabetes Care. 2015;38:376

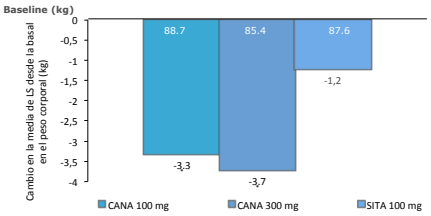
Estudio de tratamiento agregado a MET (CANA vs. PBO; SITA) (DIA3006)
Estudios comparativos de CANA
Semana 52: A1C (LOCF)



*No inferior con respecto a SITA (límite superior del 95% CI <0.3%).
†Superior vs. SITA (límite superior del 95% CI <0.0%).
A1C=hemoglobina glucosilada; CANA=canagliflozina; CI=intervalo de confianza; LOCF=última observación adelantada; LS=cuadrados mínimos; SITA=sitagliptina.

Lavalle-González FJ, et al. *Diabetologia*. 2013. doi:10.1007/s00125-013-3039-1.

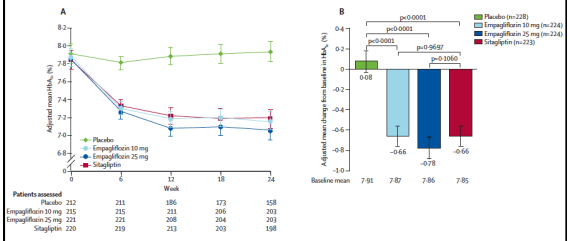
Estudio de tratamiento agregado a MET (CANA vs. PBO; SITA) (DIA3006)
Semana 52: Peso corporal (LOCF)



*P <0.001 vs. SITA.
CANA=canagliflozina; LOCF=última observación adelantada; LS=cuadrados mínimos; SITA=sitagliptina.

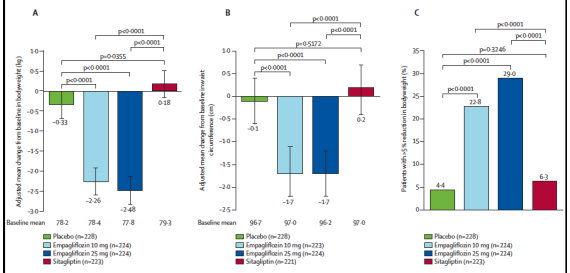
Lavalle-González FJ, et al. *Diabetologia*. 2013. doi:10.1007/s00125-013-3039-1.

Empagliflozina vs sitagliptina



Roden M. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:208

Empagliflozina vs sitagliptina

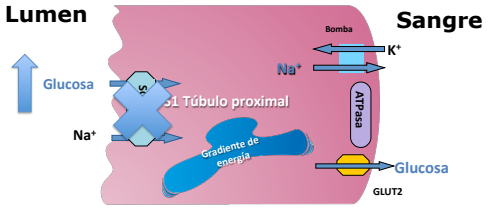


Roden M. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:208

EFECTOS ADICIONALES Y POTENCIALES BENEFICIOS

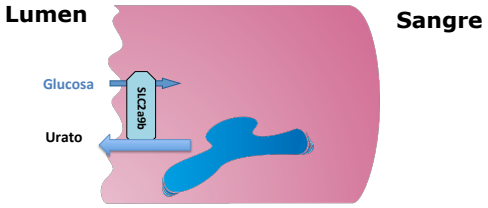
EFECTO URICOSÚRICO

SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal



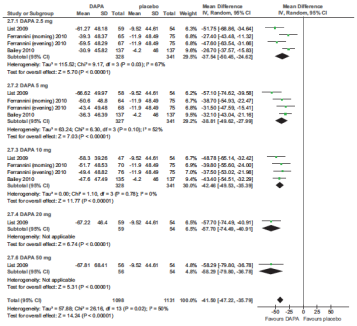
Adaptado de de R.A DeFronzo et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012, 14:14-5.

Mecanismo uricosúrico



Musso G. Ann Med. 2012;44:375

Dapagliflozina y ácido úrico

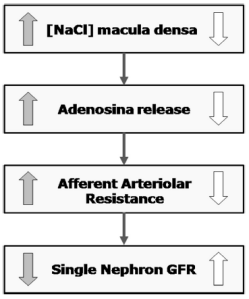


Equivalente a 2.4 mg/dl

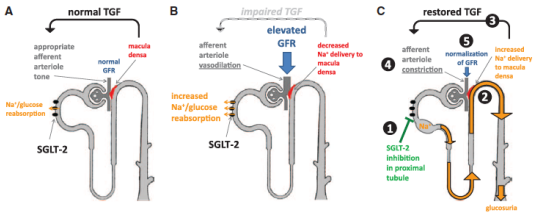
Musso G. Ann Med. 2012;44:375

EFECTOS EN NEFROPATÍA DIABÉTICA: HIPERFLITRACIÓN Y PROTEINURIA

Reflejo tubuloglomerular



Nicola LD. Am J Kidney Dis. 2014;64:16-24



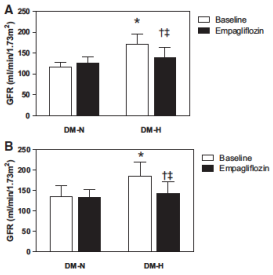
Normal physiology

Hyperfiltration in early stages of diabetic nephropathy

SGLT-2 inhibition reduces hyperfiltration via TGF

Cherney DZI. Circulation. 2014;129:587

DM-1 e hiperfiltración



Cherney DZI. Circulation. 2014;129:587

Efectos en albuminuria

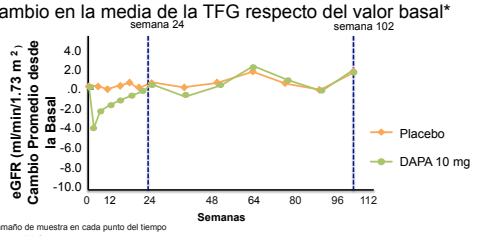
Study	N	Investigational drug	Comparator	Weeks	Change in albumin excretion rate		
					Investigational drug	Comparator	Difference
Barnett et al. (2014)[88]	292[a]	Empagliflozin 10/25 mg	Placebo	52	−70/−121	114	−185/−236
Barnett et al. (2014)[88]	375[b]	Empagliflozin 25 mg	Placebo	52	−155	29	−184
Barnett et al. (2014)[88]	74[c]	Empagliflozin 25 mg	Placebo	52	−634	−140	−494
Cefalu et al. (2013)[89]	1450	Canagliflozin 100/300 mg	Glimepiride	52	−0.1/−0.9	0.7	−0.8/−1.5
Kohan et al. (2014)[87]	252	Dapagliflozin 5/10 mg	Placebo	104	78.0/−11.7	69.7	8.3/−81.4
Yale et al. (2013)[86]	269	Canagliflozin 100/300 mg	Placebo	52	−117.5/−96.2	15.4	−132.9/−111.6

SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2; CKD: chronic kidney disease.
[a]Patients with Stage 2 CKD.
[b]Patients with Stage 3 CKD.
[c]Patients with Stage 4 CKD.

Schernthaner G. Diab Vasc Dis Res. 2014;11:306

Dapagliflozina - Seguridad Renal

Cambio en la media de la TFG respecto del valor basal*



Tamaño de muestra en cada punto del tiempo

PBO n=	785	627	682	617	305	271	242	164
DAPA 10 mg n=	859	719	758	717	405	372	338	249

Con DAPA, la eGFR media disminuyó en la Semana 1, para luego volver al valor basal en la Semana 24, donde se mantuvo hasta la Semana 102

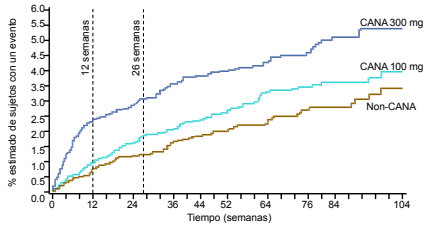
*Incluye datos posrescate y contiene datos de los 6 estudios empleados en el análisis de hasta 102 semanas, en el que 2 estudios duraron 48 semanas.

Expert Opin. Investig. Drugs (2013) 22(4):463-486

HIPOTENSIÓN POSTURAL

Tiempo al evento: EA de volumen intravascular reducido
Grupo de datos amplio hasta el 01 de julio de 2012

Estimación de KM



Sujetos en riesgo

Sin CANA	3262	3097	2861	2679	2580	2506	1639	1303	995	344
CANA 100 mg	3092	2954	2791	2666	2582	2532	1750	1395	1060	369
CANA 300 mg	3085	2866	2692	2564	2491	2442	1671	1345	1014	370

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs

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

eGFR (mL/min/ 1.73m²)	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)
Sí	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)

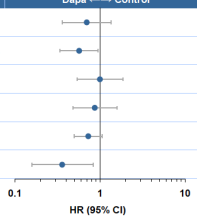
http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs

EVENTOS CARDIOVASCULARES

Eventos CV - dapagliflozina

Components of Endpoints

Event	Pts with Event Dapa N=5936	Pts with Event Control N=3403	Hazard Ratio vs. Control (95% CI)
CV Death	20 / 3825	18 / 2200	0.70 (0.36, 1.36)
MI	30 / 5244	33 / 3014	0.57 (0.34, 0.95)
Stroke	25 / 4227	18 / 2412	1.00 (0.54, 1.86)
Unstable Angina	26 / 4592	20 / 2697	0.87 (0.48, 1.59)
Unplanned Coronary Revasc	58 / 5525	55 / 3153	0.73 (0.50, 1.07)
Hosp. for Heart Failure	10 / 2576	16 / 1780	0.36 (0.16, 0.84)



Stratified by study. Only trials with at least one positively adjudicated event included in analysis.
Cox Proportional Hazards Model.

CORE - 118

EVENTOS ADVERSOS

Dapagliflozina - Infecciones de Vías Urinarias

- Se observó un leve incremento en infecciones de vías urinarias con dapagliflozina vs. placebo

	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Infecciones de Vías Urinarias, n (%)	N=2360 110 (4.7)	N=2295 81 (3.5)	N=2026 174 (8.6)	N=1956 121 (6.2)
Mujeres, n (%)	N=1003 85 (8.5)	N=952 64 (6.7)	N=852 121 (14.2)	N=799 86 (10.8)
Hombres, n (%)	N=1357 25 (1.8)	N=1343 17 (1.3)	N=1174 53 (4.5)	N=1157 35 (3.0)

EMDAC Background document. Available at: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf

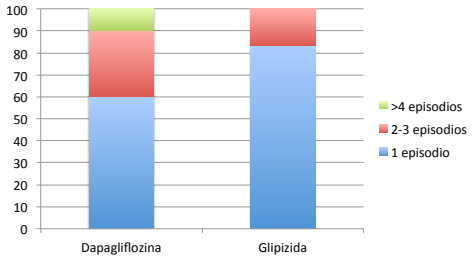
Dapagliflozina - Infecciones Micóticas Genitales

- Las infecciones genitales se reportaron más frecuentemente con dapagliflozina vs. placebo

	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Iinfección genital n (%)	N=2360 130 (5.5)	N=2295 14 (0.6)	N=2026 156 (7.7)	N=1956 19 (1.0)
Mujeres, n (%)	N=1003 84 (8.4)	N=952 11 (1.2)	N=852 98 (11.5)	N=799 15 (1.9)
Hombres, n (%)	N=1357 46 (3.4)	N=1343 3 (0.2)	N=1174 58 (4.9)	N=1157 4 (0.3)

EMDAC Background document. Available at: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf

Infecciones genitales: número de episodios



Nauck MA. Diab Obes Metab. 2014;16:1111

Canagliflozina – Infecciones Urinarias y Genitales

Incidencia de Infecciones Urinarias y Genitales (DS1)

	Placebo	Canagliflozina 100 mg	Canagliflozina 300 mg
Infecciones Genitales – Hombres	0.6%	4.2%	3.7%
Infecciones Genitales - Mujeres	3.2%	10.4%	11.4%
Infecciones Urinarias	4.0%	5.9%	4.3%

1. Kwon H. Canagliflozin: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 10, 2013. http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm338233.htm Accesado Agosto 2, 2014
2. FDA Briefing Information for the January 10, 2013 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm334549.htm Accesado Agosto 2, 2014

Empagliflozina – Infecciones Urinarias y Genitales

Incidencia de Infecciones Urinarias y Genitales

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
Infecciones Genitales – Hombres	0.4%	3.1%	1.6%
Infecciones Genitales - Mujeres	1.5%	5.4%	6.4%
Infecciones Urinarias	7.6%	9.3%	7.6%

Jardiance Prescribing information, 2014
EFFICACY AND SAFETY OF SGLT-2 INHIBITORS Riser Taylor and HarrisPHARMACOTHERAPY Volume **, Number **, 2013

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

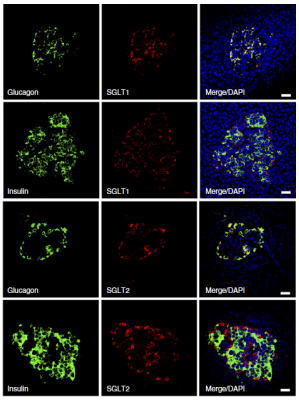
[05-15-2015]

Safety Announcement

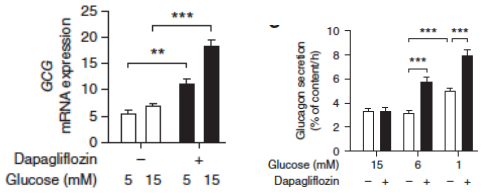
The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing 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.

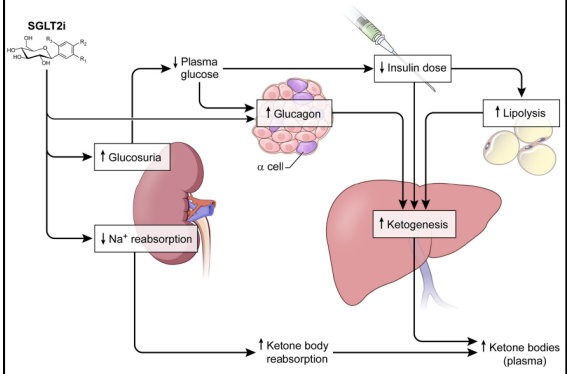
POR QUÉ LA HIPERGLUCAGONEMIA?
CÓMO SE PUEDE MANEJAR?



Bonner C. Nat Med. 2015;21(5):512

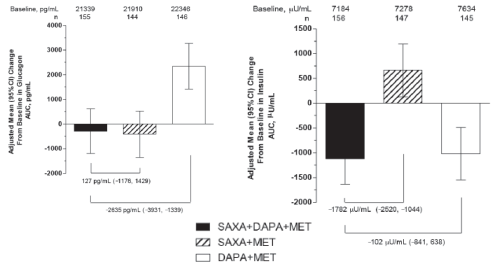


Bonner C. Nat Med. 2015;21(5):512



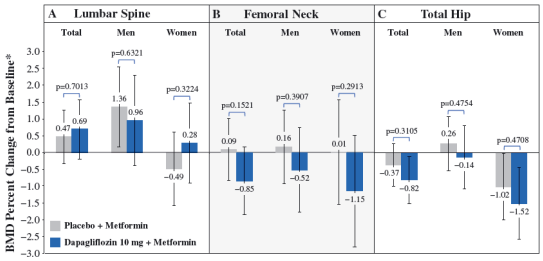
Taylor SI. J Clin Endocrinol. Metab. 2015; epub junio.

Saxa + dapa efectos en niveles de glucagon e insulina



Hansen L. Endocr Pract. 2014;20:1187

SEGURIDAD ÓSEA



Bolinder J. Diab Obes Metab. 2013;16:159

Dapagliflozina: Eventos de Fracturas

- La proporción de pacientes con fracturas fue pequeña y equilibrada durante el tratamiento con Dapagliflozina versus placebo

	Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo)		Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo y largo-plazo)	
	DAPA 10 mg	PBO	DAPA 10 mg	PBO
Eventos, n (%)	N=2360 8 (0.3)	N=2295 17 (0.7)	N=2026 23 (1.1)	N=1956 32 (1.6)

DAPA= Dapagliflozina; PBO= Placebo

EMDAC Documento de referencia disponible en: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm376079.pdf.

Other adverse events (2)

	Placebo (n=2333)		Empagliflozin 10 mg (n=2345)		Empagliflozin 25 mg (n=2342)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Hepatic injury*	108 (4.6%)	1.91	80 (3.4%)	1.35	88 (3.8%)	1.48
Hypersensitivity*	197 (8.4%)	3.59	158 (6.7%)	2.75	181 (7.7%)	3.14
Bone fractures†	91 (3.9%)	1.61	92 (3.9%)	1.57	87 (3.7%)	1.46

Rate = per100 patient-years

Patients treated with ≥1 dose of study drug
*Based on standardised MedDRA queries
†Based on 62 MedDRA preferred terms

Seguridad ósea

- Aún no está clara su relación
- Hay una advertencia de la FDA relacionado a fracturas con canagliflozina
- Lo más sensato es tener precaución en pacientes de alto riesgo

FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density

SHARE | TWEET | LINKEDIN | PIN IT | EMAIL | PRINT

[09-10-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has strengthened the warning for the type 2 diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet) related to the increased risk of bone fractures and added new information about decreased bone mineral density. Bone mineral density relates to the strength of a person's bones. To address these safety concerns, we added a new *Warning and Precaution* and revised the *Adverse Reactions* section of the Invokana and Invokamet drug labels.

CÓMO MANEJAMOS LAS DESVENTAJAS?

Manejo de desventajas

- ITU: aumento mínimo de riesgo, evitar usarlo en pacientes con ITU a repetición
- Infecciones genitales: extremar medidas de higiene, especialmente en hombres sin circuncisión
- Fracturas e hipotensión postural: evitar en adultos mayores que hacen ortostatismo o usan diuréticos de asa

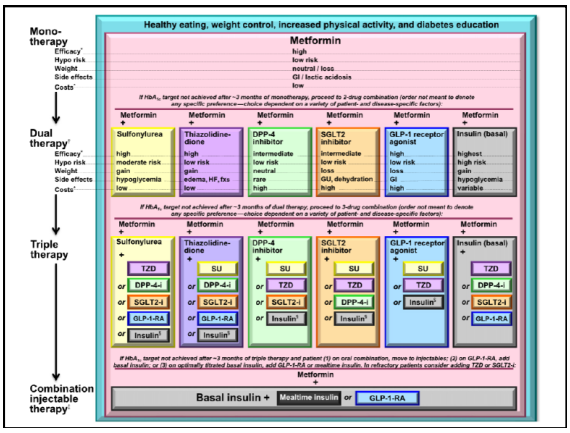
Manejo de desventajas

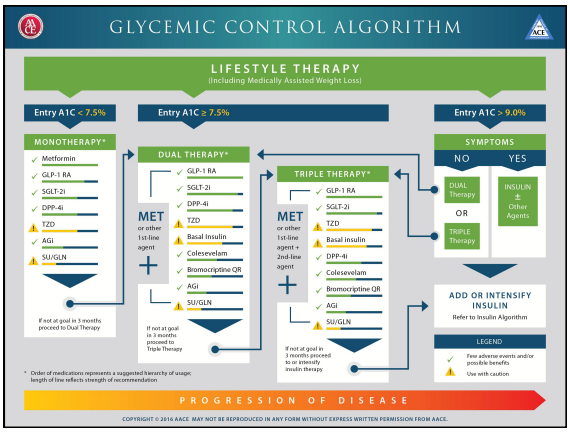
- Cetosis euglicémica
  - Evitar uso off label en DM-1 (dosis bajas?)
  - Probablemente suspensión en caso de enfermedad aguda o perioperatorio
  - Evitar consumo excesivo de alcohol

VOLVIENDO AL CASO CLÍNICO…

Caso clínico

- Masculino de 57 años
- DM-2 de 5 años de evolución
- Tratamiento actual con metformin 500 mg tid
- Hba1c actual en 7.4%
- IMC 30 kg/m2
- Toma además lovastatina 40 mg HS y amlodipina 5 mg por día





Conclusiones

- Los inhibidores de SGLT-2…
  - Producen reducción de Hba1c
  - Promueven pérdida de peso
  - Reducen presión arterial
  - Están asociados a menor riesgo cardiovascular
  - Beneficios adicionales en ácido úrico y nefropatía diabética
- Precaución con infecciones urogenitales, hueso y cetosis euglicémia
- Perfectamente pueden ser 2da línea de tratamiento

Preguntas…
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com