



Uso temprano de iSGLT2 en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés (últimos 5 años)

- Conferencista: **Astra Zeneca**, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Siegfried, Procter & Gamble
- Advisory Board: Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati

EndoDrChen.com

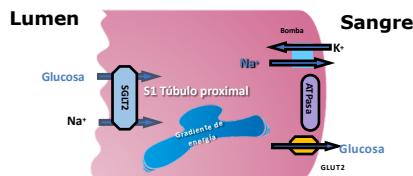
Agenda

- Mecanismos de acción
 - Clásicos
 - No clásicos
- Eficacia comparativa contra otros agentes en reducción de glucosa
- Protección de órgano blanco
- Posicionamiento en las guías de tratamiento

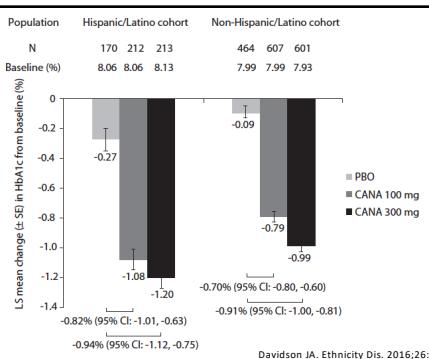
EndoDrChen.com

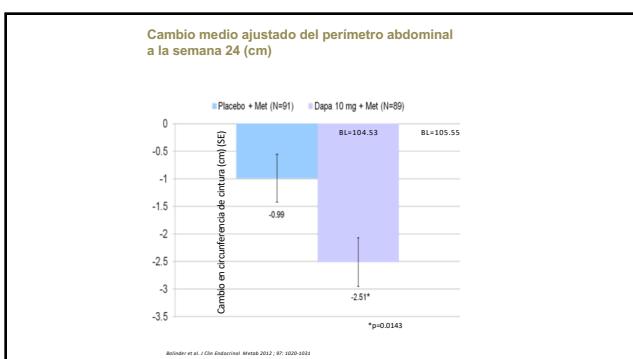
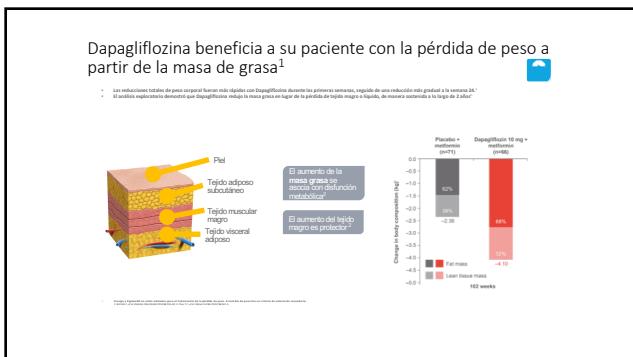
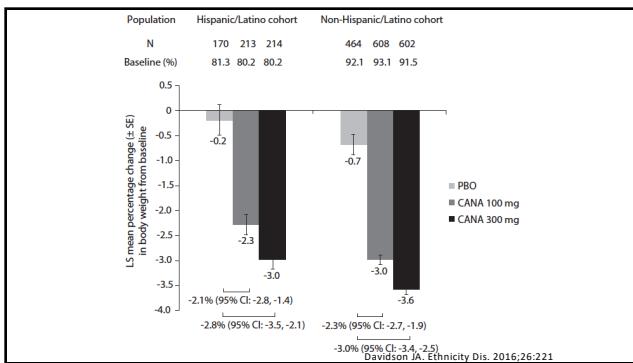
Mecanismo de acción clásico

SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal



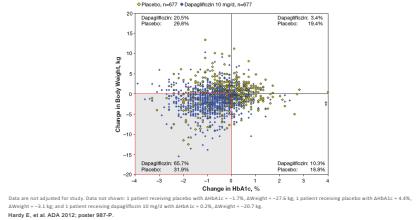
Adaptado de R.A. DeFronzo et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14:145.



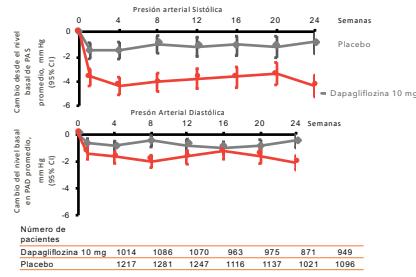


Changes in Individual HbA1c and Body Weight in Patients Receiving Dapagliflozin or Placebo

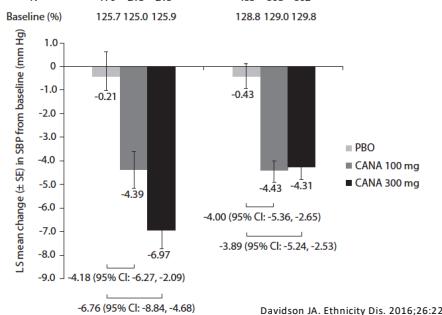
- ~65% of dapagliflozin-treated patients achieved reductions in both HbA1c and body weight



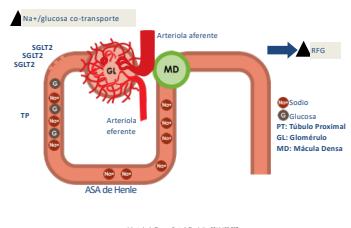
En el conjunto de los estudios, dapagliflozina redujo la TA a lo largo de las 24 semanas.



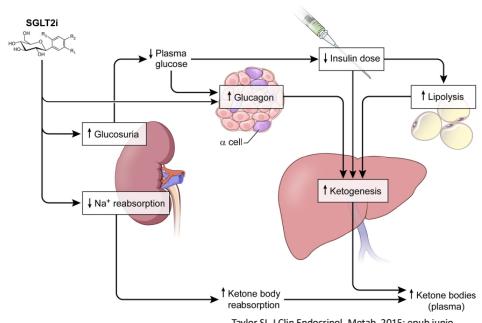
Population Hispanic/Latino cohort Non-Hispanic/Latino cohort



Mecanismo de acción no clásico



Adaptado de Oneyay D et al. Circulation 2014;129:607

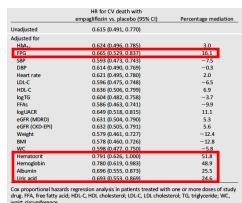


Glucagon y efectos vasculares

- Niveles altos de glucagon:
 - Vasodilatación
 - Aumento de flujo plasmático renal
 - Aumento de TFG
 - Aumento de natriuresis en estados de ayuno

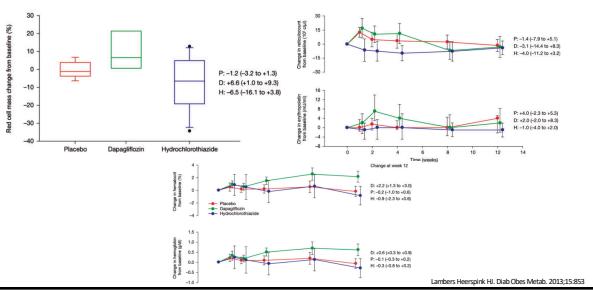
Wanner C. Am J Med. 2017;130:563

EMPAREG: análisis de variables

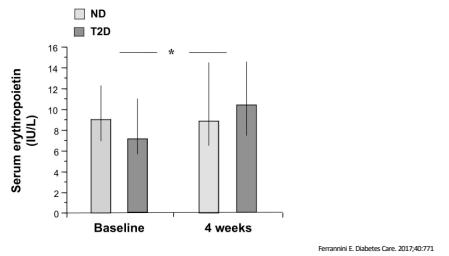


Inzucchi SE. Diabetes Care. 2018;41:356

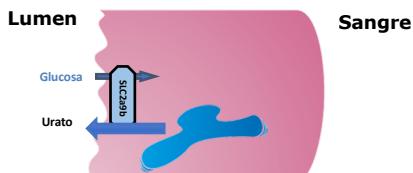
Masa de glóbulos rojos



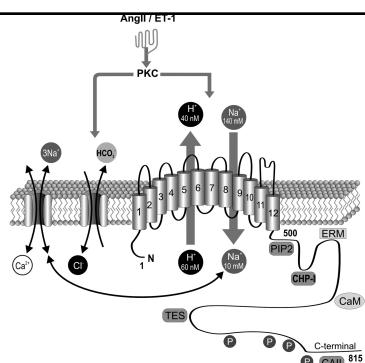
Niveles de EPO con empagliflozina



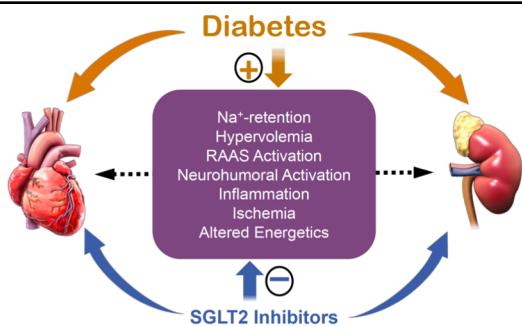
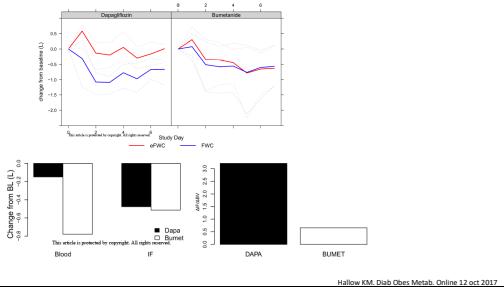
Mecanismo uricosúrico



Musso G. Ann Med. 2012;44:375



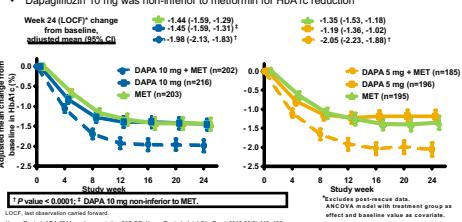
Dapagliflozina vs bumetanida



Eficacia comparativa en primera línea de tratamiento

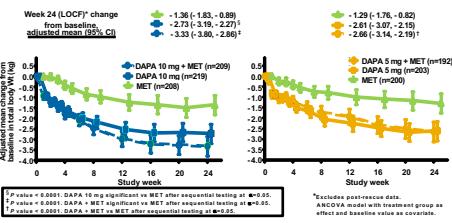
Dapagliflozin in Combination with Metformin: Change in HbA1c Over 24 Weeks

- Dapagliflozin plus metformin demonstrated mean HbA1c reductions significantly greater than either monotherapy
- Dapagliflozin 10 mg was non-inferior to metformin for HbA1c reduction



Dapagliflozin in Combination with Metformin: Change in Body Weight Over 24 Weeks

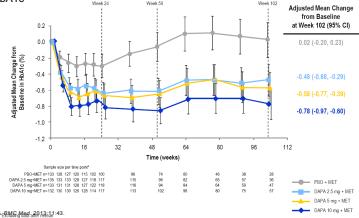
- Mean weight loss with combination therapy and dapagliflozin monotherapy was more than double the weight loss with metformin monotherapy



Eficacia comparativa en segunda
línea de tratamiento

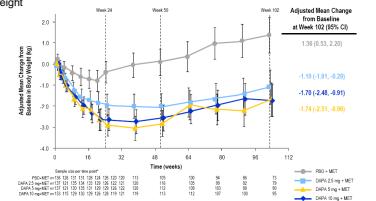
Dapagliflozin as Add-on to Metformin: Change in HbA1c up to Week 102*

- Dapagliflozin added to metformin for 102 weeks enabled sustained reductions in HbA1c

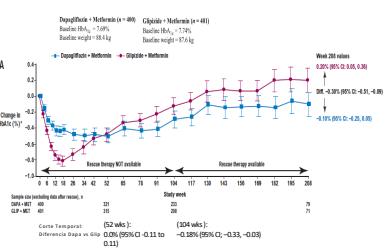


Dapagliflozin as Add-on to Metformin: Change in Body Weight up to Week 102*

- Dapagliflozin added to metformin for 102 weeks enabled sustained reductions in body weight

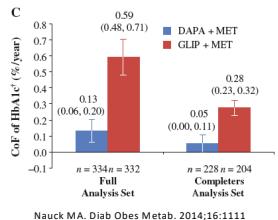


Durabilidad del efecto de reducción de HbA1c

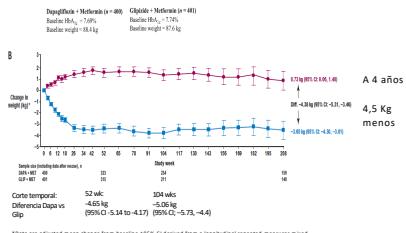


*Data are adjusted mean change from baseline 95% CI derived from a longitudinal repeated measures mixed model

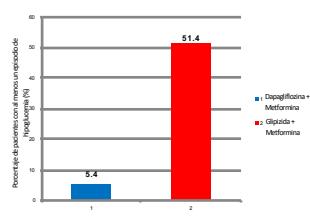
Coeficiente de variación de Hba1c



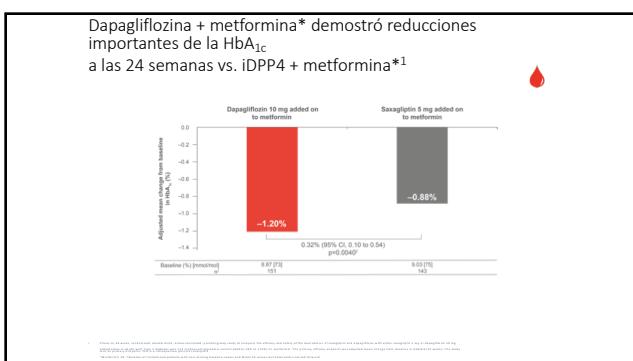
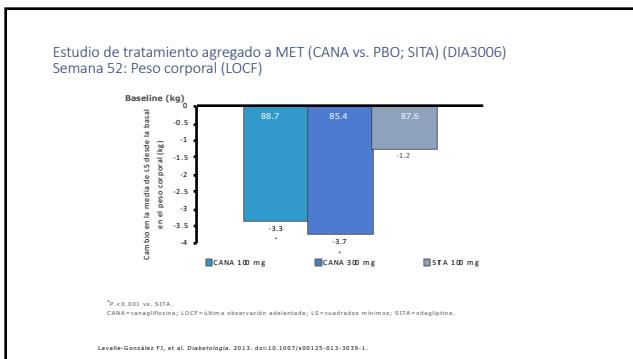
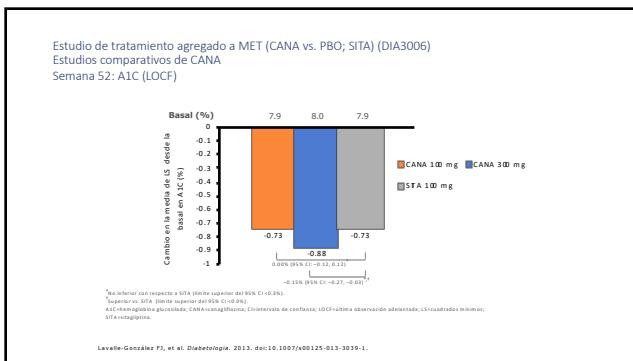
Durabilidad del efecto de reducción de peso



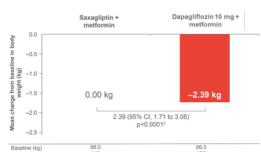
Hipoglucemias



- Todos los episodios de hipoglucemias severas (n=3) se dieron en el grupo de glipizida
- No hubo discontinuaciones debidas a las hipoglucemias en los pacientes tratados con dapagliflozina

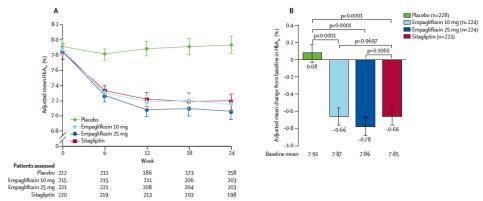


Dapagliflozina + metformina * demostró una mayor pérdida de peso a las 24 semanas vs. iDPP4 + metformina



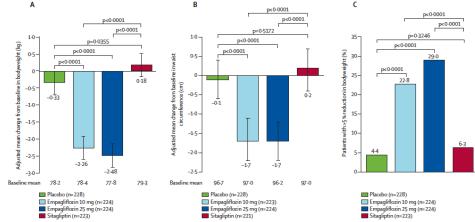
* Fármaco y fármacos accionante indicados para el tratamiento de la pérdida de peso. El cambio de peso fue un efecto de variancia secundaria.
† Precio 30 semanas, medicación diaria doble, sin control, varón grupo de comparación. El efecto y efecto de la diferencia entre los grupos de dapagliflozina y empagliflozina en el análisis de variancia se ajustaron para cambios de peso en los demás grupos de dapagliflozina y empagliflozina. El efecto de la diferencia entre los grupos de dapagliflozina y empagliflozina se ajustó para cambios de peso en los demás grupos de dapagliflozina y empagliflozina.

Empagliflozina vs sitagliptina

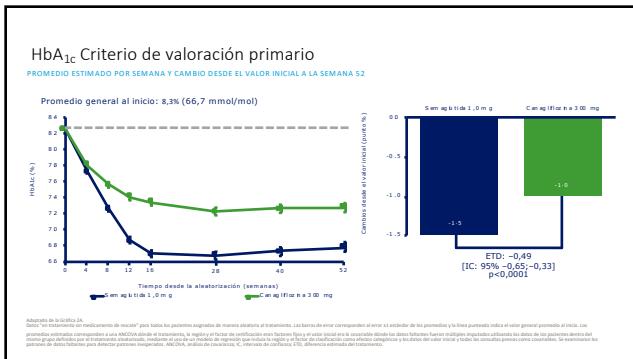


Roden M. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:208

Empagliflozina vs sitagliptina



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



Eventos adversos

Lesión renal aguda

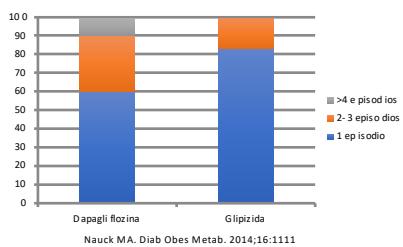
	iSGLT2	Placebo	P
EMPAREG	5.3%	6.6%	NA
CANVAS	1.6 x 1000 pts año	2.5 x 1000 pts año	HR 0.68 (0.45-1.02)
DECLARE	1.5%	2.0%	0.002
VERTIS	1.9%	2.2%	NA
CREDENCE	3.9%	4.4%	HR 0.85 (0.64-1.13)

ITU

	ISGLT2	Placebo	P
EMPAREG	18.1%	18.2%	NA
CANVAS	40 x 1000 pts año	37 x 1000 pts año	HR 1.09 (0.89-1.34)
DECLARE	1.5%	1.6%	NS
VERTIS	12.2%	10.2%	NA
CREDENCE	11.1%	10.0%	HR 1.08 (0.90-1.29)

Infección genital

	ISGLT2	Placebo	P
EMPAREG	6.5%	1.8%	NA
CANVAS	69 x 1000 pts año (F) 35 x 1000 pts año (M)	18 x 1000 pts año (F) 11 x 1000 pts año (M)	HR 4.37 (2.78-6.88) (F) HR 3.76 (2.91-4.86) (M)
DECLARE	0.9%	0.1%	<0.001
VERTIS	7.8% (F) 5.1% (M)	2.4% (F) 1.2% (M)	NA
CREDENCE	2.27%	0.59%	NA

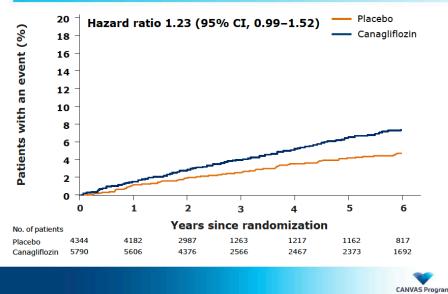
Infecciones genitales: número de episodios

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

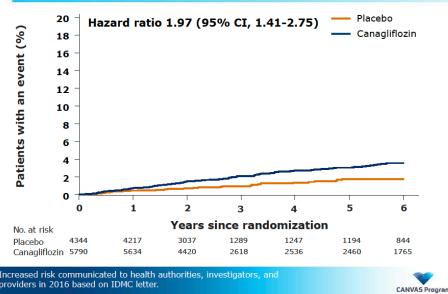
eGFR (mL/min/1.73m ²)	Sin CANA	CANA 100 mg	CANA 300 mg
% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	
<60	2.8 (12/436)	5.0 (18/382)	8.1 (33/405)
60 a <90	1.5 (26/1788)	2.4 (40/1686)	2.9 (48/1680)
≥90	1.2 (12/1035)	1.3 (13/1021)	2.4 (24/999)
Edad (años)			
<75	1.5 (46/3107)	2.2 (64/2929)	3.1 (90/2913)
≥75	2.6 (4/155)	4.9 (8/163)	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)
<hr/>			
Edad ≥75, sin diuréticos de asa y con una eGFR ≥60 mL/min/1.73m ²			
1.1 (29/2604) 1.8 (45/2491) 2.2 (54/2434)			

www.clinicaltrialsinprogress.com/2014/09/03/canagliflozin-efficacy-safety-vascular-and-microvascular-outcomes-canvas-program/

Low-trauma Fracture



Lower-extremity Amputations



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



Cetosis euglicémica

- Evento adverso poco común
- Más frecuente en el contexto de DM-1
- No reportado en personas sin DM
- Mayoría tienen factores precipitantes
 - Infección aguda
 - Hospitalización
 - Cirugía
 - Alcohol en grandes cantidades
 - Ejercicio extenuante
- Se recomienda manejarlo como si fuera metformin (suspenderlo 48 horas antes de un procedimiento electivo o en la hospitalización)

Cómo se usan?

- AEC mayor a 60 cc/min
 - Dapagliflozina 10 mg por día
 - Canagliflozina 300 mg por día
 - Empagliflozina 25 mg por día
- AEC 45-60 cc/min
 - Canagliflozina 100 mg por día
 - Dapagliflozina 10 mg por día
- AEC 25-45 cc/min
 - Mínimo efecto en glucosa
 - Protección de órgano blanco en riñón y falla cardíaca
 - Sigue reduciendo PA y peso
- Insuficiencia hepática
 - Dapagliflozina 5 mg por día
 - Canagliflozina 100 mg por día
 - Empagliflozina 10 mg por día

iSGLT2 e impacto cardiovascular y renal

Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Inhibidores de SGLT2						
EMPAREG (empagliflozina)	0.86 (0.74-0.99)	0.87 (0.70-1.09)	1.24 (0.92-1.67)	0.62 (0.49-0.77)	0.68 (0.57-0.82)	0.65 (0.5-0.85)
CANVAS (canagliflozina)	0.86 (0.75-0.97)	0.85 (0.69-1.05)	0.90 (0.71-1.15)	0.87 (0.72-1.06)	0.87 (0.74-1.01)	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE (dapagliflozina)	0.93 (0.84-1.03)	0.89 (0.77-1.01)	1.01 (0.84-1.21)	0.98 (0.82-1.17)	0.93 (0.82-1.04)	0.73 (0.61-0.88)
VERTIS (ertugliflozina)	0.97 (0.95-1.11)	1.0 (0.86-1.27)	1.0 (0.76-1.32)	0.92 (0.77-1.11)	NA	0.70 (0.54-0.90)
SCORED (sotagliflozina)	0.77 (0.65-0.91)	NA	NA	0.90 (0.63-0.83)	0.99 (0.83-1.18)	0.67* (0.55-0.82)
SOLIST-WHF (sotagliflozina)	NA	NA	NA	0.84 (0.58-1.22)	0.82 (0.59-1.14)	0.64 * (0.49-0.83)

Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Análogos de GLP1						
ELUDA (lirisenatide)	1.02 (0.89-1.17) *	1.03 (0.87-1.22)	1.12 (0.79-1.58)	0.98 (0.78-1.22)	0.94 (0.78-1.13)	0.96 (0.75-1.23)
LEADER (liraglutide)	0.87 (0.76-0.97)	0.88 (0.75-1.03)	0.89 (0.72-1.11)	0.78 (0.66-0.93)	0.85 (0.74-0.97)	0.87 (0.73-1.05)
SUSTAIN-6 (semaglutide SC)	0.74 (0.58-0.95)	0.74 (0.51-1.08)	0.61 (0.38-0.99)	0.98 (0.65-1.48)	1.05 (0.74-1.50)	1.11 (0.77-1.61)
PIONEER-6 (semaglutide oral)	0.79 (0.57-1.11)	1.18 (0.73-1.90)	0.74 (0.35-1.57)	0.49 (0.27-0.92)	0.51 (0.31-0.84)	0.86 (0.48-1.55)
EXSCEL (exenatide)	0.91 (0.83-1.00)	0.95 (0.84-1.09)	0.86 (0.70-1.07)	0.81 (0.73-1.05)	0.86 (0.77-0.97)	0.94 (0.78-1.13)
HARMONY (albiglutide)	0.78 (0.68-0.90)	0.78 (0.64-0.90)	0.86 (0.66-1.14)	0.95 (0.73-1.19)	0.93 (0.73-1.19)	0.95 (0.73-1.16)
REWIND (duvelisibtide)	0.88 (0.79-0.99)	0.91 (0.79-1.15)	0.75 (0.61-0.95)	0.91 (0.78-1.06)	0.90 (0.80-1.01)	0.93 (0.77-1.12)
AMPLITUDE-O (etregnaseptide)	0.73 (0.58-0.92)	0.78 (0.55-1.10)	0.74 (0.47-1.16)	0.72 (0.50-1.03)	0.78 (0.58-1.06)	0.61 (0.38-0.98)

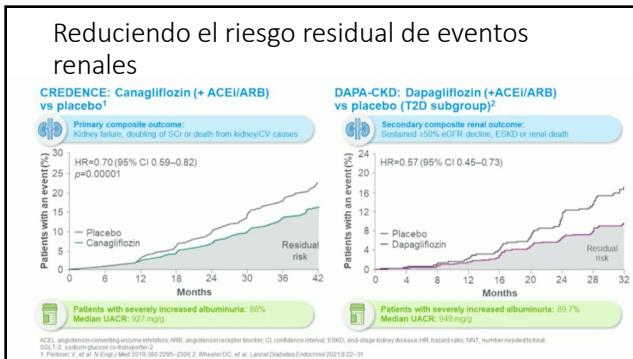
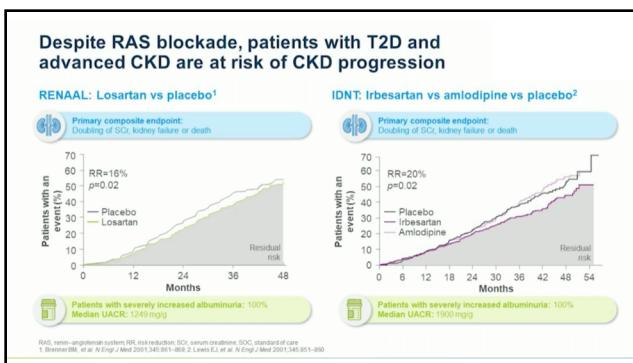
Estudio	MACE	IAM no fatal	Ictus no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad total	Hospitalización por falla cardíaca
Inhibidores de DPP4						
SAVOR (saxagliptina)	1.00 (0.89-1.12)	0.95 (0.80-1.12)	1.11 (0.88-1.39)	1.03 (0.87-1.22)	1.11 (0.96-1.27)	1.27 (1.07-1.51)
EXAMINE (alogliptina)	0.96 (<1.16)	1.08 (0.88-1.33)	0.91 (<1.14)	0.85 (0.66-1.10)	0.88 (0.71-1.09)	1.07 (0.79-1.46)
TECOS (sitagliptina)	0.99 (0.89-1.11)	0.95 (0.81-1.11)*	0.97 (0.79-1.19)*	1.03 (0.89-1.19)	1.01 (0.90-1.14)	1.00 (0.83-1.20)
CARMELINA (linagliptina)	1.02 (0.89-1.17)	1.15 (0.91-1.45)	0.88 (0.63-1.23)	0.96 (0.81-1.14)	0.98 (0.84-1.13)	0.90 (0.74-1.08)
Otros						
PROACTIVE (pioglitazone)	0.84 (0.72-0.98) \$	0.83 (0.65-1.06)	0.81 (0.61-1.07)	NS	0.96 (0.78-1.18)	1.23 #
TOSCA-IT ® (sulfonilureas)	0.96 (0.74-1.26) i	0.87 (0.48-1.55)	0.79 (0.41-1.53)	NA	1.10 (0.75-1.61)	NS
ORIGIN (insulina glargina)	1.02 (0.94-1.11)	1.02 (0.88-1.19)*	1.03 (0.89-1.21)*	1.00 (0.89-1.13)	0.98 (0.90-1.08)	0.90 (0.77-1.05)
DEVOTE (insulina degludec)*	0.91 (0.78-1.06)	0.85 (0.68-1.06)	0.90 (0.65-1.23)	0.96 (0.76-1.21)	0.91 (0.76-1.11)	NA

Desenlaces renales con iDPP4 y otros agentes

	Desenlace compuesto microvascular	Desenlace compuesto renal	Nueva aparición microalbuminuria	Doblamiento creatinina	Terapia reemplazo renal	Muerte renal
Inhibidores de DPP4						
SAVOR (saxagliptina) ^{10j}	NA	1.08 (0.88-1.32)	NA	1.1 (0.89-1.36)	0.90 (0.61-1.32)	NA
EXAMINE (alogliptina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TECOS (sitagliptina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CARMELINA (linagliptina)	0.86 (0.78-0.95) (0.82-1.18)	0.98	NA	NA	0.87 (0.69-1.10)	NS
Análogos de GLP1						
ELIXA (lirisenatide) ^{10j}	NA	NA	NA	1.16 (0.74-1.82)	NS	NS
LEADER (iraglutida)	0.84 (0.79-0.97)	0.78 (0.67-0.92)	0.74 (0.60-0.91)	0.88 (0.66-1.18)	0.87 (0.61-1.24)	1.59 (0.52-4.87)
SUSTAIN-6 (semaglutida)	NA	0.64 (0.49-0.88)	0.54 (0.37-0.77)	1.28 (0.84-2.58)	0.91 (0.40-2.07)	NA
HARMONY (sibglutida)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

iSGLT2 y desenlaces renales

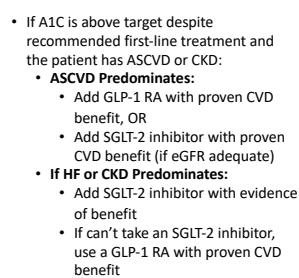
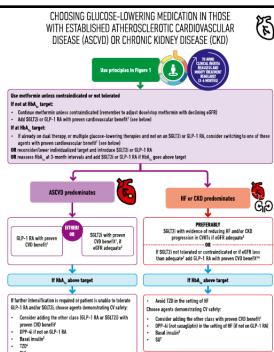
	Desenlace compuesto microvascular	Desenlace compuesto renal	Nueva aparición microalbuminuria	Doblamiento creatinina	Terapia reemplazo renal	Muerte renal
En estudios de desenlaces cardiovasculares						
EMPAREG (empagliflozina)	0.42 (0.54-0.70)	0.66 (0.53-0.70)	0.66 (0.53-0.72)	0.56 (0.39-0.79)	0.45 (0.21-0.97)	NA
CANVAS (canagliflozina)	0.86 (0.75-0.97)	0.60 (0.47-0.77)	0.40 (0.29-0.88)	0.50 (0.30-0.84)	0.50 (0.30-1.97)	NA
DECLARE (dapagliflozina)	NA	0.53 (0.43-0.66)	NA	NA	NA	NA
VERTIS (ertugliflozina)	NA	0.81 (0.63-1.04)	NA	NA	BNA	NA
En pacientes con DM y proteinuria						
CREDENCE (canagliflozina)	NA	0.66 (0.53-0.81)	NA	0.60 (0.48-0.76)	0.74 (0.55-1.00)	NA
En pacientes con y sin DM y proteinuria						
DAPA-CVD (dapagliflozina)		0.61 (0.51-0.72)	NA	0.53 (0.42-0.67)	0.66 (0.48-0.90) (diálisis)	NA

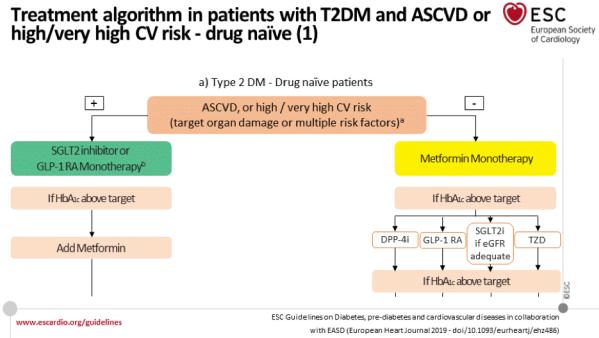


iSGLT2 y falla cardíaca

Estudio	% con DM	Desenlace primario	Hospitalización por falla cardíaca	Visita a urgencias por falla cardíaca	Mortalidad cardiovascular	Mortalidad por cualquier causa
HFREF						
DAPA-HF (dapagliflozina)	45	0.74 (0.65-0.85)	0.70 (0.59-0.83)	0.43 (0.20-0.90)	0.82 (0.69-0.98)	0.83 (0.71-0.97)
EMPEROR-REDUCED (empagliflozina)	49.8	0.75 (0.65-0.86)	0.69 (0.56-0.81)	NA	0.92 (0.75-1.12)	0.92 (0.77-1.10)
HFpEF						
EMPEROR-PRESERVED (empagliflozina)	49	0.79 (0.69-0.90)	0.71 (0.60-0.83)	NA	0.91 (0.76-1.09)	1.00 (0.87-1.15)
Falla cardíaca aguda						
SOLIST (sotagliflozina)	100	0.67 (0.52-0.85)	0.64 (0.49-0.83)		0.84 (0.58-1.22)	0.82 (0.59-1.14)

Posicionamiento de los iSGLT2 según las guías más recientes de tratamiento





Terapia combinada inicial

- Pros
 - Mayor reducción de Hba1c
 - 2 medicamentos en una combinación fija
 - Mayor tiempo antes de falla terapéutica?
 - Impacto en complicaciones?
 - Mayor adherencia?
 - Menos efectos adversos?
- Contras
 - Dar 2 medicamentos
 - Costo?
 - Bajar más Hba1c desde un inicio... Tiene impacto en desenlaces duros?
 - Adherencia?
 - Eventos adversos de 2 fármacos

Reflexiones y conclusiones

- Primera linea de tratamiento vs metformin
 - iSGLT2 con mayor pérdida de peso
 - Reducción de Hba1c similar
 - Prevención primaria de falla cardíaca?
 - Prevención primaria de enfermedad renal diabética?
- Segunda linea de tratamiento
 - Vs IDPP4: mayor potencia, protección de órgano blanco, pérdida de peso
 - Vs SU: mayor control a largo plazo, protección de órgano blanco, pérdida de peso, sin hipoglicemias
 - Vs arGLP1: menos potente, menos pérdida de peso, oral, menos costo. Cómo se comparará protección de órgano blanco?

Preguntas...

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la
presentación en:



www.EndoDrChen.com
