



## Discusión: uso de inhibidores de iSGLT2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

---

---

---

---

---

### Conflictos de interés

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

---

---

---

---

---

### Agenda

- Eficacia clínica
- Explicaciones cardiovasculares
- Segunda línea de tratamiento vs iDPP4
- Efectos extraglucémicos
- Amputaciones

---

---

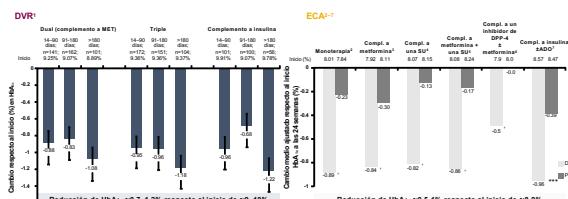
---

---

---

## Eficacia clínica

Las reducciones en la HbA<sub>1c</sub> después de iniciar dapagliflozina en los DVR son congruentes con las observadas en ECA



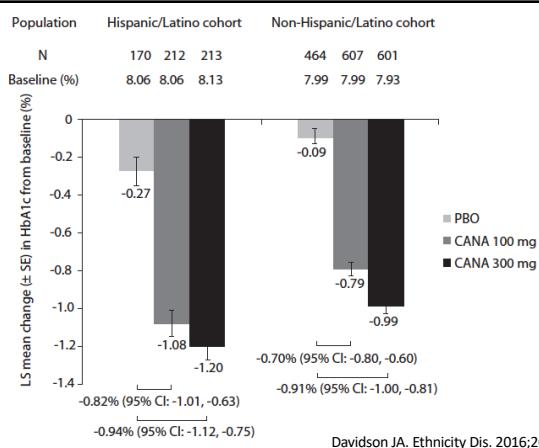
Los ensayos clínicos se realizan en condiciones variables, y los resultados de los ensayos individuales no se pueden comparar directamente.  
\*P<0.001.

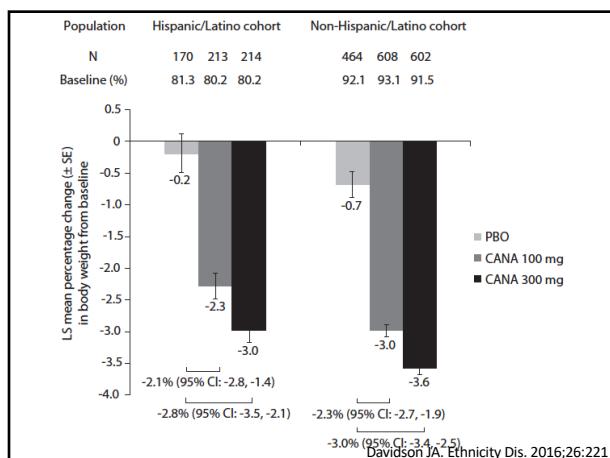
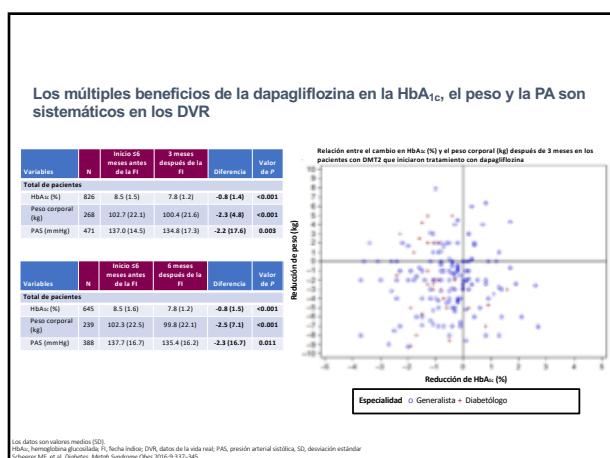
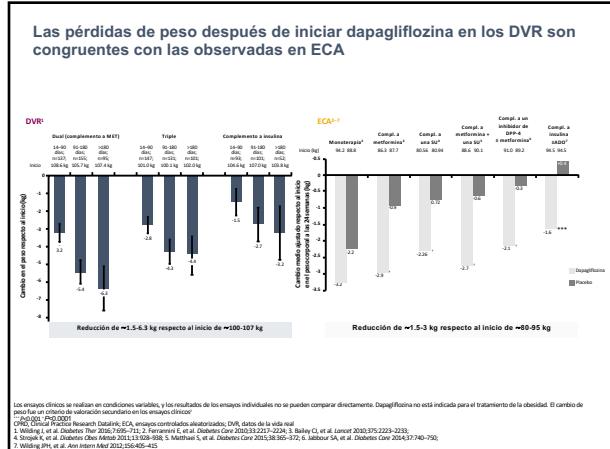
CPD: Clinical Practice DataLink; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada; ECA, ensayos controlados aleatorizados; DVR, datos de la vida real.

1. Wilding J, et al. Diabetes Ther 2016;7:905-711. 2. Ferrannini E, et al. Diabetes Care 2010;33:2217-2224. 3. Bailey CL, et al. Lancet 2010;375:2223-2233.

4. Sacks DB, et al. Diabetes Care 2013;36:255-262. 5. Maffei L, et al. Diabetes Care 2013;36:740-750. 6. Wilding JP, et al. Diabetes Care 2014;37:740-750.

7. Wilding JP, et al. Ann Intern Med 2012;156:405-415

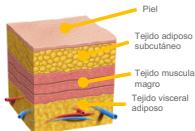




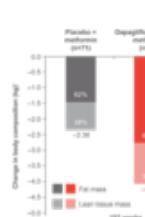
## Dapagliflozina beneficia a su paciente con la pérdida de peso a partir de la masa de grasa<sup>1</sup>

Las reducciones totales de peso corporal fueron más rápidas con Dapagliflozina durante las primeras semanas, seguido de una reducción más gradual a la semana 24.<sup>2</sup>

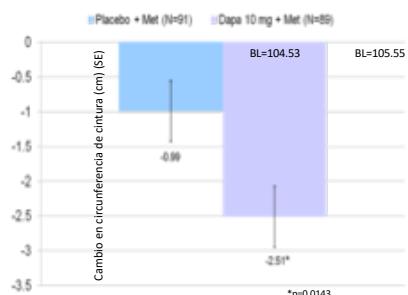
El análisis exploratorio demostró que Dapagliflozina redujo la masa grasa en lugar de la pérdida de tejido magro o líquido, de manera sostenida a lo largo de 2 años.<sup>2</sup>



El aumento de la masa grasa se asocia con disfunción metabólica.<sup>3</sup>  
El aumento del tejido magro es protegido.<sup>2</sup>



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



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

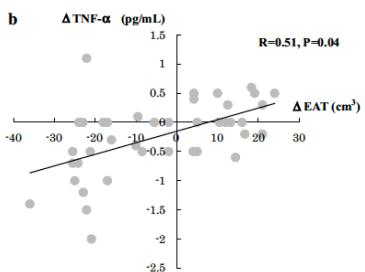
## Dapagliflozina y tejido adiposo epicárdico

Dapagliflozin (n = 20)	Conventional therapy (n = 20)	p value, dapagliflozin vs. conven- tional
ΔEAT volume (cm <sup>3</sup> )	- 16.4 ± 8.3**	4.7 ± 8.8
ΔTNF-α (pg/ml)	- 0.5 ± 0.7**	0.03 ± 0.3
ΔPAI-1 (ng/ml)	- 10.1 ± 18.8*	- 2.0 ± 9.7

EAT epicardial adipose tissue, TNF-α tumor necrosis factor-α, PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1

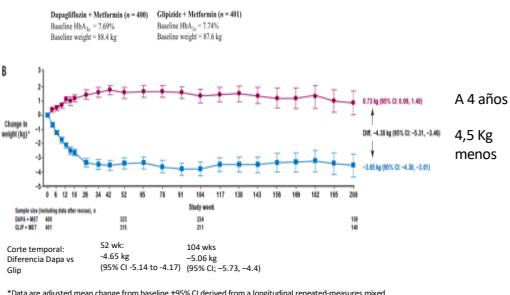
Sato T. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:6

## Tejido graso epicárdico y TNF



Sato T. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:6

## Durabilidad del efecto de reducción de peso



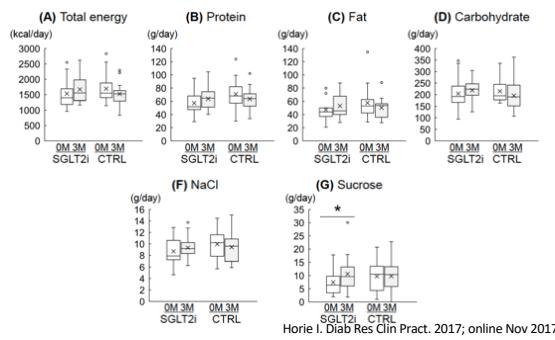
EndoDrChen.com

## Por qué se estanca la pérdida de peso?

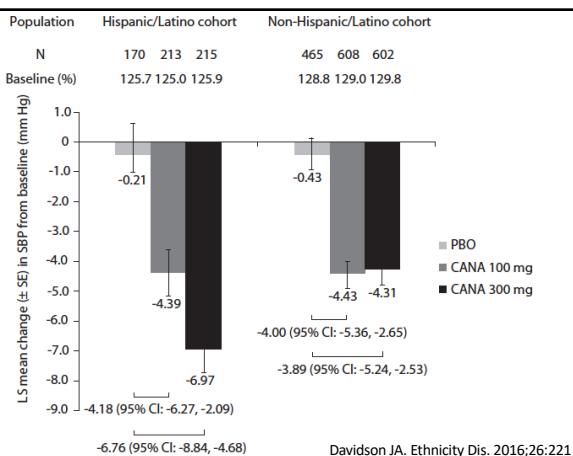
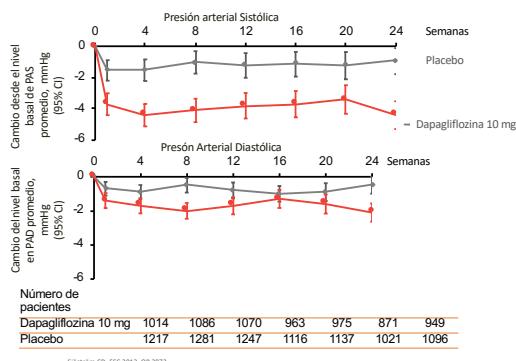
- No hay cambios en la tasa de metabolismo basal
- Hipergafia compensatoria
  - Demostrado en modelos animales

Horie I. Diab Res Clin Pract. 2017; online Nov 2017

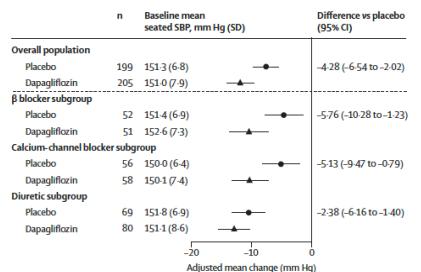
## Hiperfagia compensatoria



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

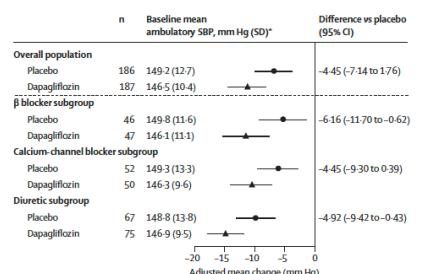


## Efecto en PAS



Weber MA. Lancet Diab Endocrinol. 2016;4:211

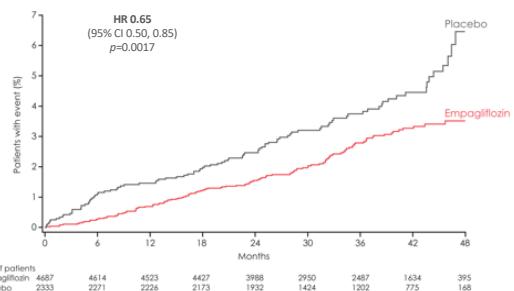
## Efecto en PAS en MAPA



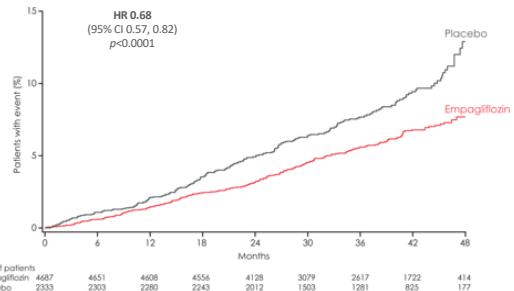
Weber MA. Lancet Diab Endocrinol. 2016;4:211

Desenlaces  
cardiovasculares

## Hospitalisation for heart failure

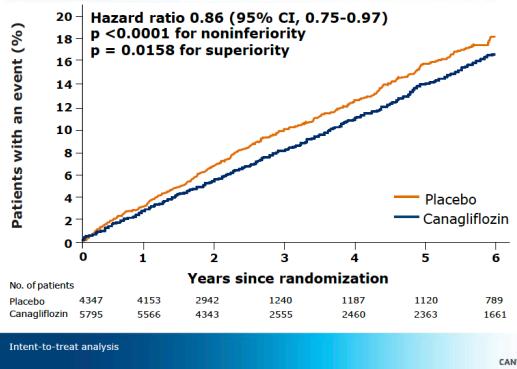


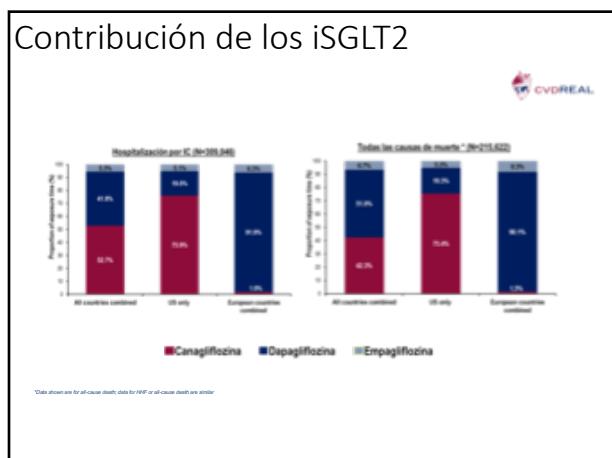
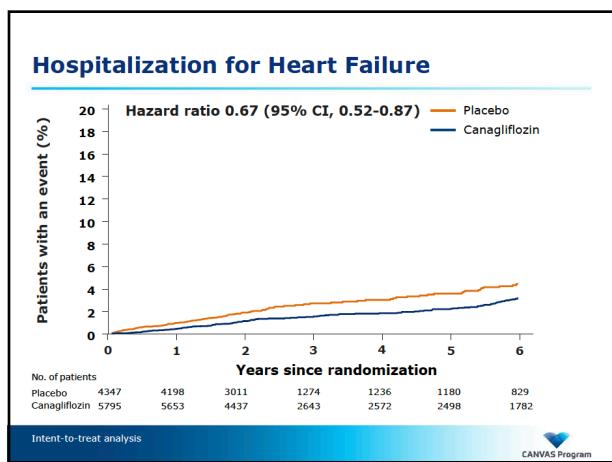
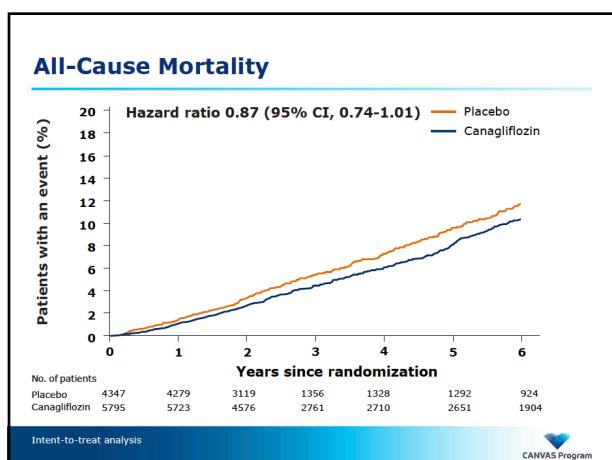
## All-cause mortality



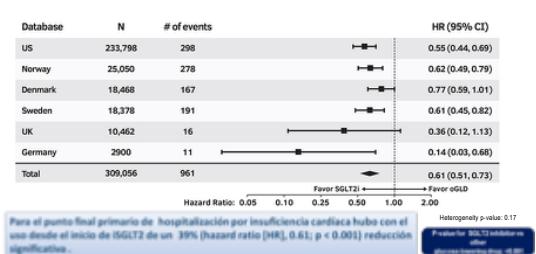
## Primary MACE Outcome

CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction or Nonfatal Stroke

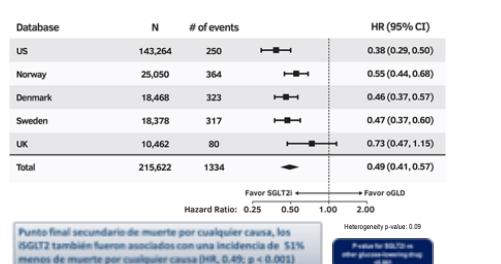




## Hospitalización por Insuficiencia Cardiaca Punto final primario



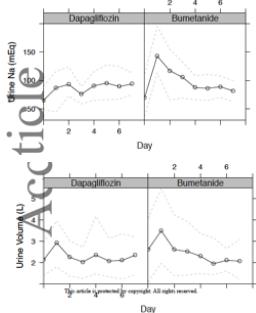
## Todas las causas de muerte – Punto final secundario



## Mecanismos en ICC

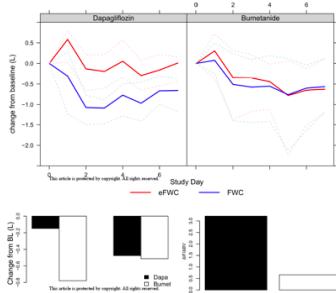
- Más allá de su mecanismo en el túbulito proximal... qué pasa en el túbulito distal?
  - Conforme se va reabsorbiendo agua, la concentración de glucosa en el filtrado aumenta y por lo tanto esto disminuye el gradiente y la reabsorción de agua
  - Contribuye a mayor efecto diurético osmótico
  - Mecanismo diferente a otros diuréticos que actúan preferentemente por natriuresis y arrastre de agua

## Dapagliflozina vs bumetanida

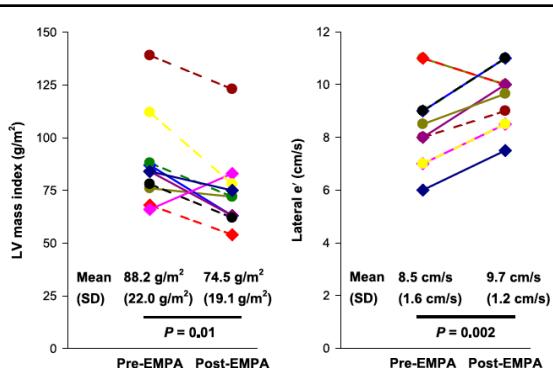


Hallow KM. Diab Obes Metab. Online 12 oct 2017

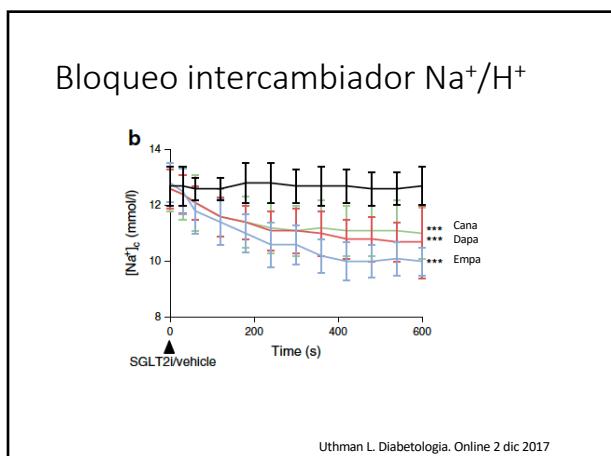
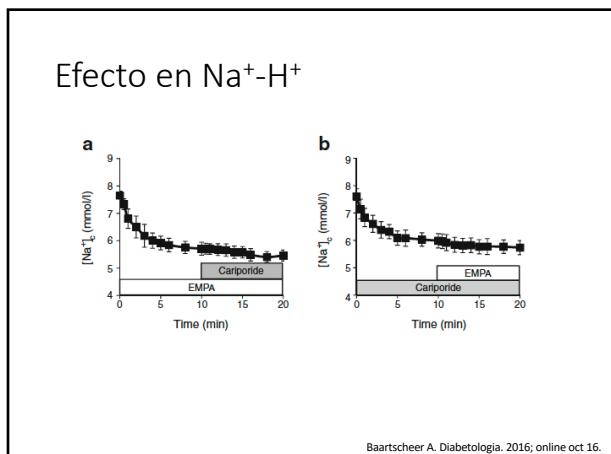
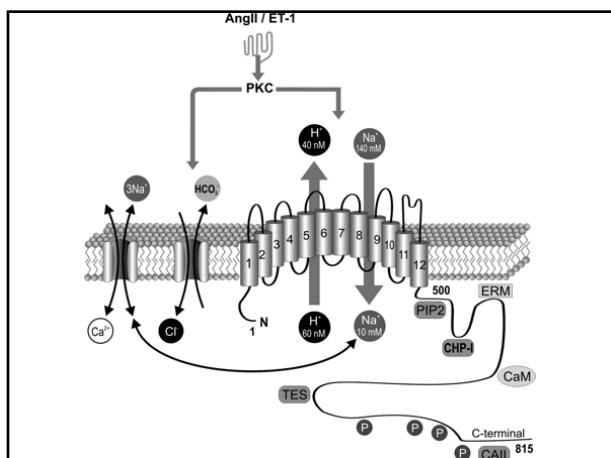
## Dapagliflozina vs bumetanida



Hallow KM. Diab Obes Metab. Online 12 oct 2017



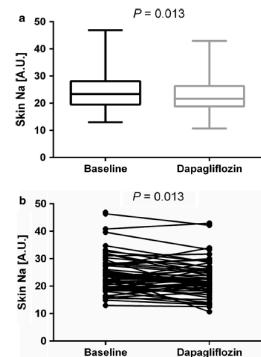
**Figure 1—**LV mass index and lateral e' at baseline (Pre-EMPA) and at the 3-month follow-up (Post-EMPA). A total of 10 patients were evaluated with each patient denoted by a specific color. e', early lateral annular tissue Doppler velocity; EMPA, empagliflozin.  
Verma S. Diabetes Care. 2016. online sep 27



## Contenido de Na<sup>+</sup> tisular

- El contenido de Na<sup>+</sup> en piel correlaciona con el nivel de PA en pacientes con HTA resistente
- En modelos animales, retención de Na<sup>+</sup> y un alto contenido de Na<sup>+</sup> está asociado al desarrollo de HTA
- Tanto en pacientes con DM como insuficiencia renal crónica, se ha visto mayor contenido de Na<sup>+</sup> tisular

Karg MV. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:5



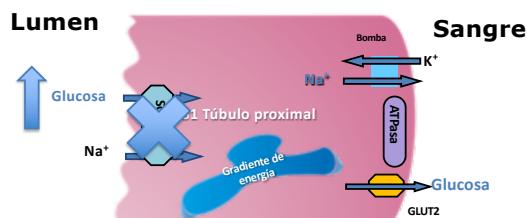
Karg MV. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:5

## Beneficios extraglicémicos y cardiovasculares

## EFFECTO URICOSÚRICO

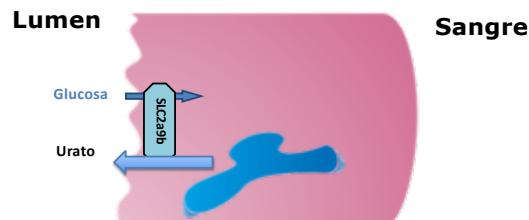
EndoDrChen.com

**SGLT2** permite la reabsorción de glucosa renal



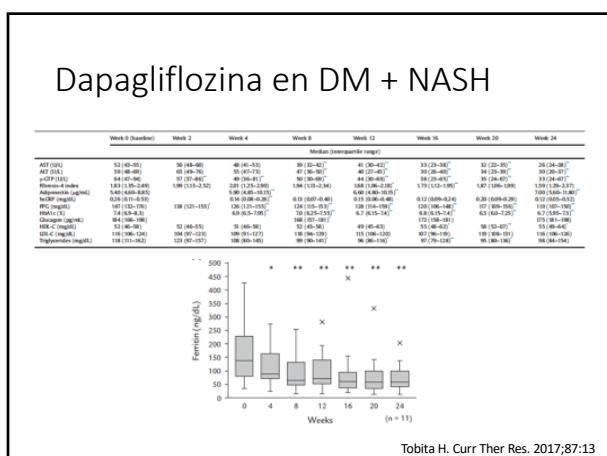
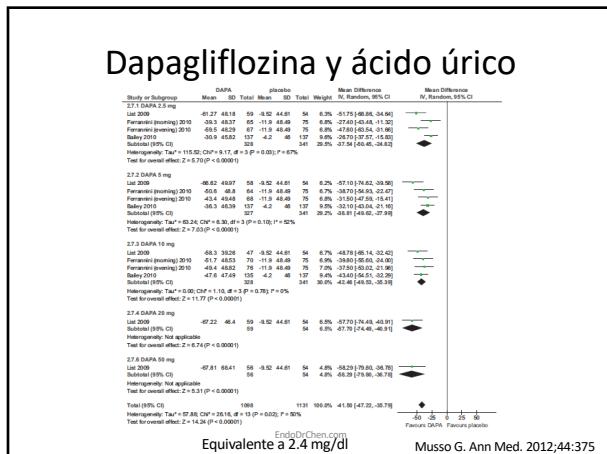
Adaptado de R.A DeFronzo et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012;28:63-69 en.com

## Mecanismo uricosúrico



EndoDrChen.com

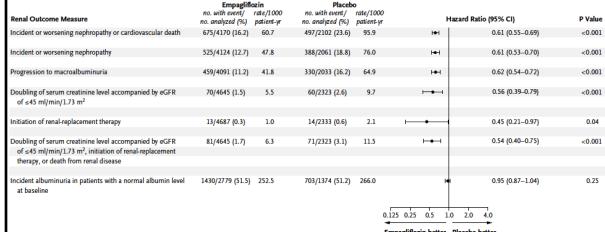
Musso G. Ann Med. 2012;44:375



## **Renal Outcomes Summary**

- Canagliflozin compared to placebo
    - Induced sustained lowering of albuminuria
    - Prevented progression in albuminuria
    - Induced regression in albuminuria
    - Reduced renal function loss events
  - Conclusion
    - These data suggest a potential renoprotective effect of canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes at high CV risk on top of ACE/ARBs

## EMPAREG - renal



## Efectos en albuminuria

Study	N	Investigational drug	Comparator	Weeks	Change in albumin excretion rate		
					Investigational drug	Comparator	Difference
Barnett et al. (2014) <sup>88</sup>	292 <sup>a</sup>	Empagliflozin 10/25 mg	Placebo	52	-70/-121	114	-185/-236
Barnett et al. (2014) <sup>88</sup>	375 <sup>b</sup>	Empagliflozin 25 mg	Placebo	52	-155	29	-184
Barnett et al. (2014) <sup>88</sup>	74 <sup>c</sup>	Empagliflozin 25 mg	Placebo	52	-634	-140	-494
Cefalu et al. (2013) <sup>89</sup>	1450	Canagliflozin 100/300 mg	Glimepiride	52	-0.1/-0.9	0.7	-0.8/-1.5
Kohan et al. (2014) <sup>87</sup>	252	Dapagliflozin 5/10 mg	Placebo	104	78.0/-1.7	69.7	8.3/-81.4
Yale et al. (2013) <sup>90</sup>	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.

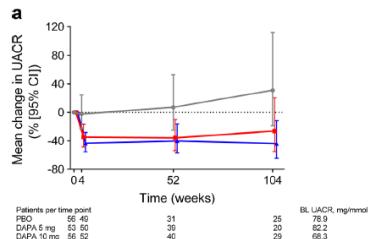
<sup>a</sup>Patients with Stage 2 CKD.

<sup>b</sup>Patients with Stage 3 CKD.

<sup>c</sup>Patients with Stage 4 CKD.

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

## Cambios en UACR a 2 años



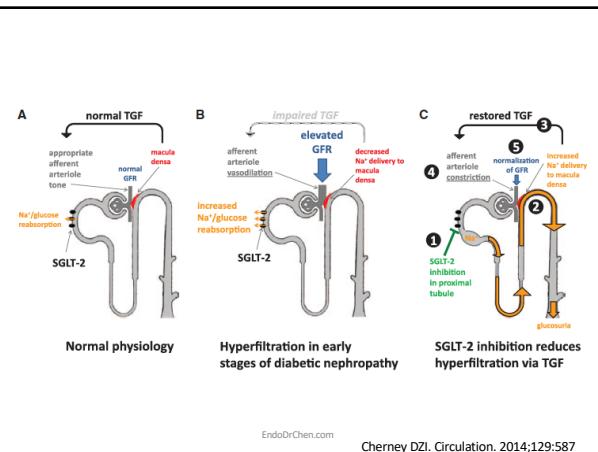
EndoDrChen.com  
Fioretti P. Diabetologia. 2016;59:2036

## IDNT and RENAAL Trial Comparison of Major Endpoints

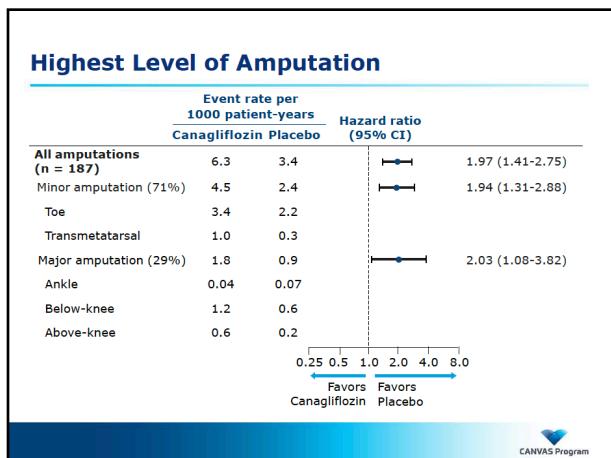
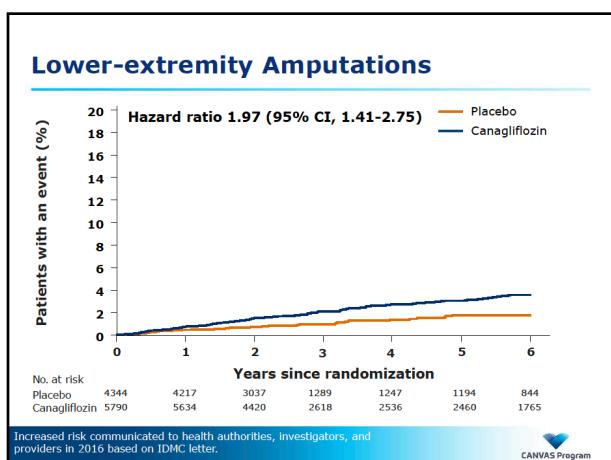
	RRR (%)			
	RENAAL		IDNT	
	Losartan vs control	Irbesartan vs control	Irbesartan vs amlodipine	Amlodipine vs control
Doubling of Creat, ESRD, or death	16 (P=0.02)	20 (P=0.02)	23 (P=0.006)	-4 (P=0.69)
Doubling of Creat	25 (P=0.006)	33 (P=0.003)	37 (P<0.001)	-6 (P=0.60)
ESRD	28 (P=0.002)	23 (P=0.07)	23 (P=0.07)	0 (P=0.99)
Death	-2 (P=0.88)	8 (P=0.57)	-4 (P=0.8)	12 (P=0.4)
CV Morbidity & Mortality	10 (P=0.26)	9 (P=0.4)	-3 (P=0.79)	12 (P=0.29)

Lewis EJ et al. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.

Brenner BM et al. *N Engl J Med*. 2001;345:851-9.



Qué hay de las amputaciones?



**Amputation Risk Factors - Multivariate Analysis**

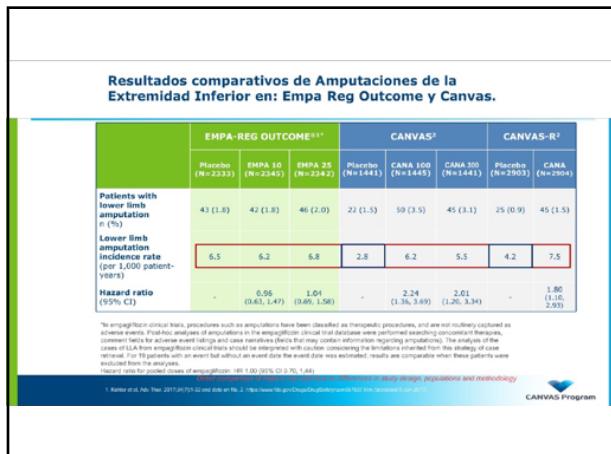
Risk Factor at Baseline	Hazard Ratio	95% CI
Amputation	20.9	(14.2-30.8)
Peripheral vascular disease*	3.1	(2.2-4.5)
Male	2.4	(1.6-3.5)
Neuropathy	2.1	(1.6-2.9)
HbA1c >8%	1.9	(1.4-2.6)
Canagliflozin treatment	1.8	(1.3-2.5)
Presence of CV disease	1.5	(1.0-2.3)

- Predictors of amputation risk are similar in both arms
- Canagliflozin treatment, independent of the risk factors, increased amputation risk

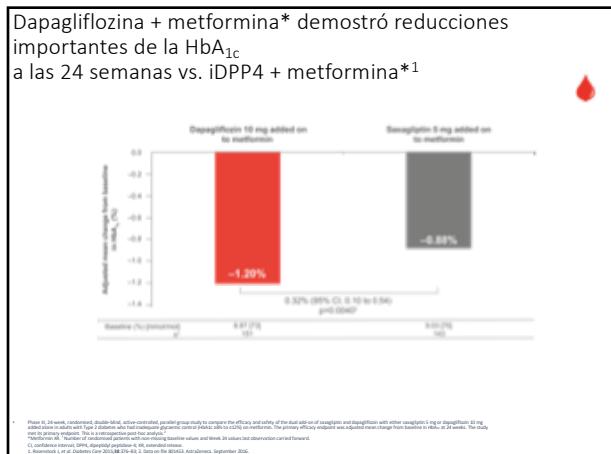
Predictive on univariate analysis: nephropathy, insulin use, retinopathy, loop diuretic, eGFR, diabetes duration  
Factors assessed but not significantly predictive: non-loop diuretic, smoking, SBP, hemoglobin, age

\* Excludes amputations

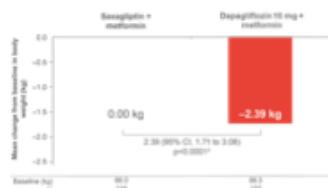
CANVAS Program



## Segunda línea de tratamiento vs iDPP4

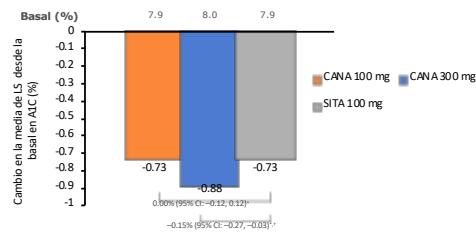


Dapagliflozina + metformina \* demostró una mayor pérdida de peso a las 24 semanas vs. iDPP4 + metformina



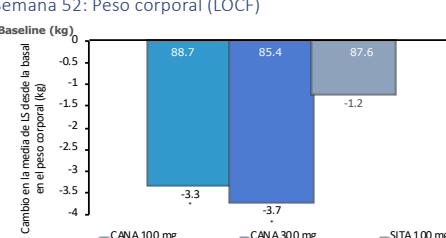
- Forxip y KigduXX no están indicados para el tratamiento de la pérdida de peso. El cambio de peso fue un criterio de valoración secundario.
- Phase III, 24 weeks, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study to compare the efficacy and safety of the dual-add-on of saxagliptin and dapagliflozin with either saxagliptin or dapagliflozin added alone in adults with Type 2 diabetes mellitus who were previously treated with metformin and a sulfonylurea or metformin and a PDKG. The study included 1,000 patients with non-existing baseline values and Week 24 values (not all observations carried forward).
- Metformina: Número de pacientes tratados con metformina en la semana 0 y la semana 24 que tuvieron observaciones carregadas en la semana 24.
- Dapagliflozina: número de pacientes tratados con dapagliflozina en la semana 0 y la semana 24 que tuvieron observaciones carregadas en la semana 24.
- CI: intervalo de confianza; DPP4: dipeptidilo peptidase-4; KG: excretión renal.
- Lengua: inglés. Autor: J. M. Gómez, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. Septiembre 2016.

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



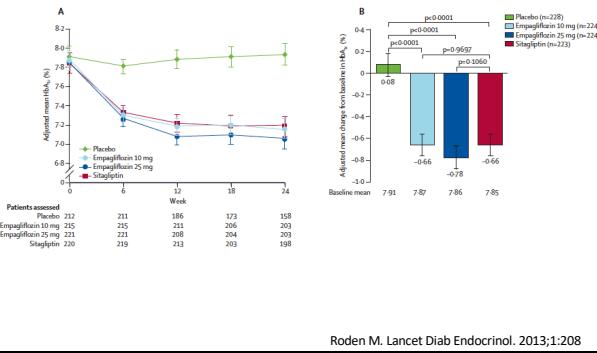
Lavalle-González FJ, et al. Diabetología. 2013. doi:10.1007/s00125-013-3039-1.

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

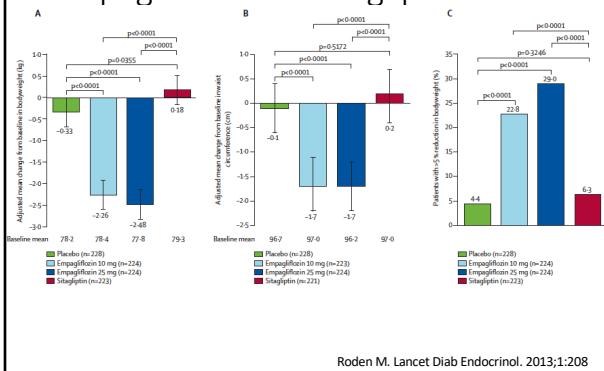


Lavalle-González FJ, et al. Diabetología. 2013. doi:10.1007/s00125-013-3039-1.

## Empagliflozina vs sitagliptina



## Empagliflozina vs sitagliptina



## Cuál agente?



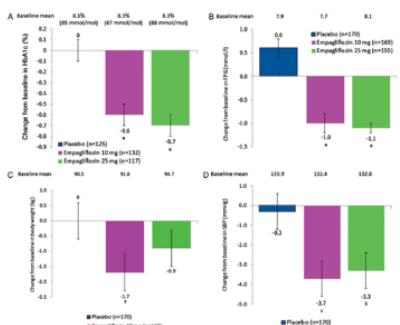
Podemos usar un iSGLT2 para intensificar luego de insulina basal?

### EMPAREG BASAL

Anti-diabetes background medication, n (%)	Placebo (n= 170)	Empagliflozin 10 mg (n=169)	Empagliflozin 25 mg (n=155)	Total randomized
Insulin + metformin	61 (36)	70 (41)	69 (45)	200 (40)
Insulin + metformin + SU	68 (40)	68 (40)	58 (37)	194 (39)
Insulin only	24 (14)	16 (9)	11 (7)	51 (10)
Insulin + SU	17 (10)	15 (9)	17 (11)	49 (10)
Basal insulin type, n (%)				
Glargine	104 (61)	95 (56)	87 (56)	286 (58)
Detemir	28 (16)	36 (21)	31 (20)	95 (19)
NPH	23 (14)	24 (14)	22 (14)	69 (14)
Missing	15 (9)	14 (8)	15 (10)	44 (9)

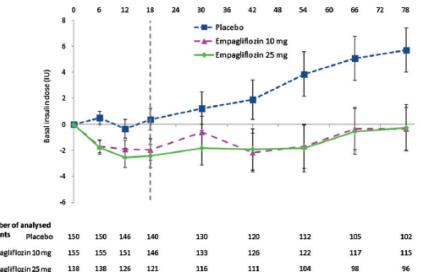
Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

### Resultados a semana 18: no titulación de insulina basal



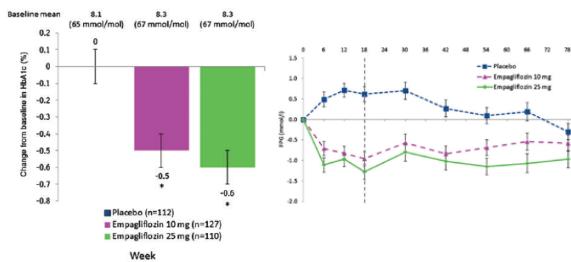
Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

## Dosis insulina



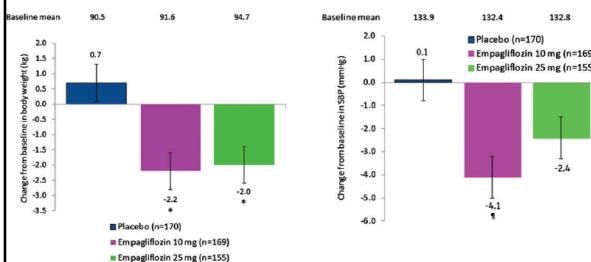
Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

## Resultados semana 78



Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

## Resultados semana 78



Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

## Metas de tratamiento

- 17.5% de pacientes con empagliflozina 25 mg tuvieron Hba1c <7% vs 6.7% con placebo
- OR 3.2 (1.5-6.9) p=0.002

Rosenstock J. Diab Obes Metab. 2015;17:936

---

---

---

---

---

---

## Preguntas...

[chenku2409@gmail.com](mailto:chenku2409@gmail.com)

Puede descargar la  
presentación en:



[www.EndoDrChen.com](http://www.EndoDrChen.com)

---

---

---

---

---

---