

*Luncheon panel*

Nuovi approcci al trattamento del  
diabete tipo 2: inibitori SGLT-2

# La diabetologia in Italia tra innovazione e sostenibilità

**23 - 25 Ottobre 2014**

Hotel La Residenza

Capri (NA)

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

Andrea Giaccari

UO Patologia  
Endocrino-  
Metabolica



Gemelli

# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- efficacia gliflozine
- effetti ancillari
- possibili rischi
- conclusioni

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

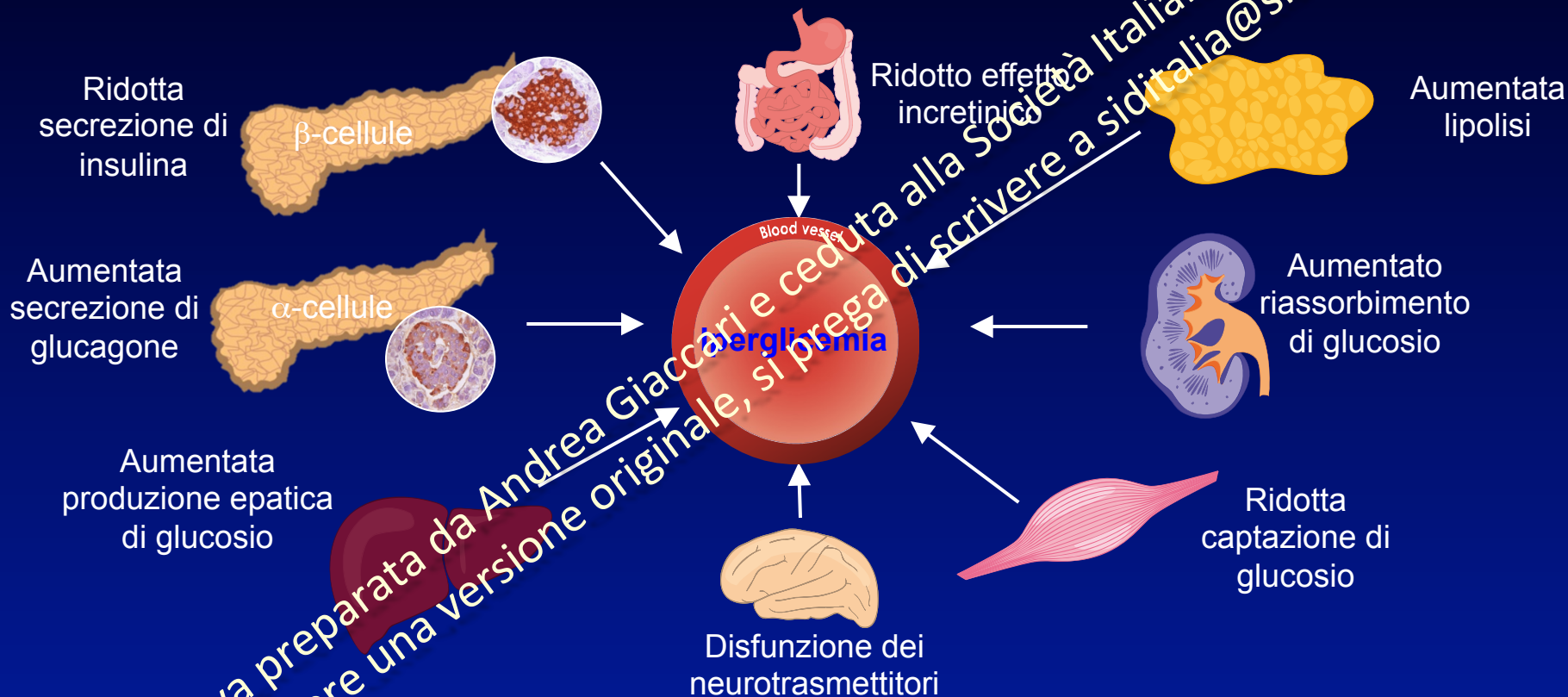


# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- efficacia gliflozine
- effetti ancillari
- possibili rischi
- conclusioni

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# l'ottetto



# classificazione eziologica del diabete

I **tipo 1** (distruzione  $\beta$ -cellulare, fino ad assoluta insulino-deficienza)

A. immuno-mediato

B. idiopatico

II **tipo 2** (variabile da una predominante insulino-resistenza con associato deficit relativo  $\beta$ -cellulare fino ad un difetto predominante di secrezione associato ad insulino-resistenza)

III **altre forme ad eziologia nota**

A. mutazioni note della funzione  $\beta$ -cellulare

B. mutazioni note dell'azione dell'insulina

C. malattie del pancreas esocrino

D. altre endocrinopatie

E. secondario a chimici o farmaci

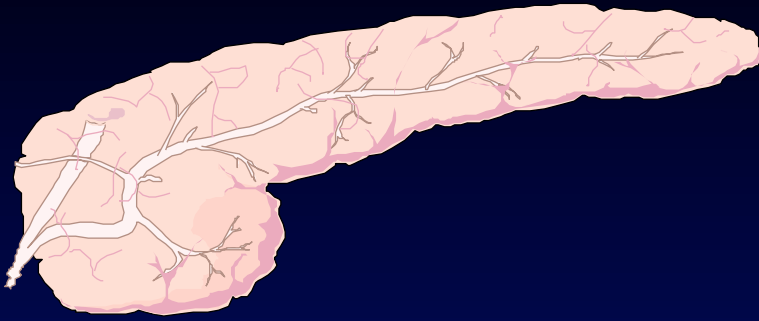
F. infezioni

G. forme rare immuno-mediate

H. altre malattie genetiche associate al diabete

IV **gestazionale (GDM)**

# principali caratteristiche del diabete



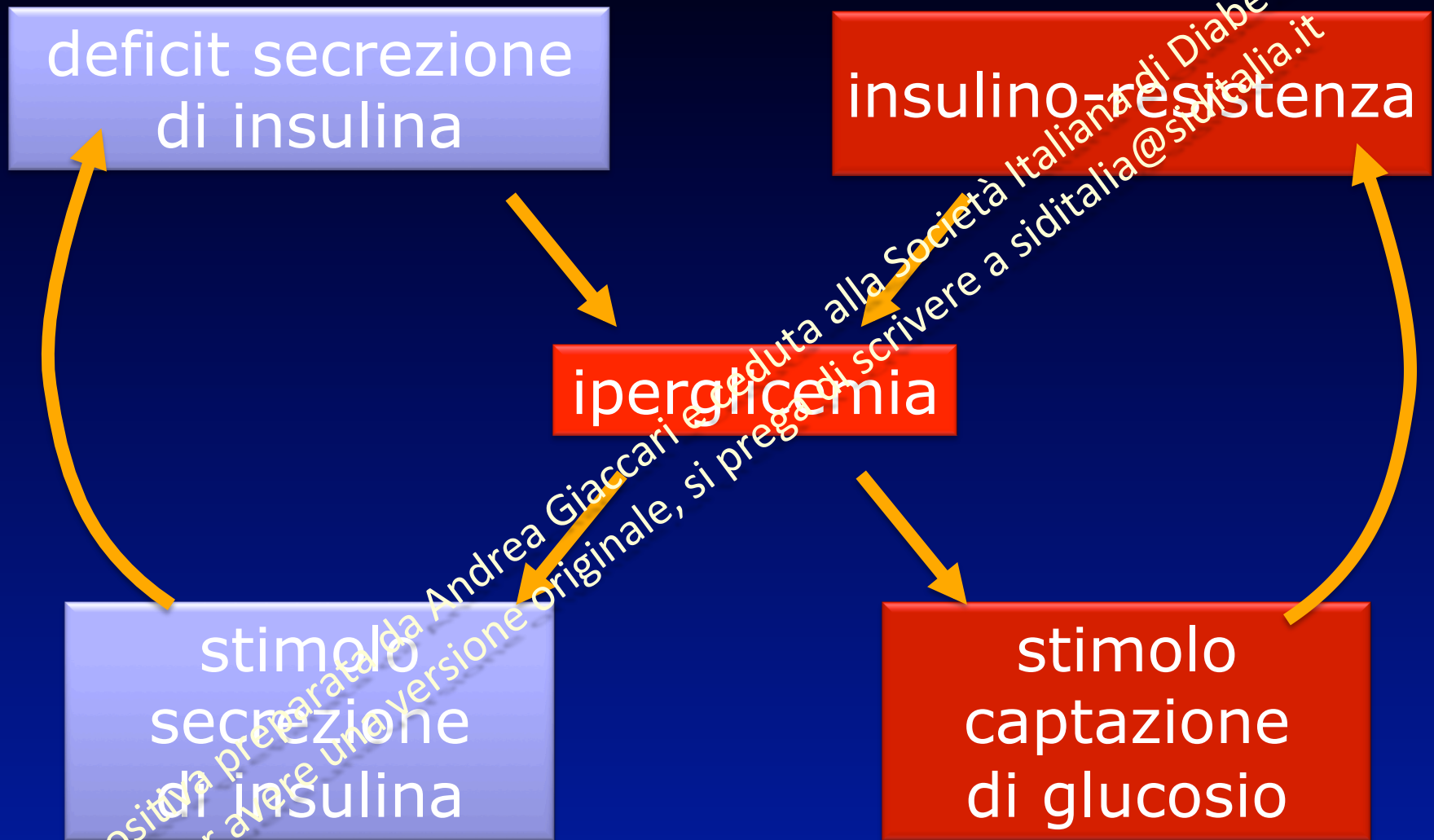
deficit secrezione  
di insulina



insulino-resistenza

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# principali caratteristiche del diabete





# principali caratteristiche del diabete

deficit secrezione  
di insulina

insulino-resistenza

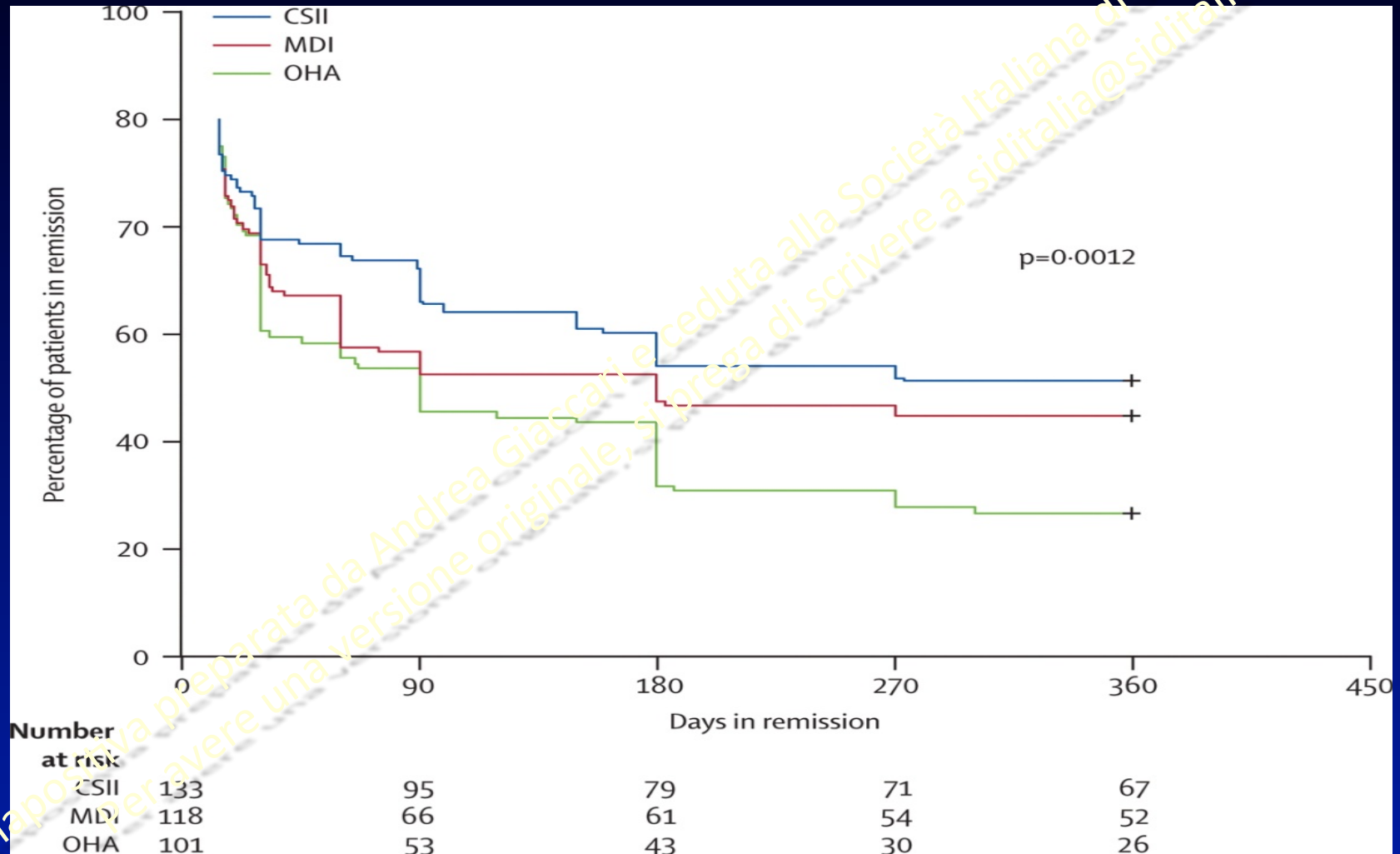
iperglicemia

glucosio-tossicità

stimolo  
secrezione  
di insulina

stimolo  
captazione  
di glucosio

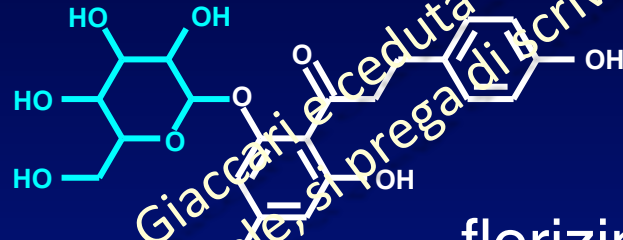
# "remissione" con tp intensiva con insulina alla diagnosi – casi in remissione



# elenco terapie, effetti sul metabolismo del glucosio



# la florizina, un «analogo» del glucosio

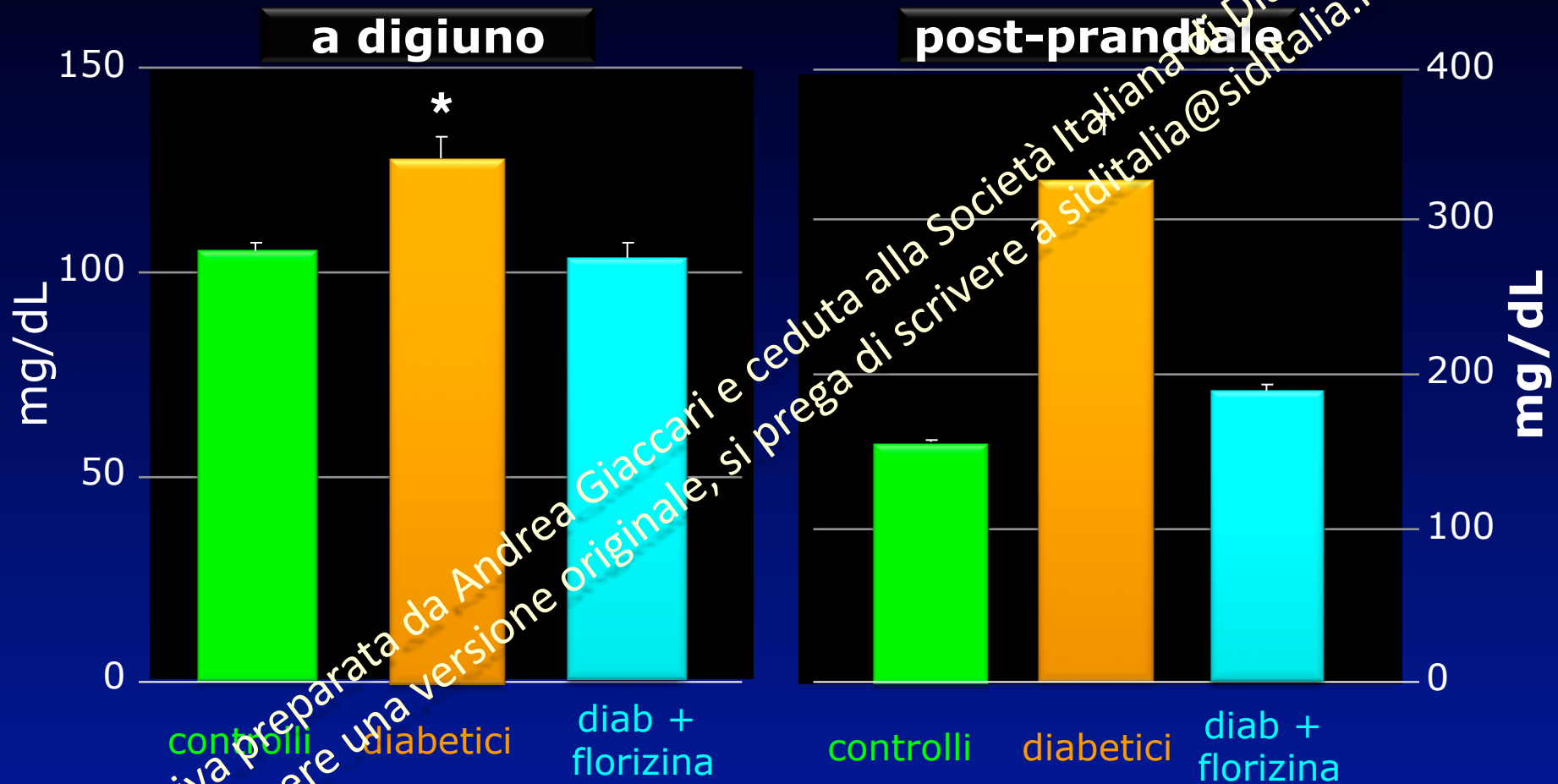


florizina

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# glicemia in ratti diabetici

(effetto della florizina, pasto misto)

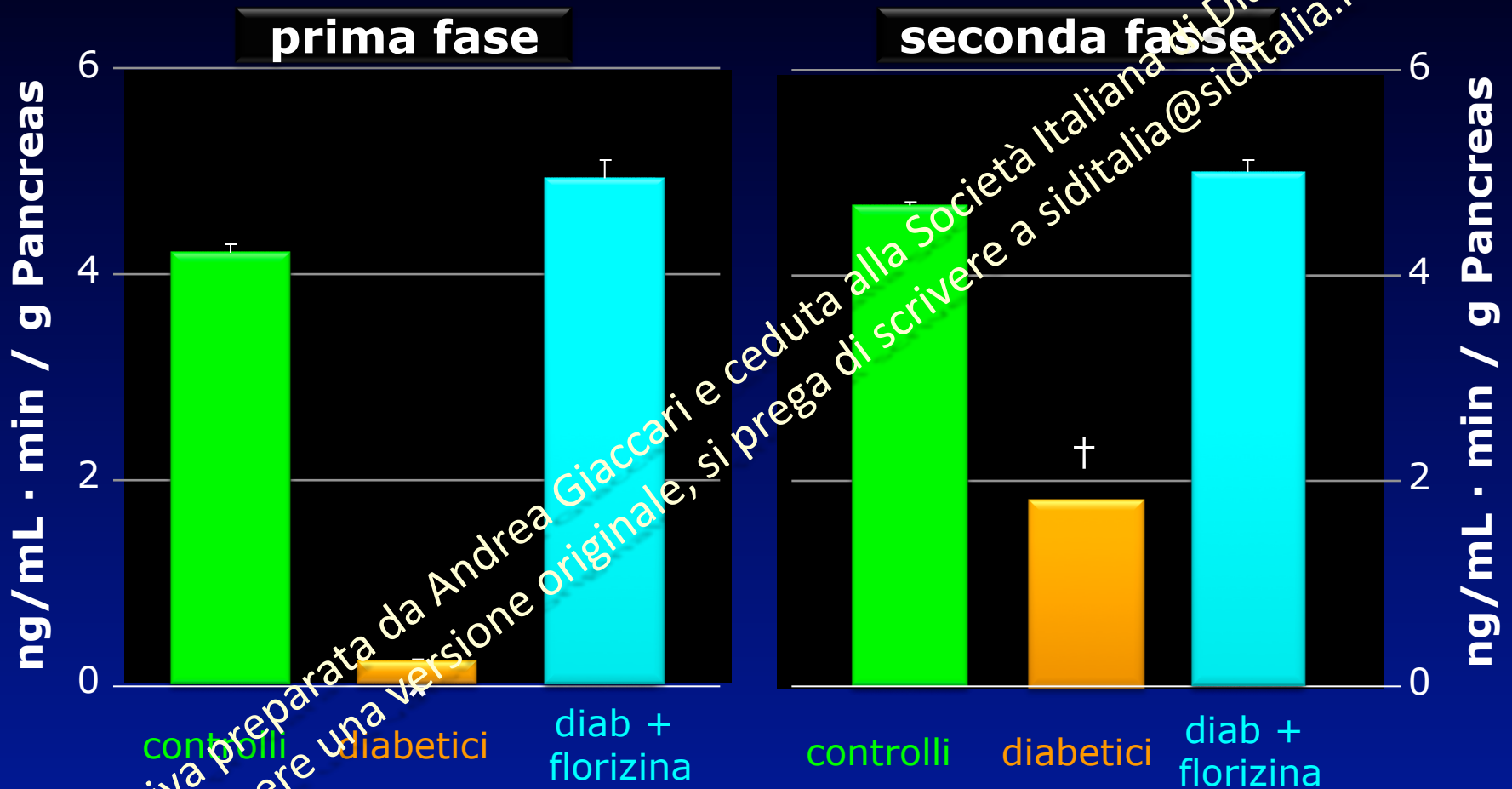


\* $P < 0.05$  vs control and phlorizin. † $P < 0.001$  vs control and phlorizin.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Diabetes Care*. 1990 Jun;13(6):610-30.

# secrezione di insulina in ratti diabetici

(effetto della florizina, pancreas isolato)



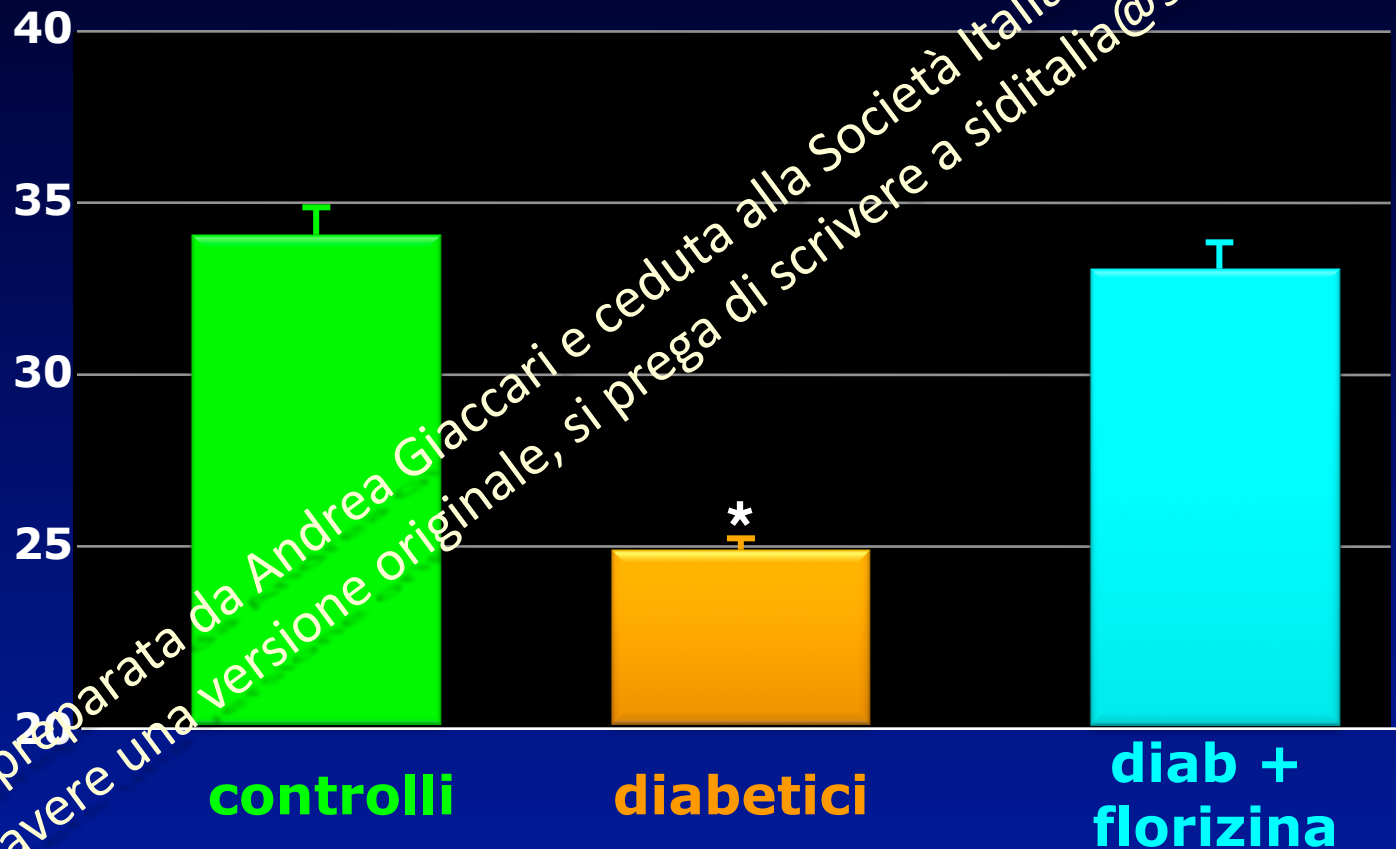
\* $P < 0.05$  vs control and phlorizin. † $P < 0.001$  vs control and phlorizin.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Diabetes Care*. 1990 Jun;13(6):610-30.

# captazione di glucosio durante clamp

(effetto della florizina)

Glucose  
Uptake  
(mg/kg ·  
min)



\* $P < 0.001$  vs control and phlorizin.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Diabetes Care. 1990 Jun;13(6):610-30.



# iperglicemia e glucotossicità.

- l'iperglicemia, attraverso la glucotossicità, peggiora sia la secrezione che sensibilità insulinica
- la glucotossicità è un momento patogenetico fondamentale del diabete
- la rimozione della glucotossicità migliora sia secrezione che sensibilità

# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- **SGLT2**
- efficacia gliflozine
- effetti ancillari
- possibili rischi
- conclusioni

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# gliflozine - inibitori SGLT-2

Sodium-Glucose Linked Transporter

Sodium-dependent GLucose CoTransporter

wikipedia: Space-Ground Link Terminal

Cotrasportatori Sodio-GLucosio

SGLT1 intestino e S3 tubulo prossimale

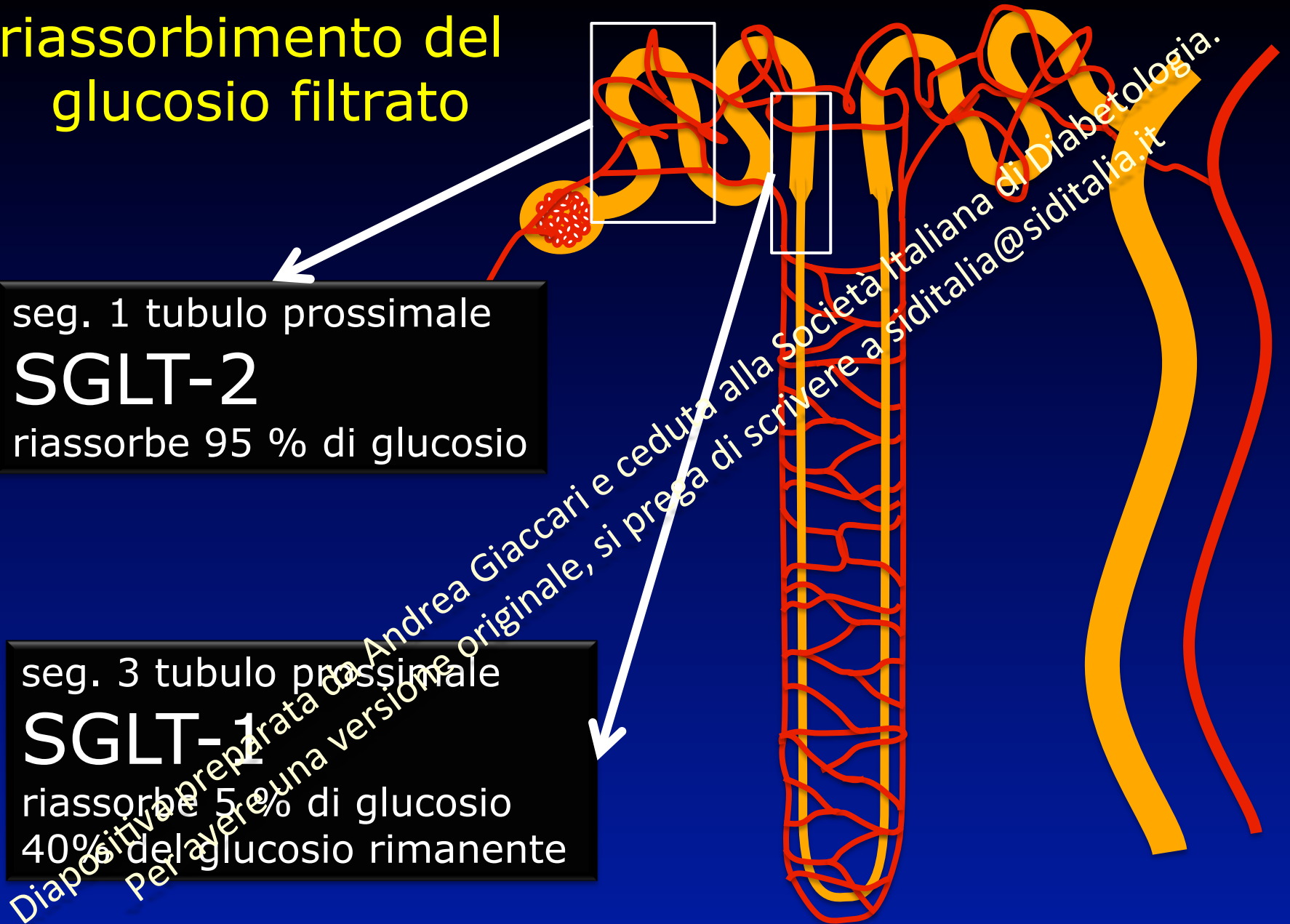
SGLT2 S1 tubulo prossimale

Diapositiva preparata da Andrea Giacomini e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# riassorbimento del glucosio filtrato

seg. 1 tubulo prossimale  
**SGLT-2**  
riassorbe 95 % di glucosio

seg. 3 tubulo prossimale  
**SGLT-1**  
riassorbe 5 % di glucosio  
40% del glucosio rimanente



# tubulo

# vaso



SGLT-2



glucosio



Na<sup>+</sup>



K<sup>+</sup>



GLUT-2



Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi



canale K<sup>+</sup>

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# tubulo

# vaso



SGLT-2



glucosio



Na<sup>+</sup>



K<sup>+</sup>



GLUT-2



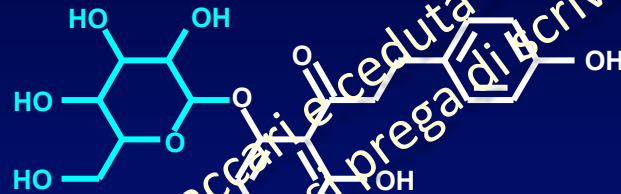
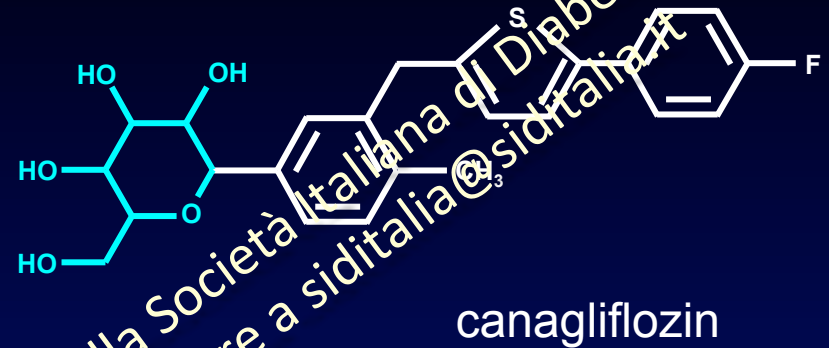
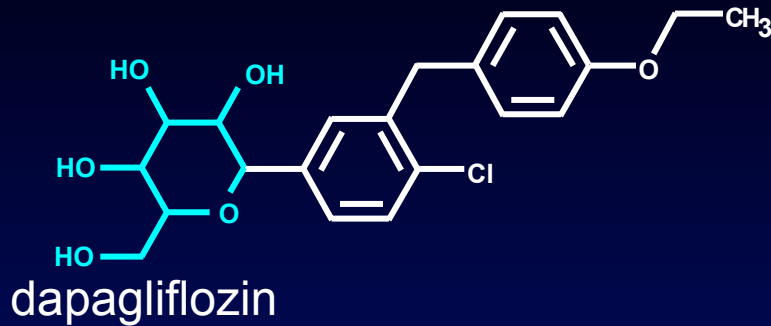
Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi



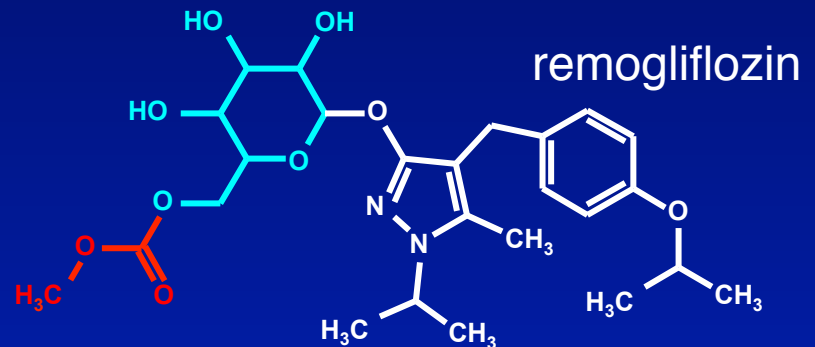
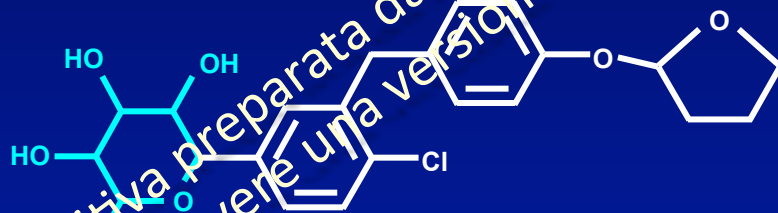
canale K<sup>+</sup>

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# alcuni inibitori di SGLT-2

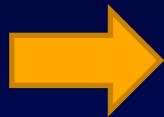


florizina



# diamogli un nome

tiazolidi  
nedioni

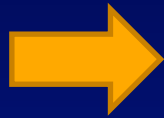


tro  
pioglitazone  
rosi

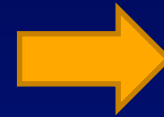


glitazoni

inibitori  
DPP-4



vilda  
sitagliptina  
saxa

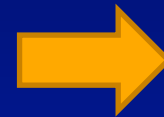


gliptine

inibitori  
SGLT-1



remo  
dapagliflozina  
cana

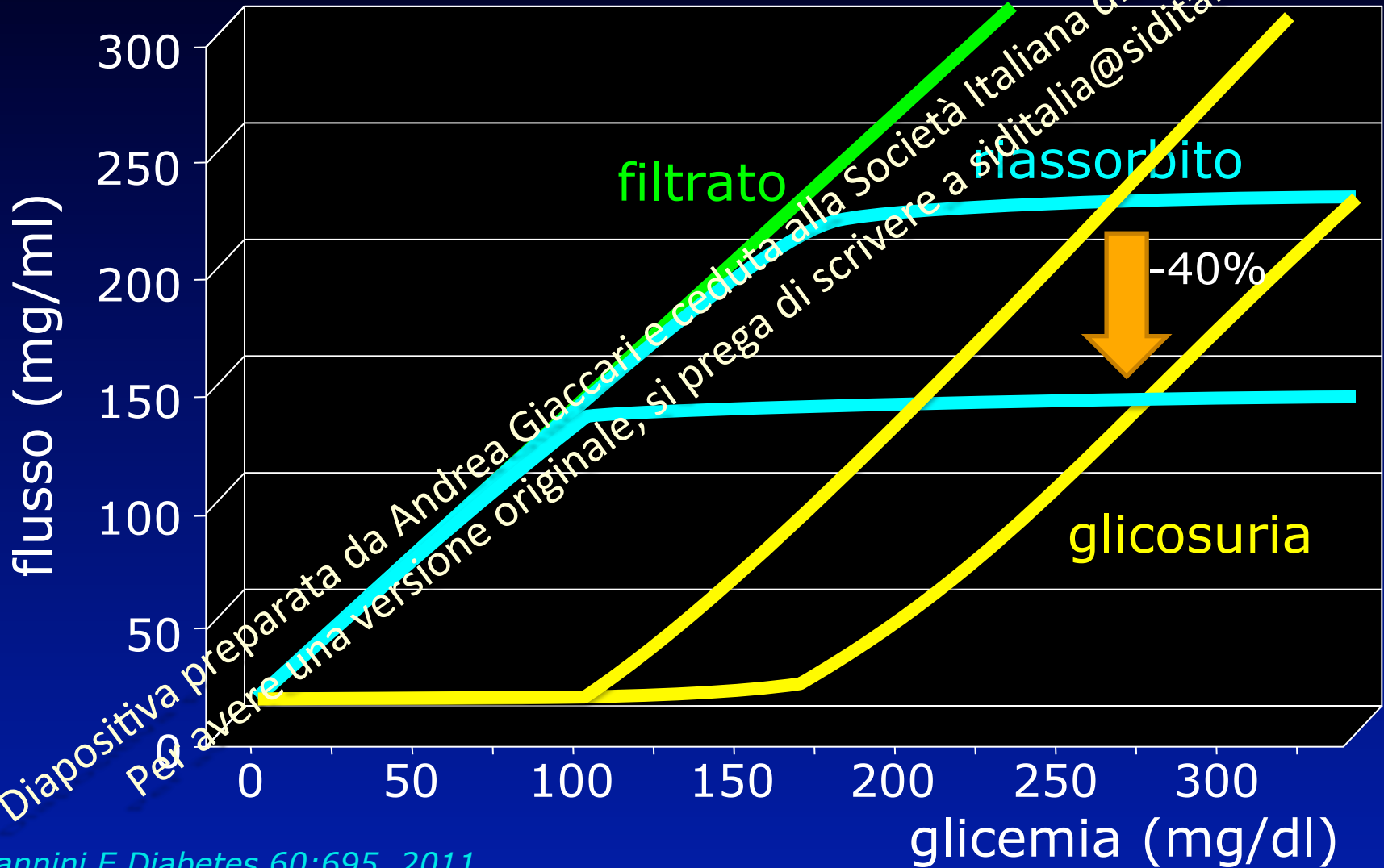


gliflozine

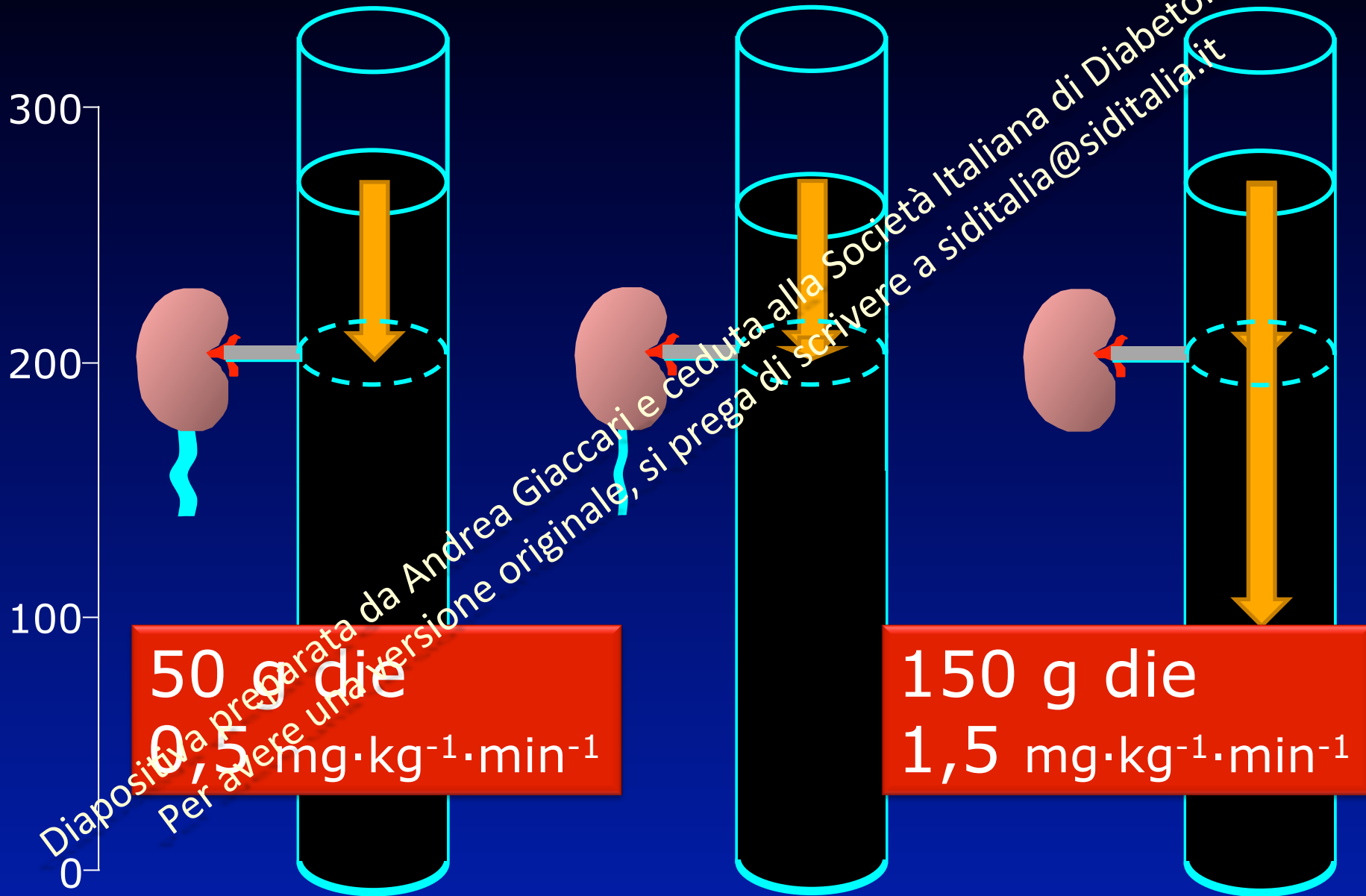
Diapositiva preparata da Andrea Giacari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



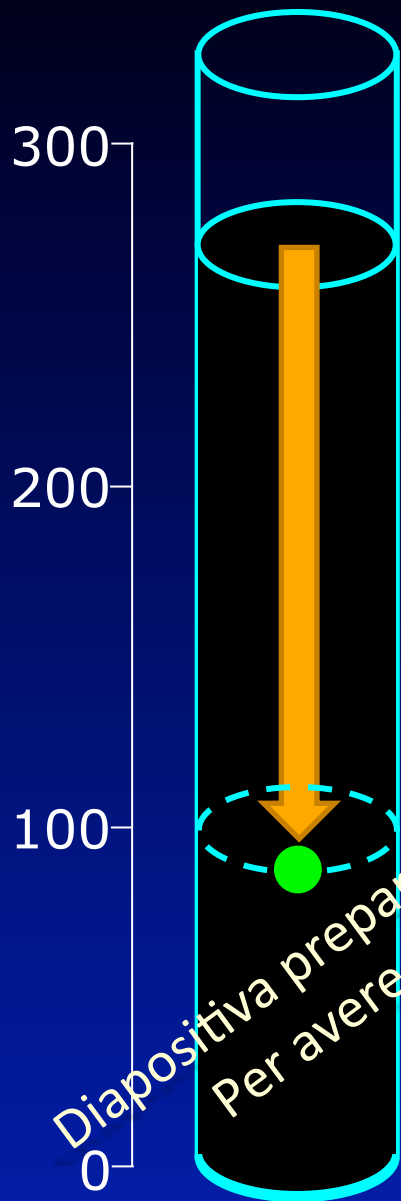
# flussi renali di glucosio



# flussi in iperglicemia



# flussi in iperglicemia



la quantità di glucosio  
perso con le urine dipende  
esclusivamente da:

1. glicemia

2. funzione renale

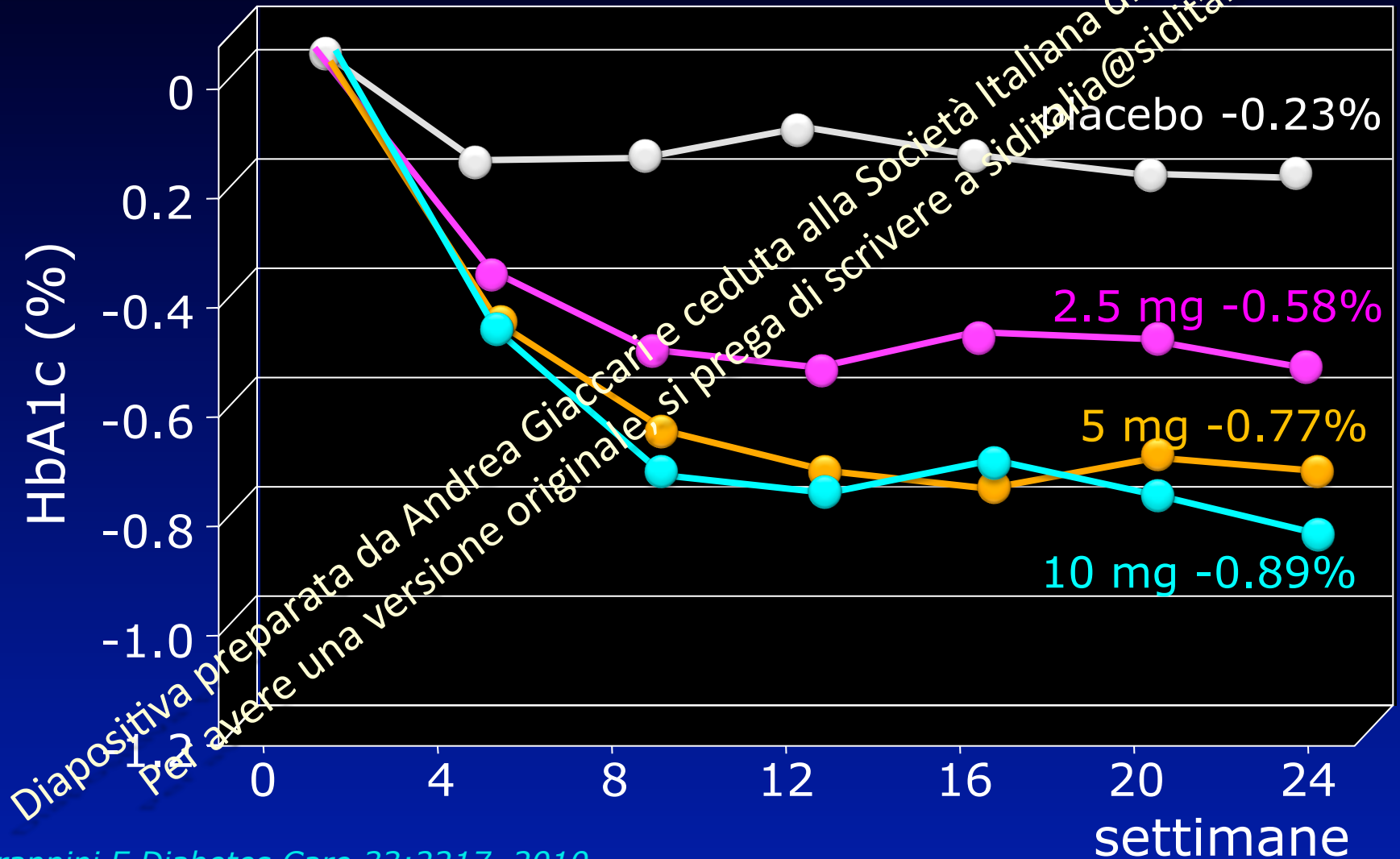
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- **efficacia gliflozine**
- effetti ancillari
- possibili rischi
- conclusioni

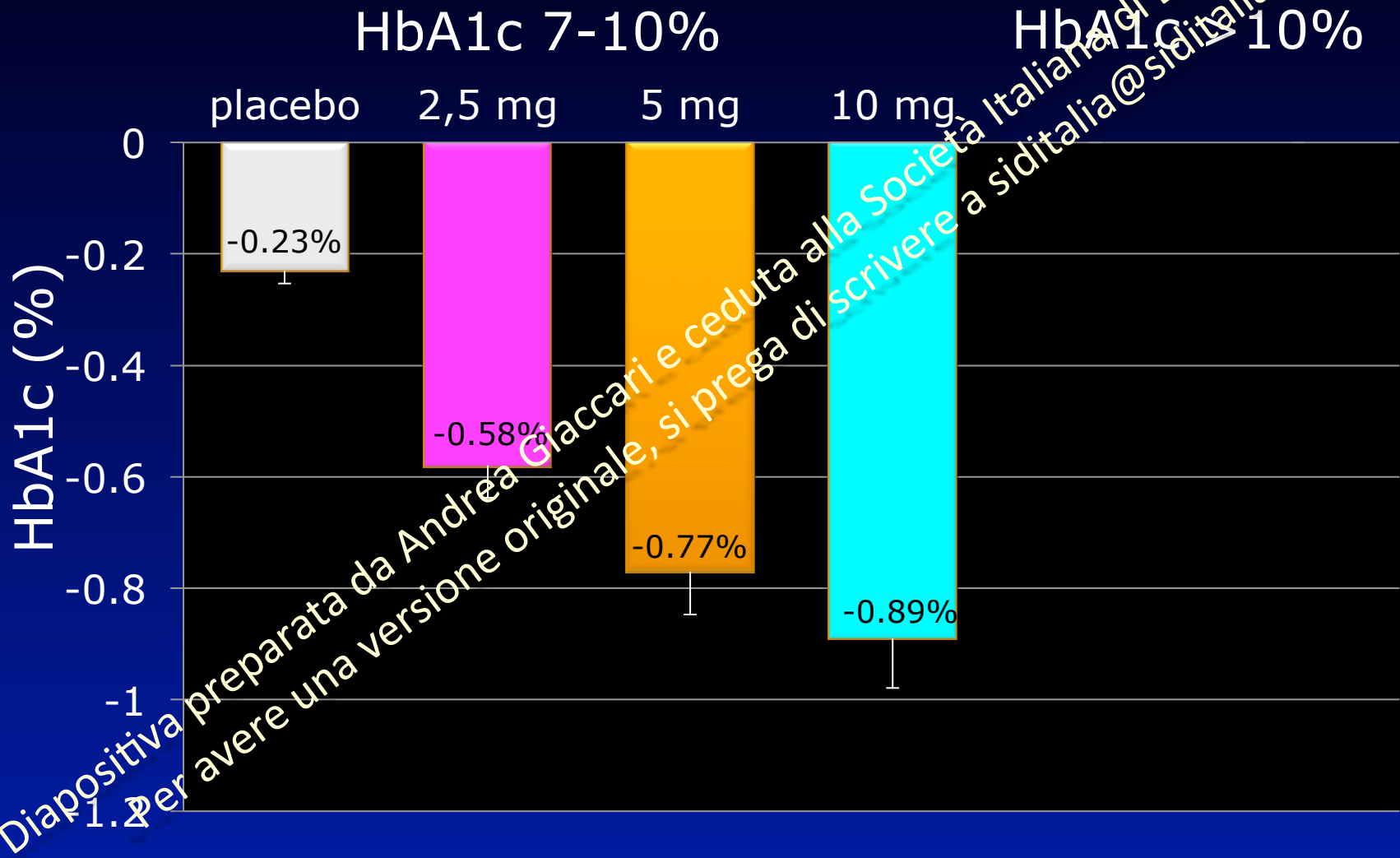
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# dose risposta in monoterapia dapagliflozin in pazienti naïve a farmaci



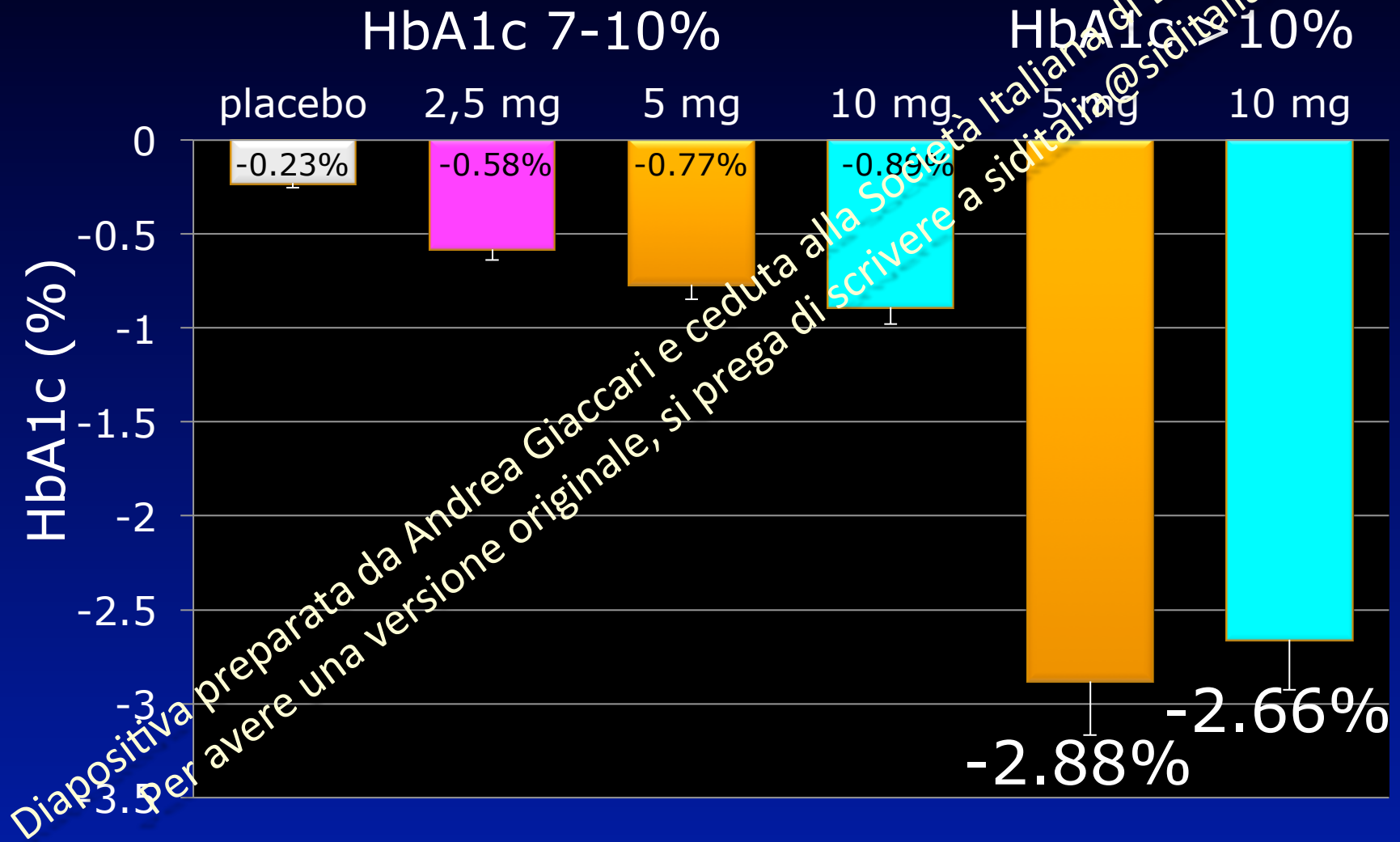
# gliflozina (monoterapia)

dapagliflozin - pazienti naïve a farmaci



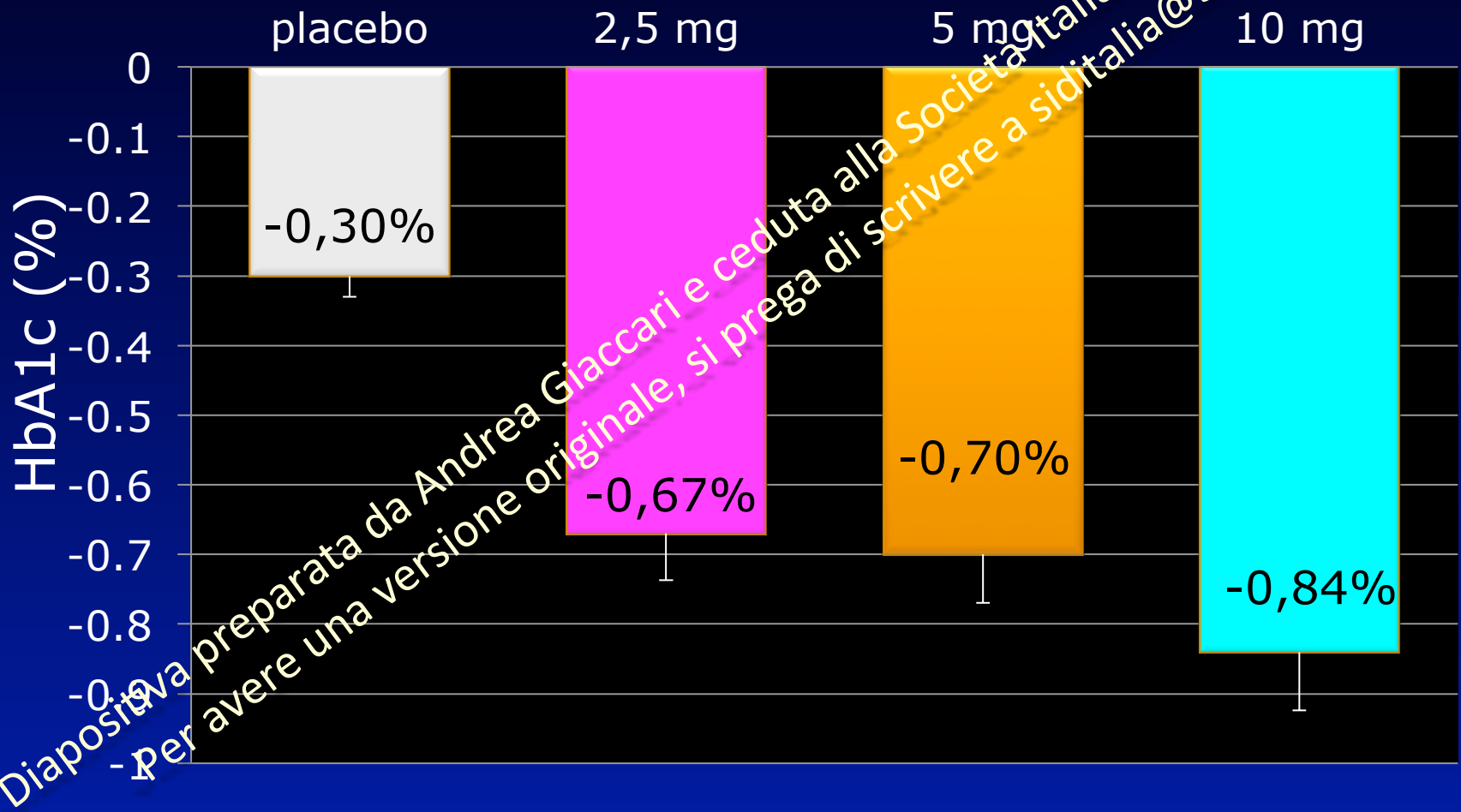
# gliflozina (monoterapia)

dapagliflozin - pazienti naïve a farmaci



# gliflozina in add on a metformina

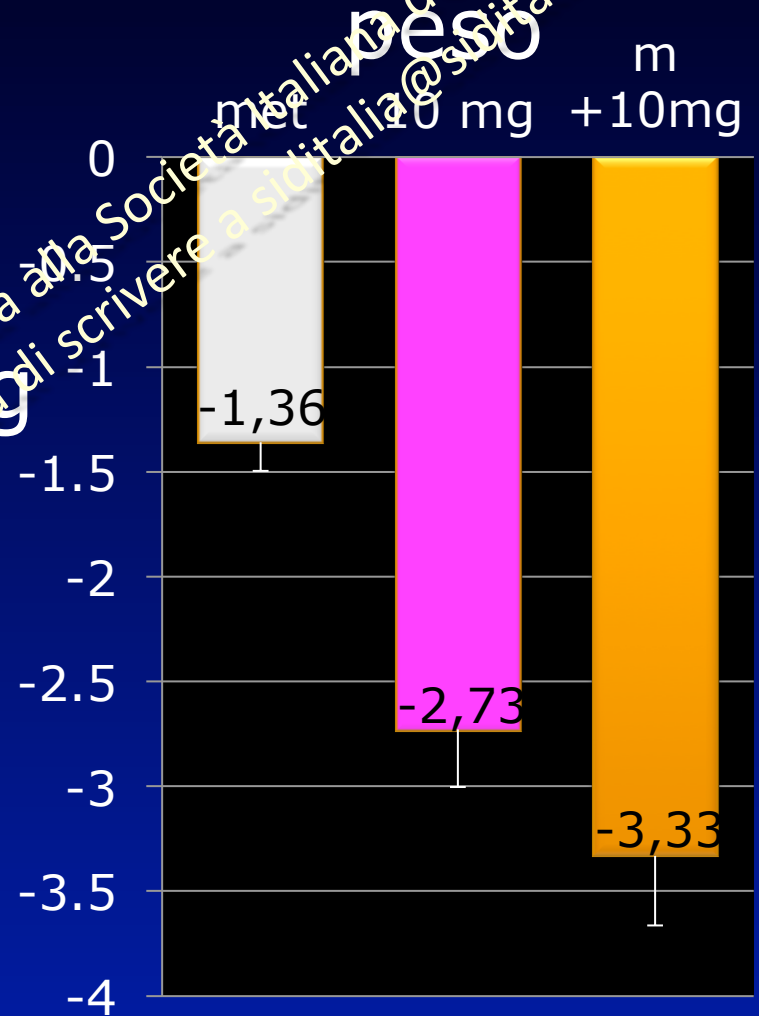
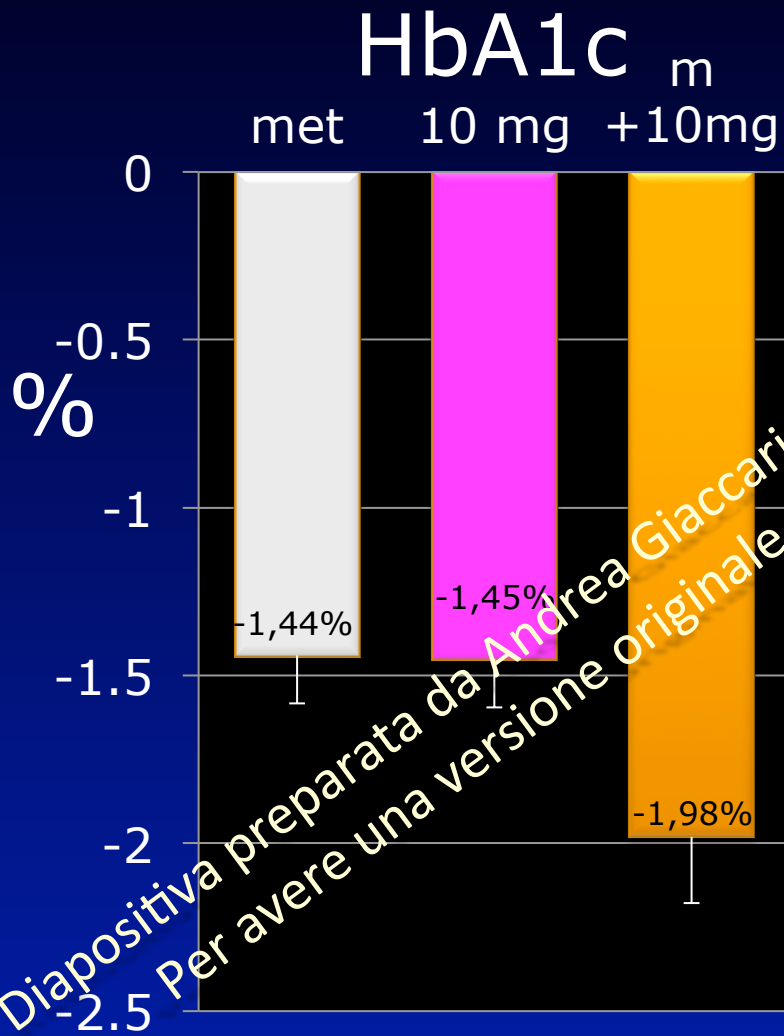
dapagliflozin + metformina  $\geq 1500$  mg  
HbA1c a 2 anni





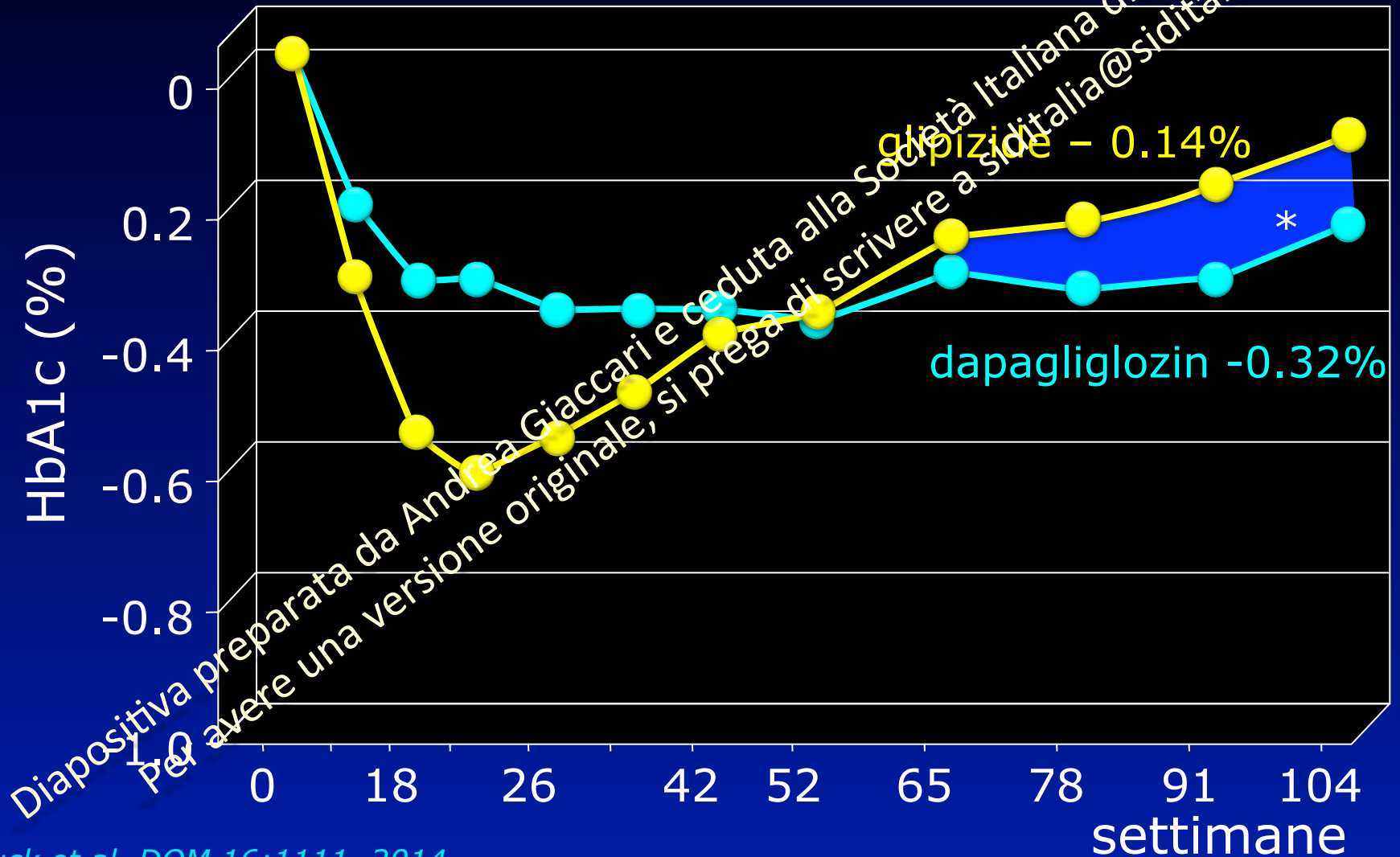
# gliflozina vs. (o add on) metformina XR

## dapagliflozin - pazienti naïve a farmaci



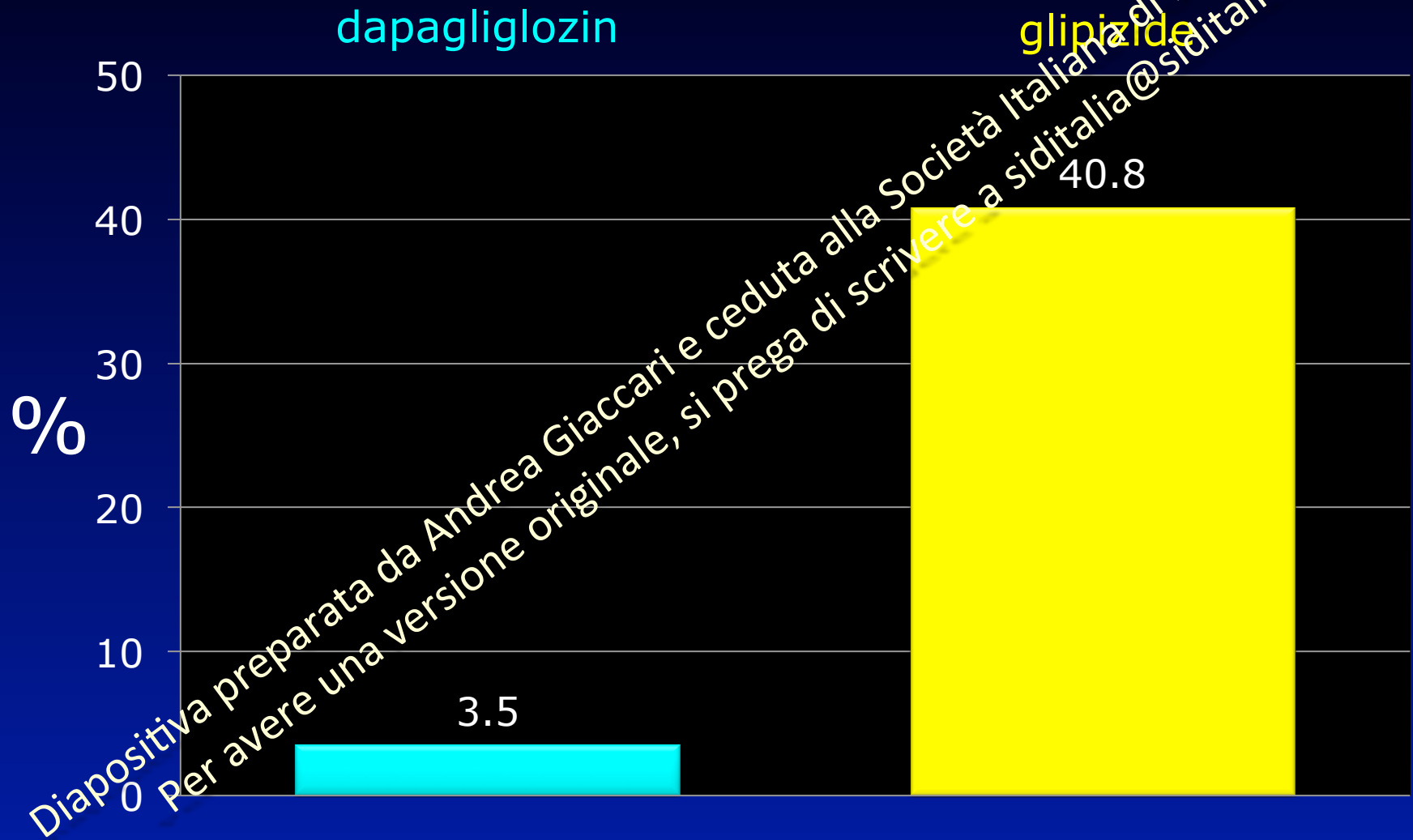
# gliflozina vs. glipizide in add on met.

(met  $\geq 1.500$  mg, dapa up to 10 mg, glipizide up to 200 mg)



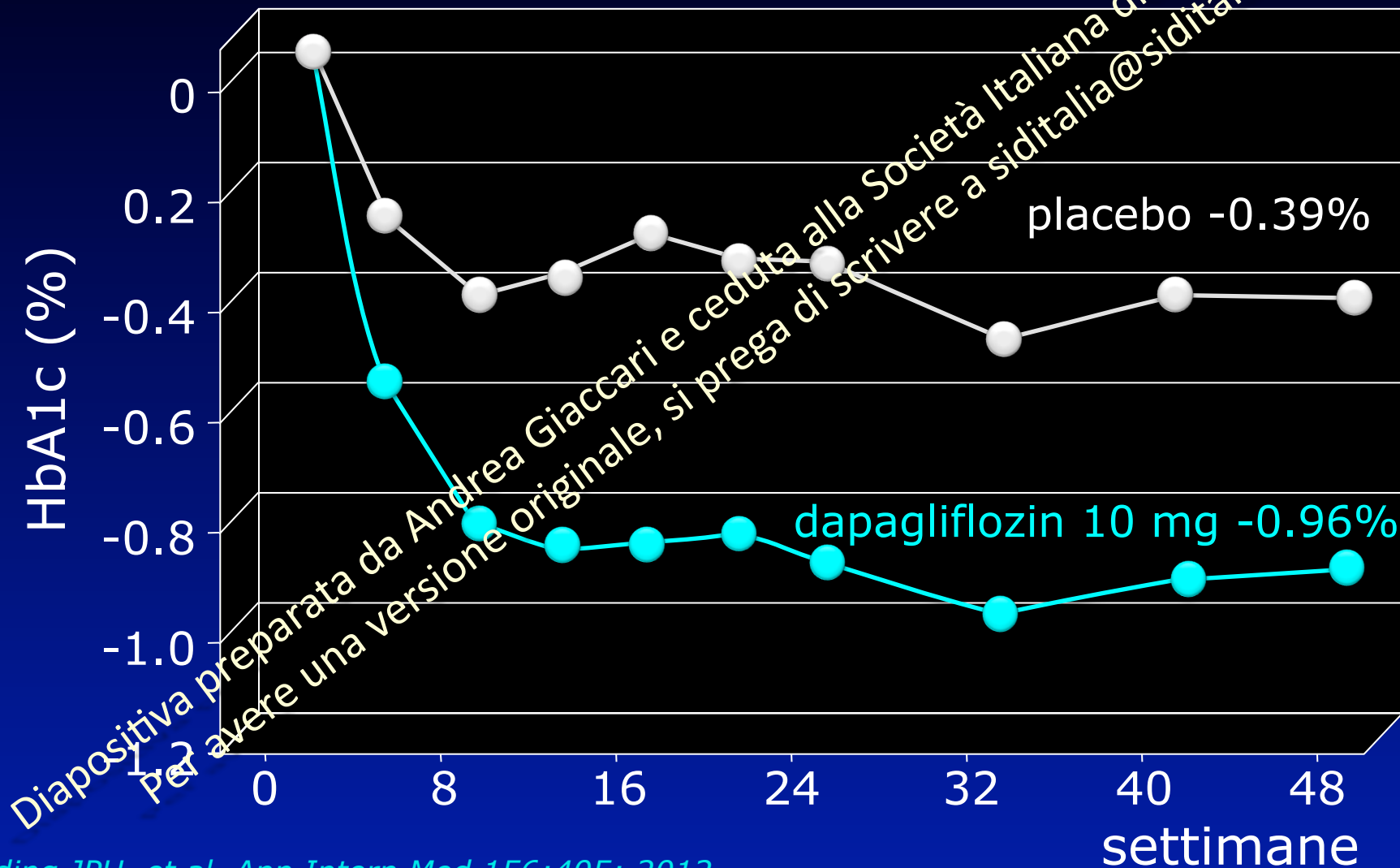
# ipoglicemie

in add-on a metformina - almeno 1 episodio



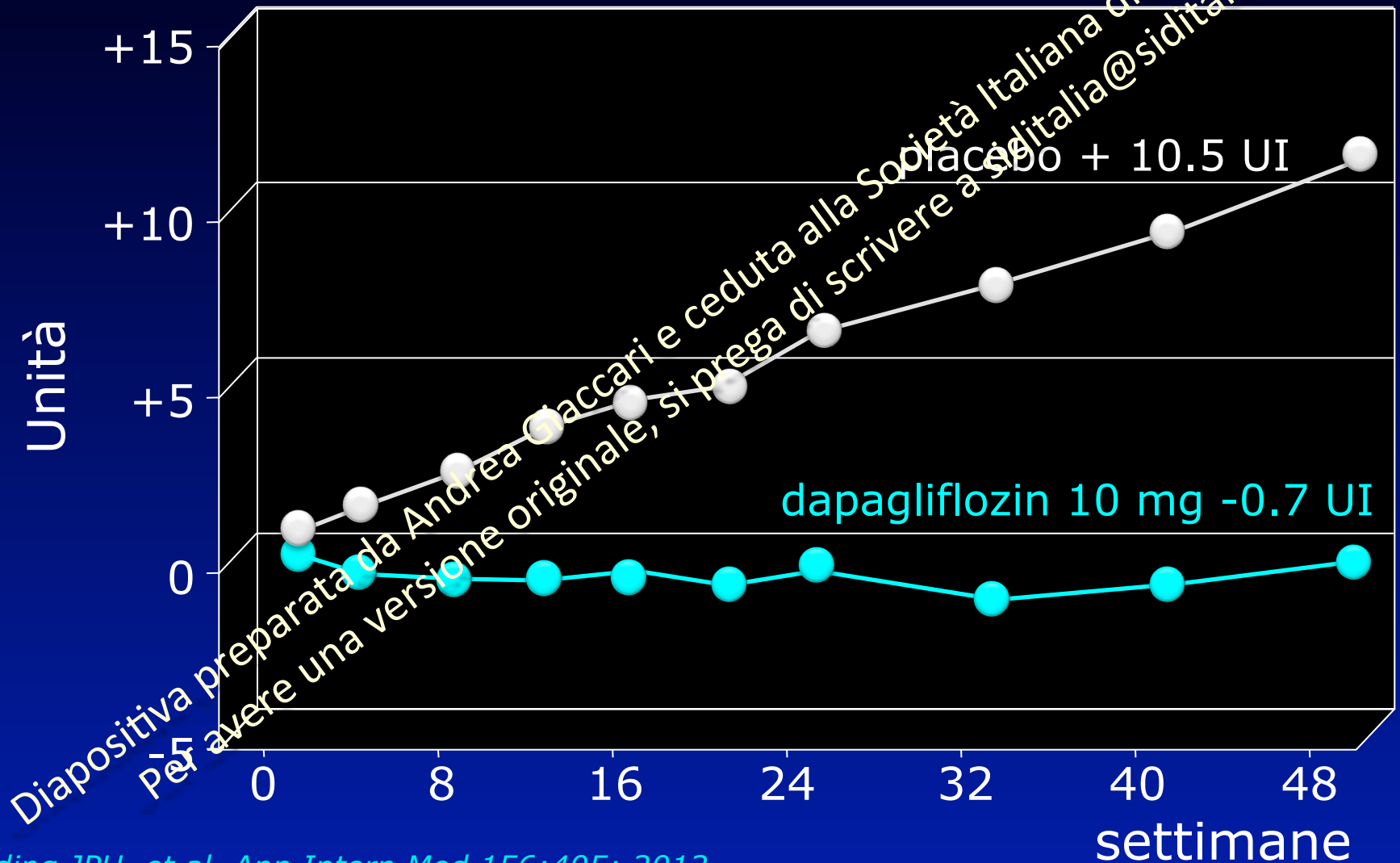
# gliflozina in add on a insulina

## HbA1c: dapagliflozin vs placebo



# gliflozina in add on a insulina

Unità: dapagliflozin vs placebo



# glicemia post-prandiale

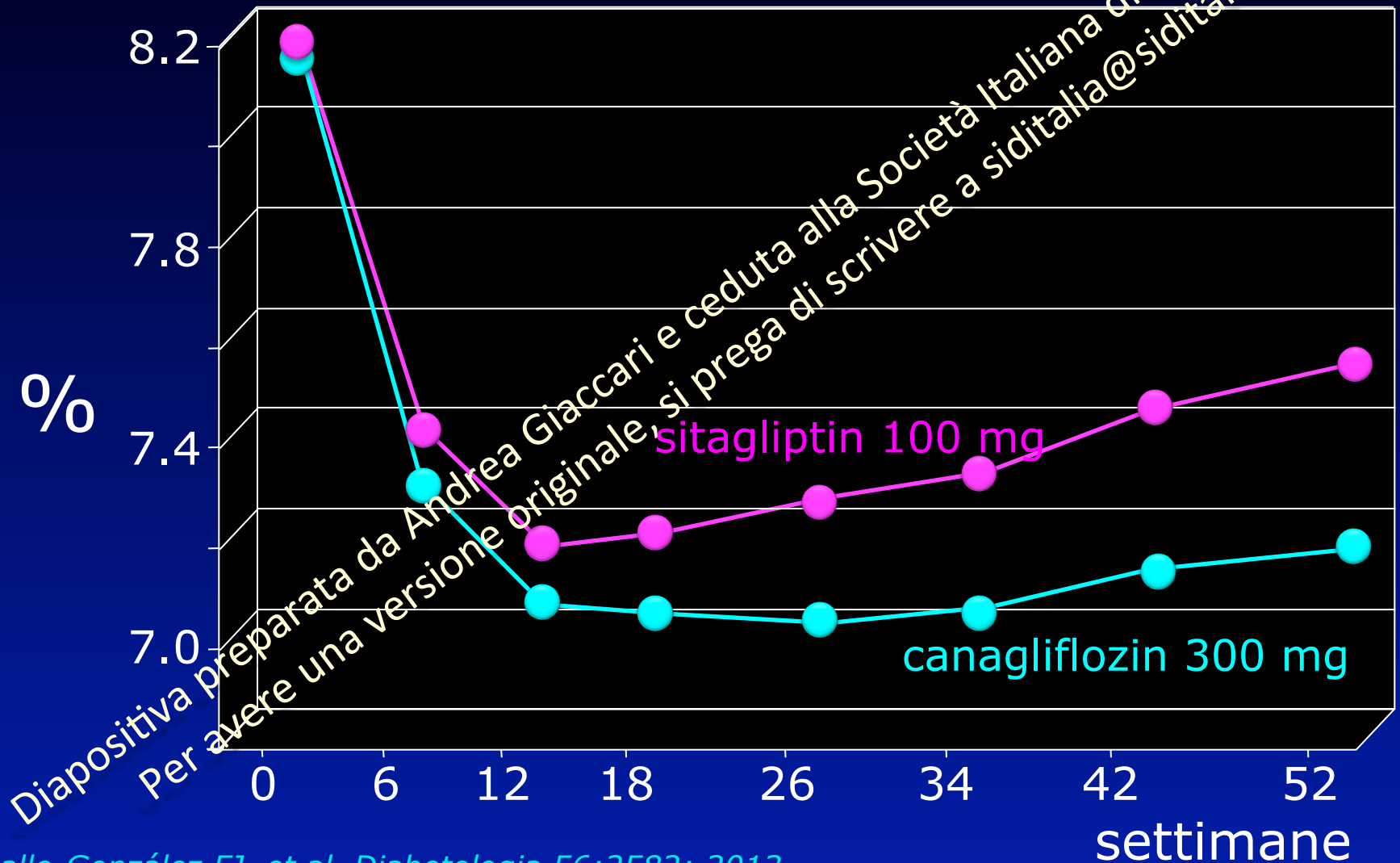
a 24 settimane, add on a sulfonilurea



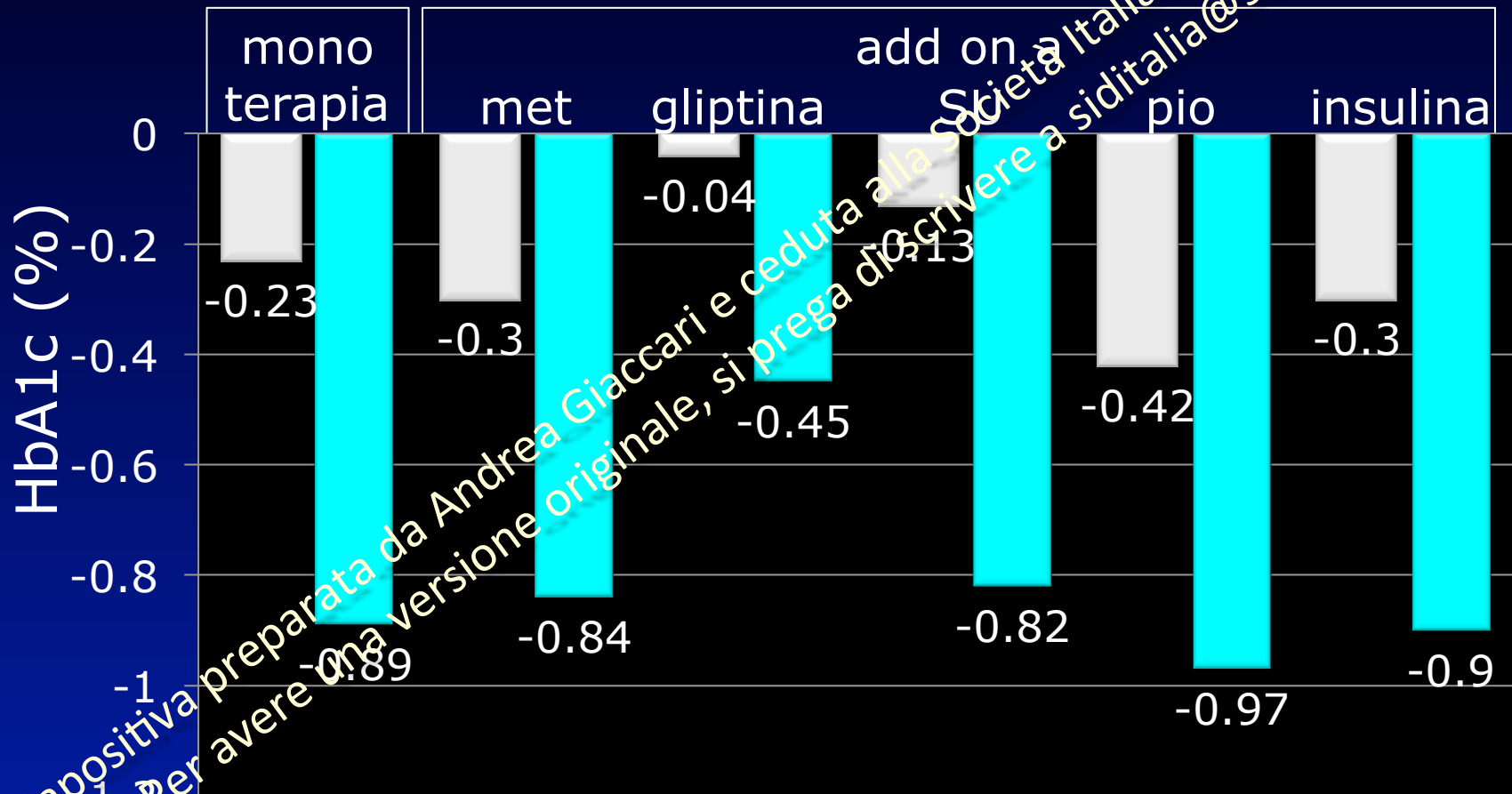
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# gliflozina in add on a metformina

## canagliflozin 300 vs. sitagliptin 100



# efficacia di una gliflozina in diversi settings confronto vs. placebo a 24 settimane





# EMA ha approvato dapagliflozin



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Italia:  
siamo in attesa di AIFa

20 April 2015  
EMA/CHMP/  
Press Office

Press release

**European Medicines Agency recommends authorisation of novel treatment for type 2 diabetes**

SGLT2 transporter protein inhibitor improves glycaemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus

# efficacia gliflozine

rimuove la glucotossicità

- dipende dalla glicemia
- non ipoglicemia
- in tutte le situazioni
- in addiz. a qualsiasi terapia

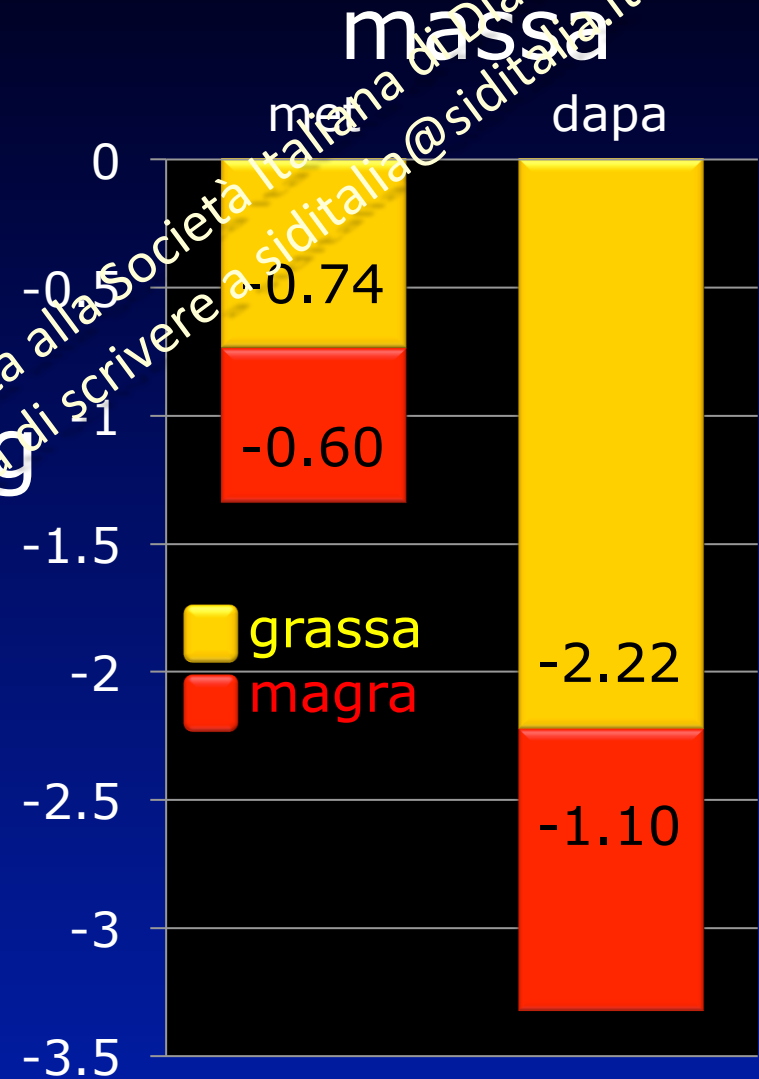
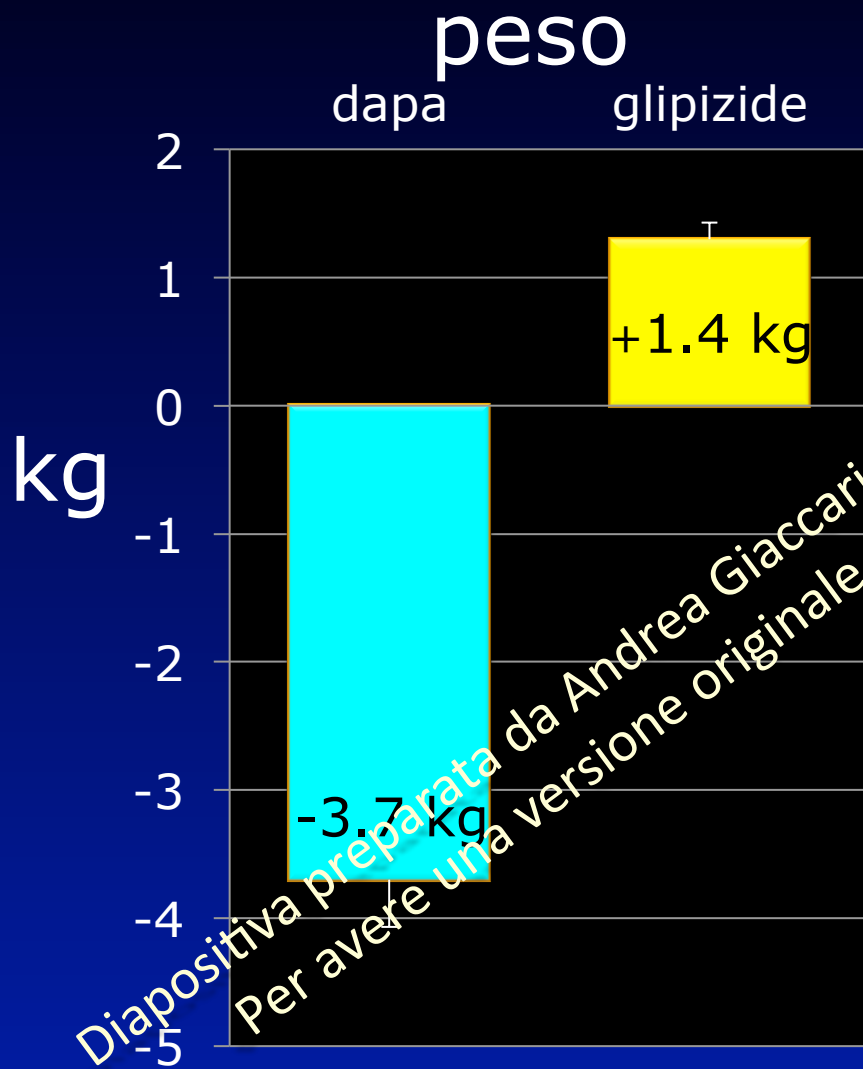
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- efficacia gliflozine
- **effetti ancillari**
- possibili rischi
- conclusioni

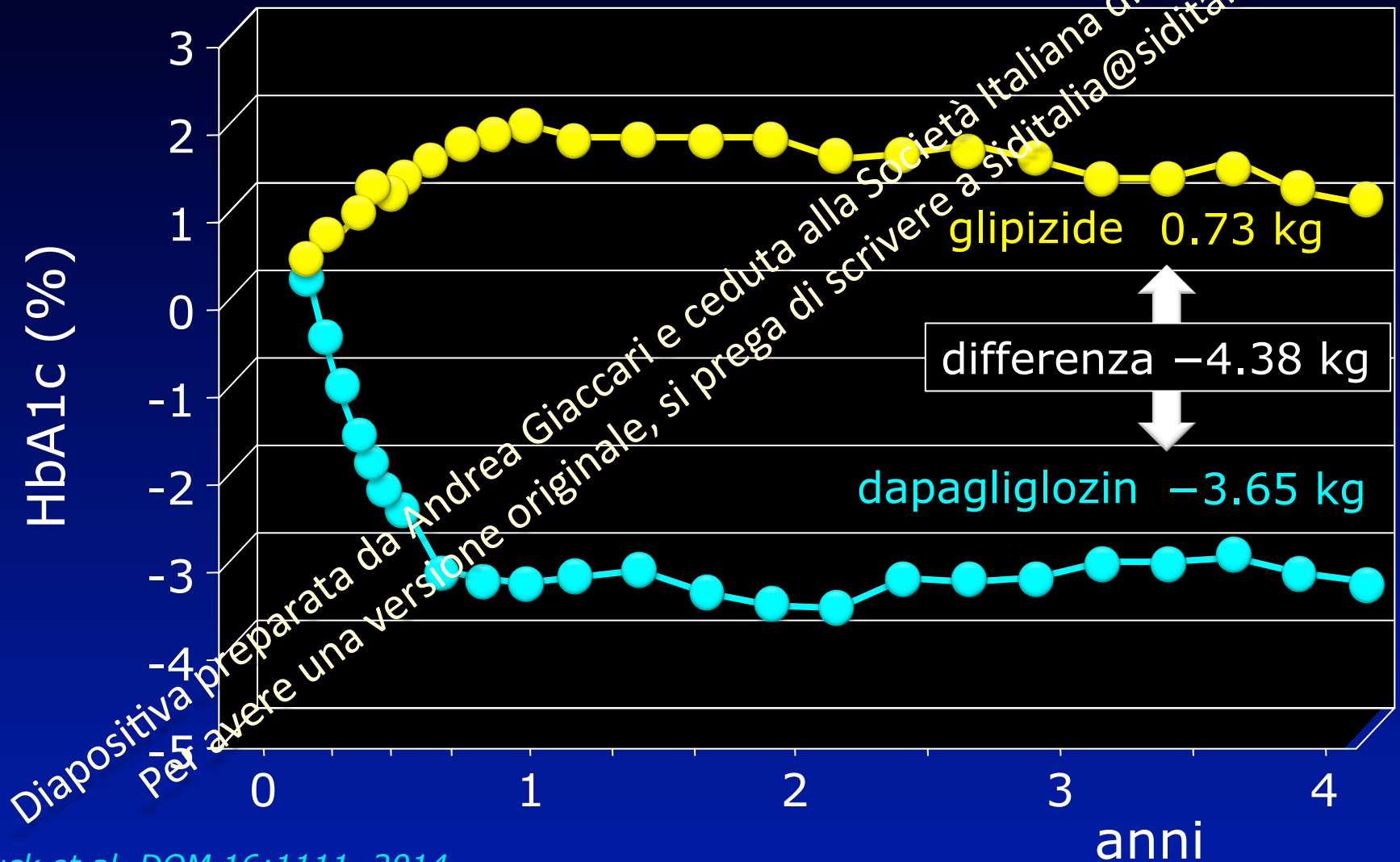
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# gliflozina: effetto sul peso

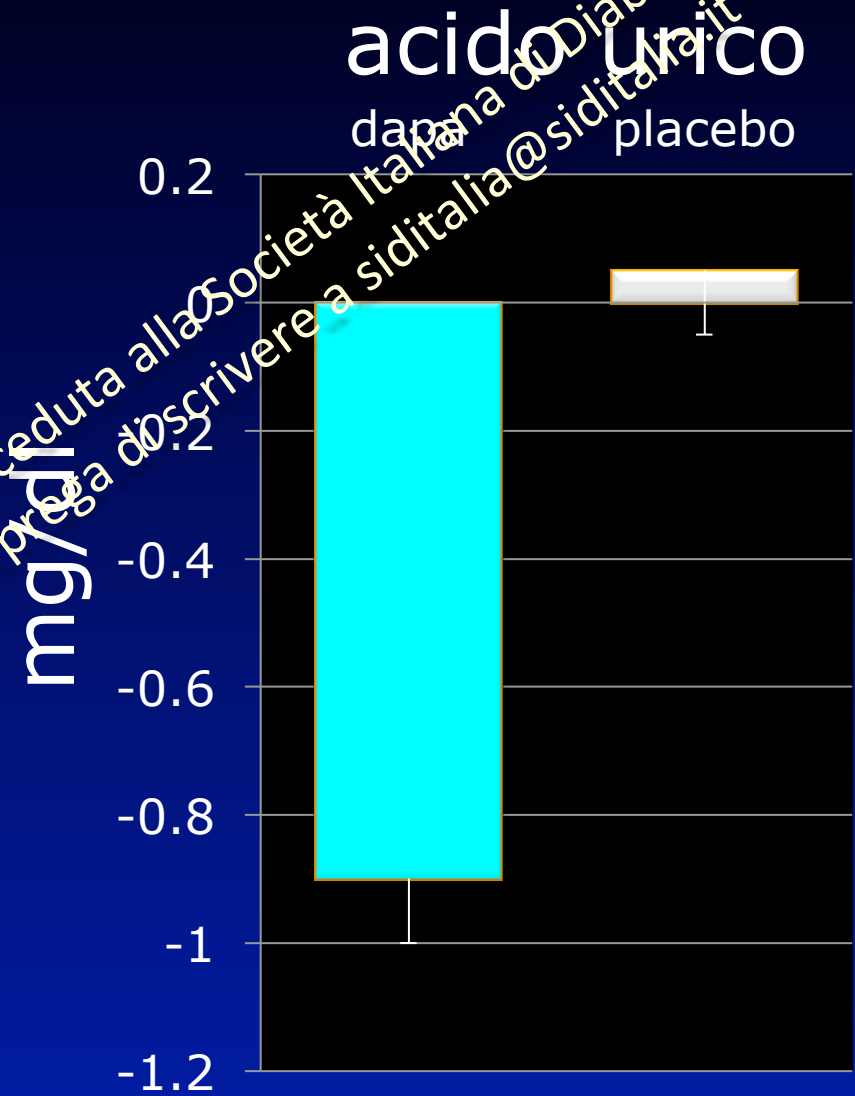
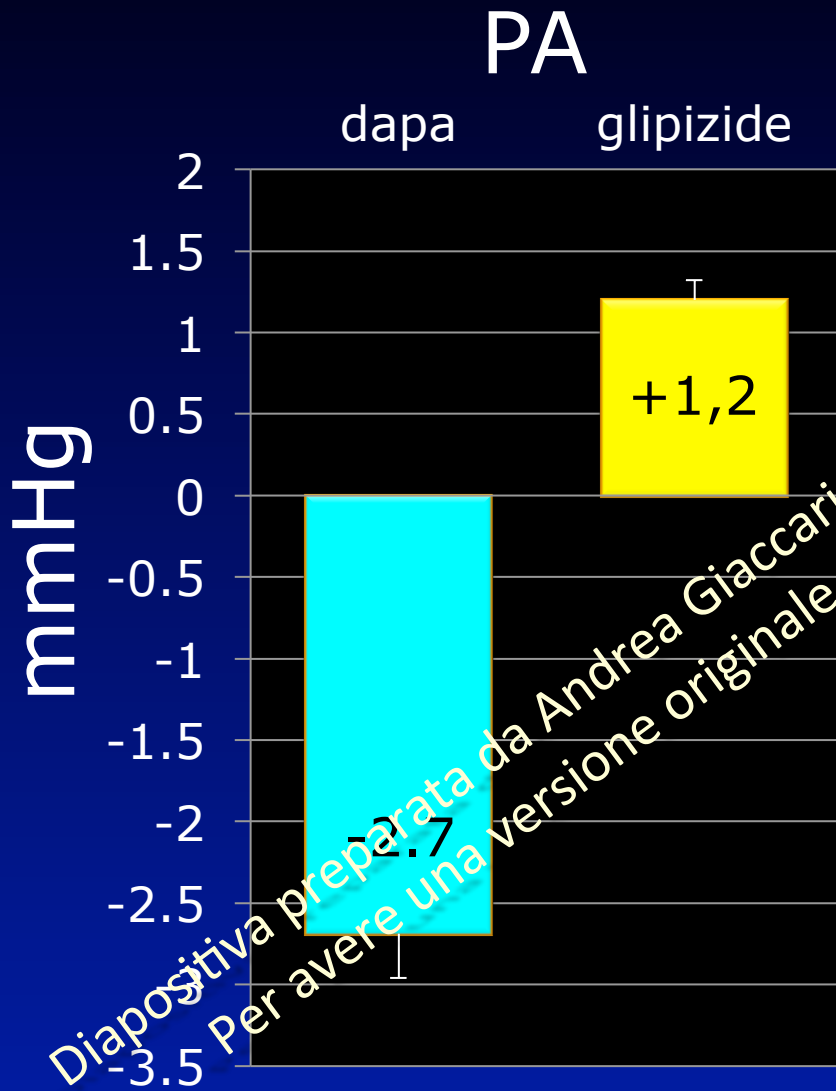


# gliflozina vs. glipizide in add on met.

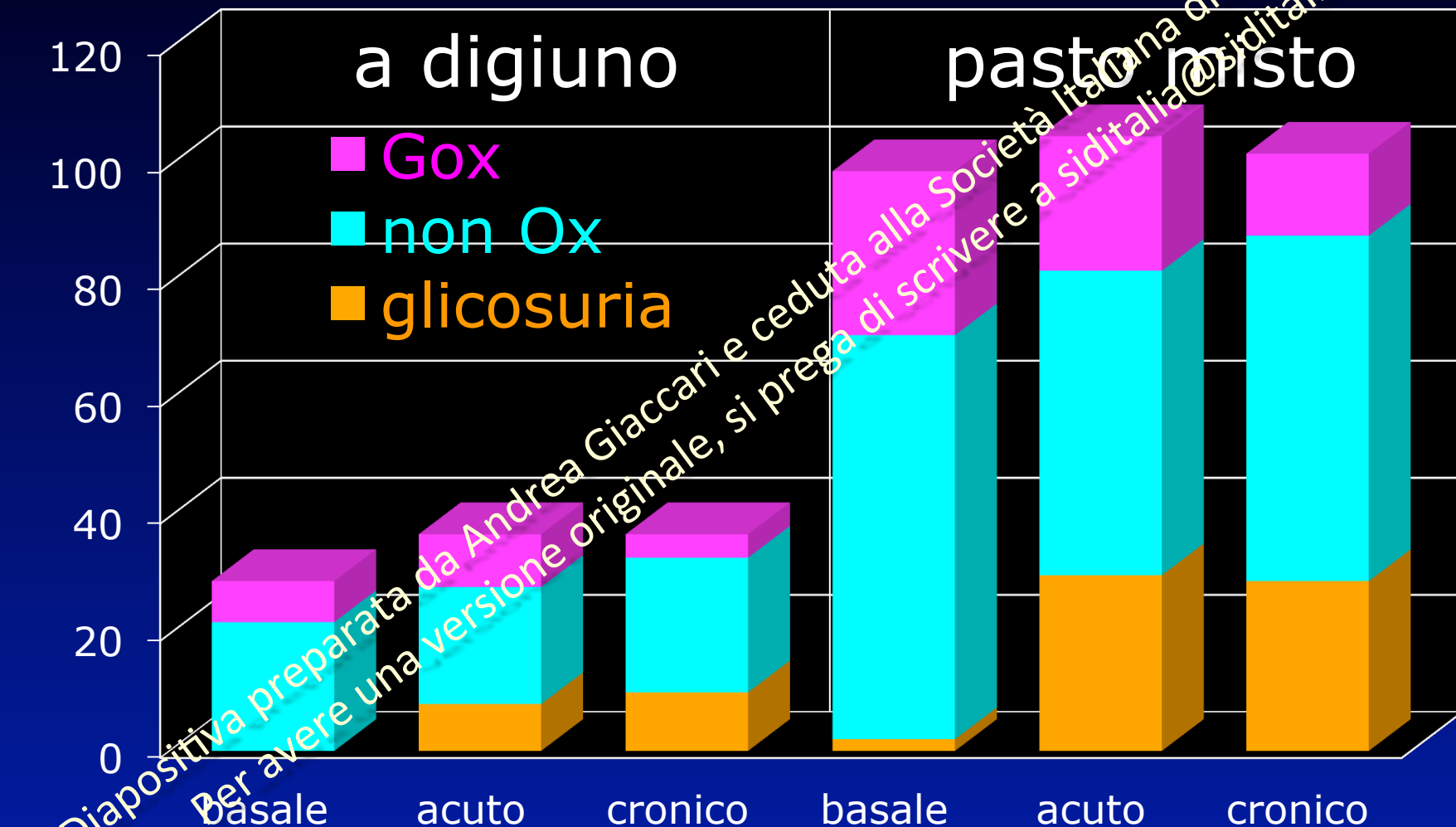
(met  $\geq 1.500$  mg, dapa up to 10 mg, glipizide up to 200 mg)



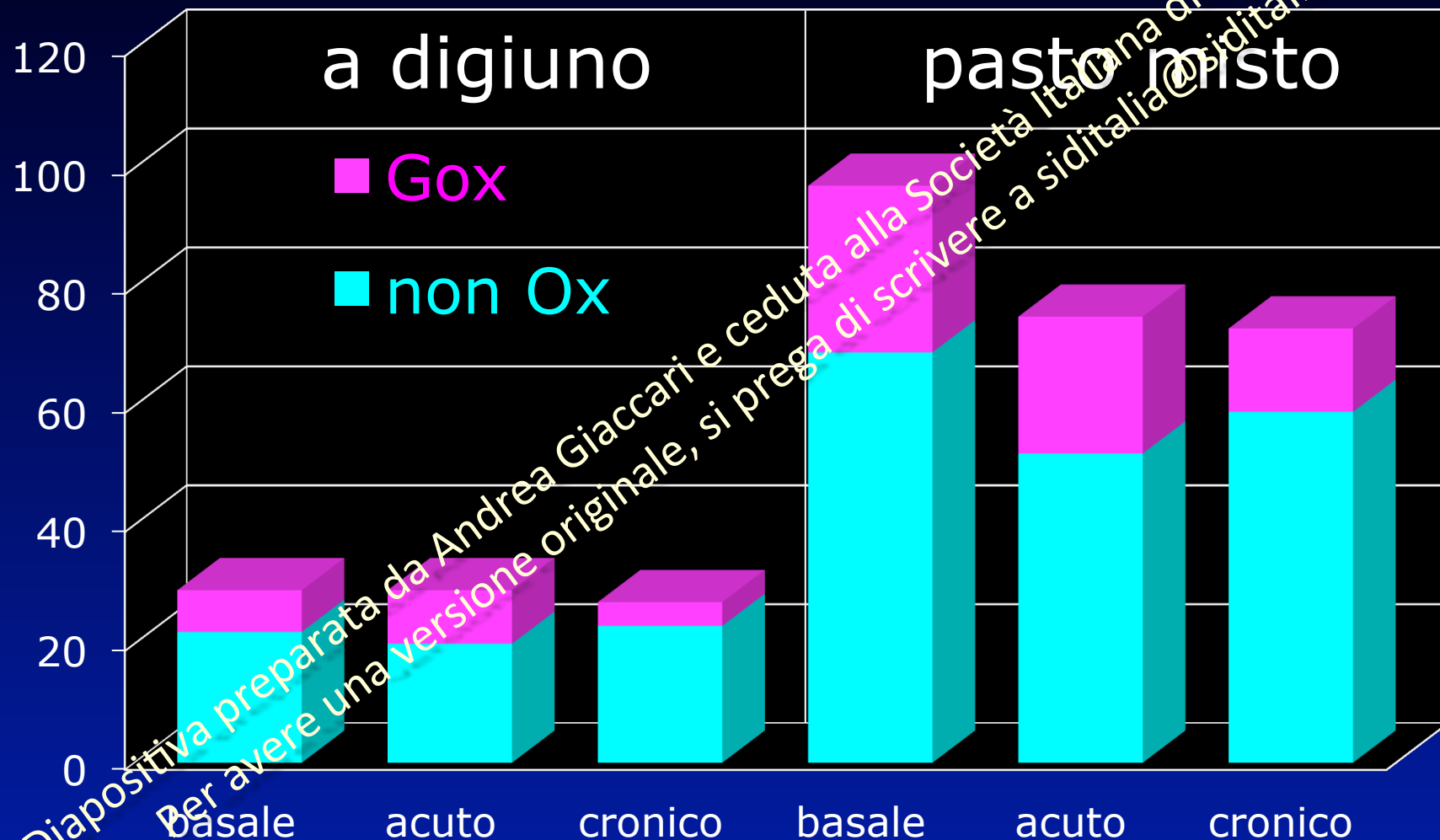
# gliflozina: effetto su PA e ac. urico



# gliflozine: effetto sui flussi di glucosio



# gliflozine: effetto sui flussi di glucosio





# effetti ancillari

riduzione significativa e costante

- peso
- massa grassa
- pressione
- acido urico
- possibile ripristino normale metabolismo (epatico e muscolare)

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

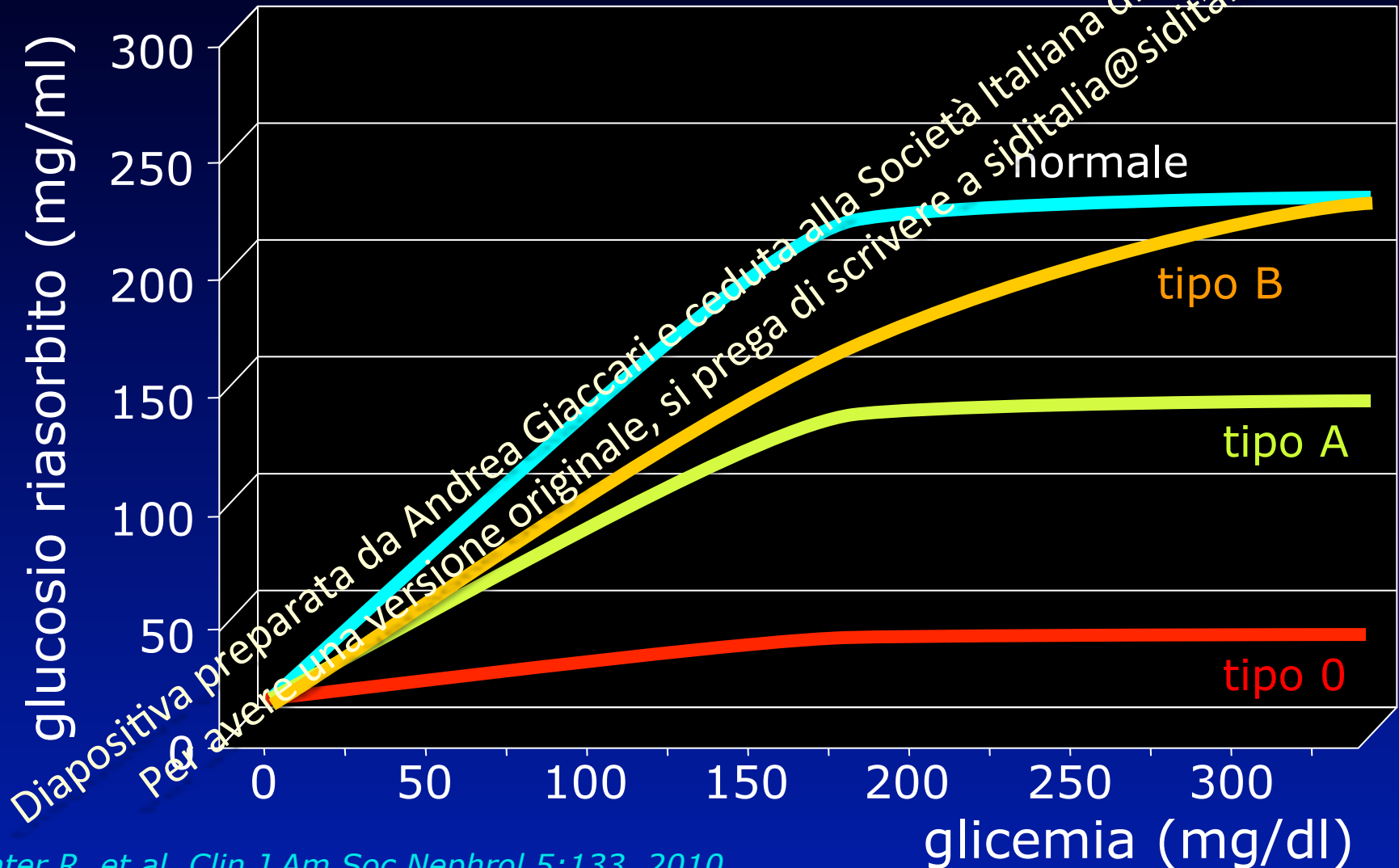
# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- efficacia gliflozine
- effetti ancillari
- **possibili rischi**
- conclusioni

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# glicosuria familiare

forme genetiche – riassorbimento di glucosio



# glicosuria familiare

## forme genetiche – clinica

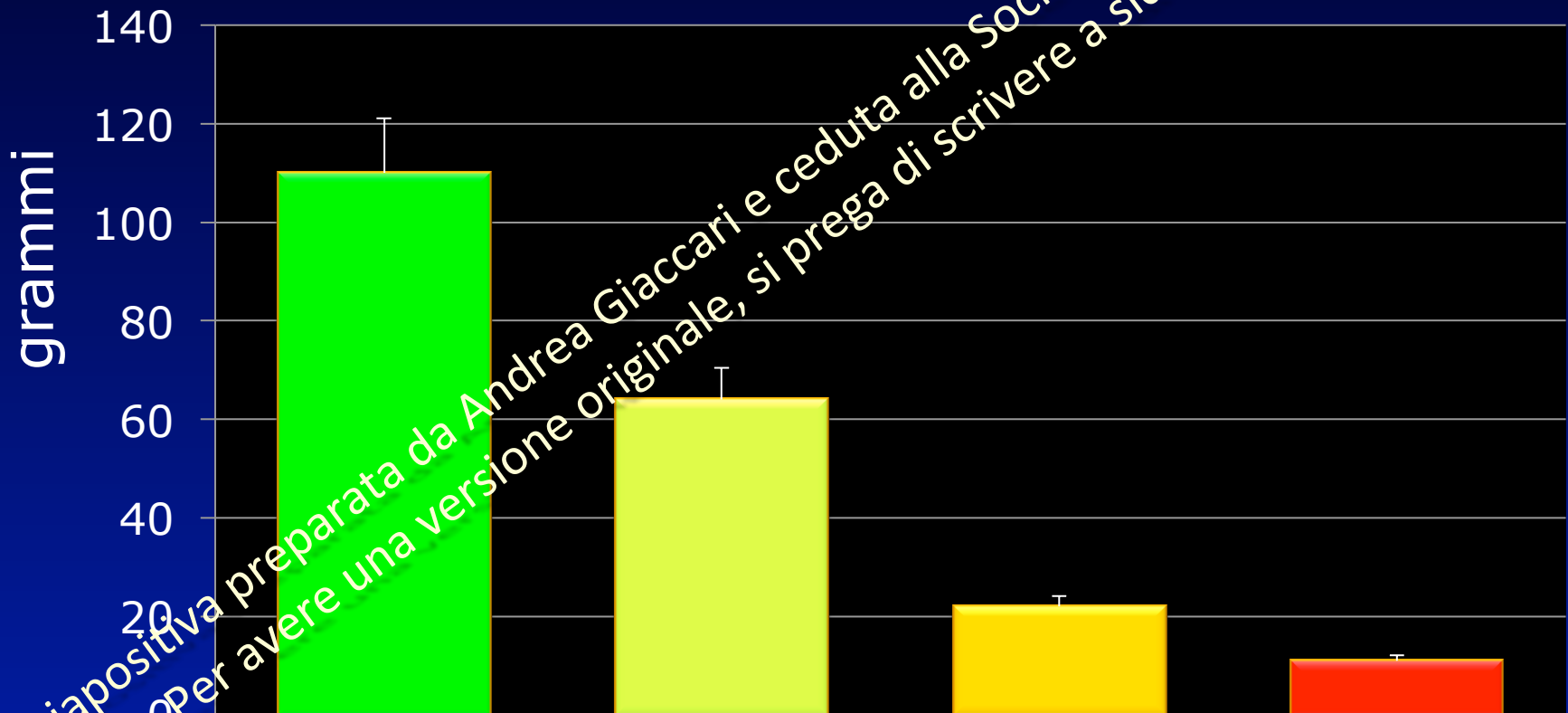
|                       |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>diagnosi</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Glicosuria: 1-170 g die</li><li>• Assenza totale sintomi</li></ul>                                                                                            |
| <b>analisi</b>        | <ul style="list-style-type: none"><li>• glicemia normale</li><li>• assenza di ipoglicemia, assenza di ipovolemia</li></ul>                                                                            |
| <b>rene - vescica</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• assenza di disfunzioni tubulari</li><li>• quadro istologico e funzione renale normale</li></ul>                                                               |
| <b>complicanze</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• nessun aumento di incidenza di<ul style="list-style-type: none"><li>– insufficienza renale</li><li>– diabete</li><li>– infezioni urinarie</li></ul></li></ul> |

Diapositiva preparata da Andrea Gacci e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# gliflozina in IRC

glicosuria in 24 h per diversi eGFR

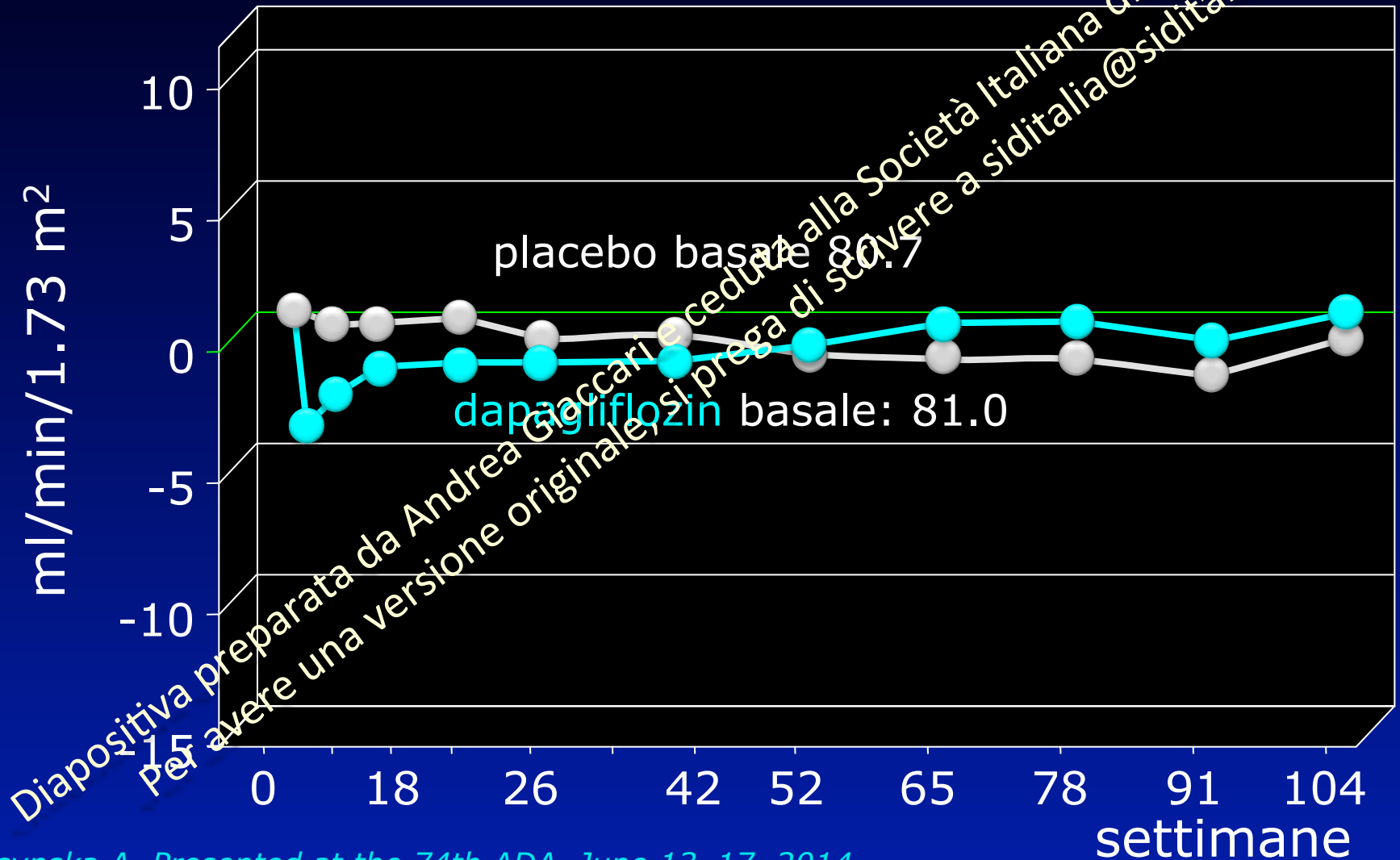
eGFR: > 90    60-90    30-59    < 30



FDA Advisory Committee 19th July 2011:

<http://www.fda.gov>

# variazioni eGFR nel tempo



# infezioni del tratto genito-urinario

## frequenza a 24 settimane

|                     | Infezioni genitali |       | infezioni urinarie |
|---------------------|--------------------|-------|--------------------|
|                     | tutti              | donne |                    |
| Dapagliflozin 10 mg | 4.3%               | 9.7%  | 4.3%               |
| Placebo             | 0.9%               | 3.4%  | 3.7%               |

Diapositiva preparata da Andrea G. Scattone  
Per avere una versione originale e gratuita  
prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# eventi di ipotensione

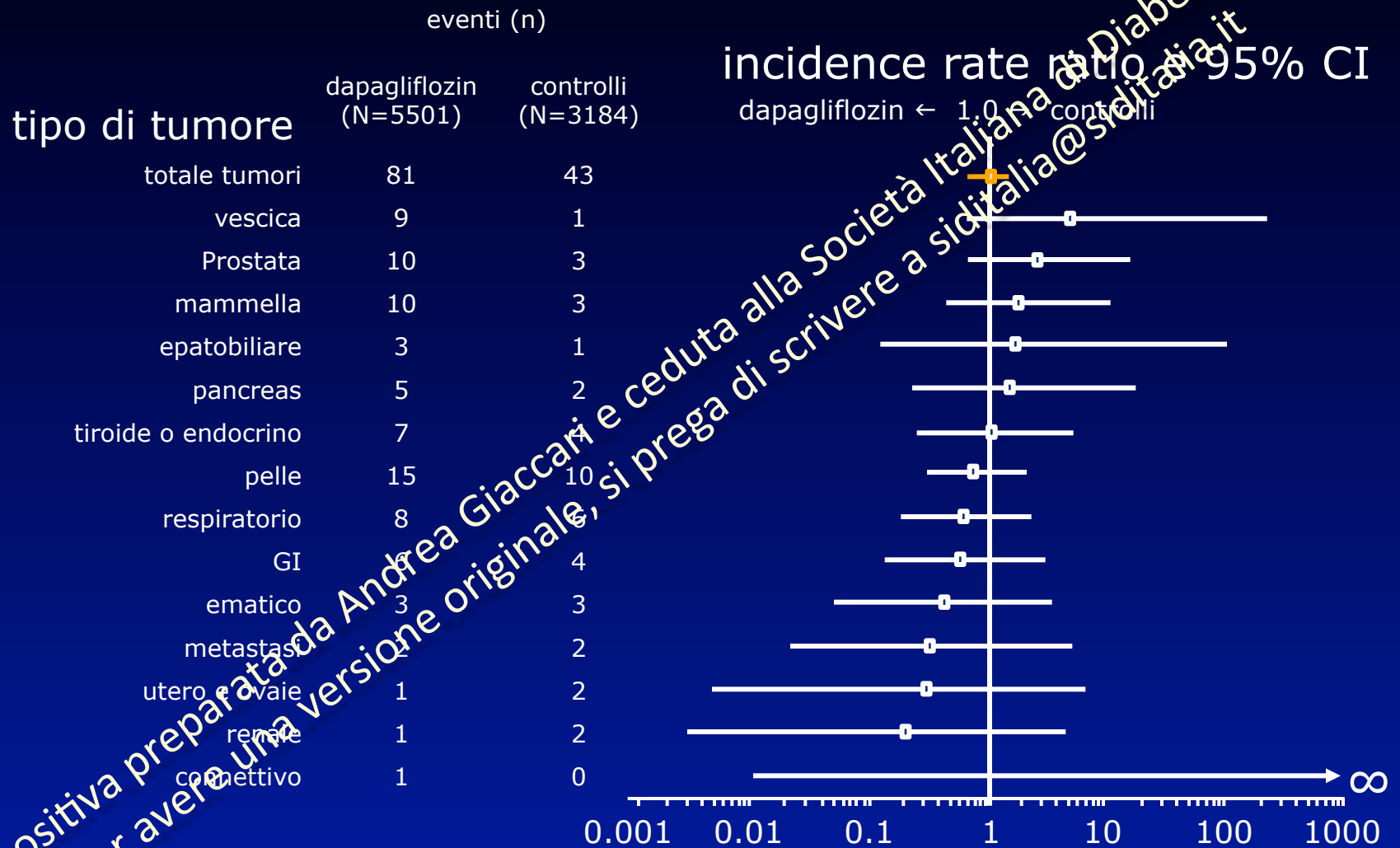
## frequenza a 24 settimane

|                     | disidratazione<br>ipovolemia<br>ipotensione | eventi gravi |
|---------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Dapagliflozin 10 mg | 0.8 %                                       | < 0.2 %      |
| Placebo             | 0.4 %                                       | < 0.2 %      |

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# incidenza di neoplasie



# eventi cardiovascolari

metanalisi di 19 studi double blind con end-point secondario  
morte CV, ictus, infarto o ricovero per angina instabile



# possibili rischi

rare infezioni genitali esterni

- non effetti sul rene
- non ipotensione
- non tumori
- non eventi CV (anzi)

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# agenda

- iperglicemia e glucotossicità
- SGLT2
- efficacia gliflozine
- effetti ancillari
- possibili rischi
- conclusioni

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# gliflozine vantaggi/svantaggi

efficacia correla con glicemia

non ipoglicemia

perdita

insulina

effetti ancillari importanti e positivi

**maggiore efficacia (!?)**

poco efficace in IRC

infezioni GU

effetti a lungo termine?

possibili differenze fra molecole

mancano studi di «terapia sartoriale»

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico)

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g die

| Add on a metformina                       | Ipoglic.  | Peso      | Effetti indesid.           | CVD       | Fattori rischio CV | Scomp. cardiaco | Effetti coll. | Costo          |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------|--------------------|-----------------|---------------|----------------|
| <b>Gliptina</b>                           | <b>1A</b> | <b>1B</b> | <b>Rari</b>                | <b>1A</b> | <b>1B</b>          | <b>2B</b>       | <b>1A</b>     | <b>elevato</b> |
| <b>A. R. GLP-1</b>                        | <b>1A</b> | <b>1A</b> | <b>Non indicato in IRC</b> | <b>3B</b> | <b>1A</b>          | <b>2B</b>       | <b>1C</b>     | <b>elevato</b> |
| <b>Sulfonilurea<br/>o<br/>Repaglinide</b> | <b>1D</b> | <b>1D</b> | <b>Non indicato in IRC</b> | <b>3C</b> | <b>1B</b>          | <b>1B</b>       | <b>1A</b>     | <b>basso</b>   |
| <b>Pioglitazone</b>                       | <b>1A</b> | <b>1D</b> | <b>Fratture</b>            | <b>1A</b> | <b>1A</b>          | <b>1E</b>       | <b>1A</b>     | <b>medio</b>   |
| <b>Acarbosio</b>                          | <b>1A</b> | <b>1C</b> | <b>Rari</b>                | <b>2B</b> | <b>2B</b>          | <b>3C</b>       | <b>1C</b>     | <b>basso</b>   |
| <b>Gliflozina</b>                         | <b>1A</b> | <b>1A</b> | <b>Infezioni G.U.</b>      | <b>3C</b> | <b>2B</b>          | <b>2B</b>       | <b>1A</b>     | <b>???</b>     |
| <b>Insulina Basale</b>                    | <b>1D</b> | <b>1D</b> | <b>Rari</b>                | <b>1B</b> | <b>1A</b>          | <b>1B</b>       | <b>1A</b>     | <b>medio</b>   |

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [aidita@sidita.it](mailto:aidita@sidita.it)

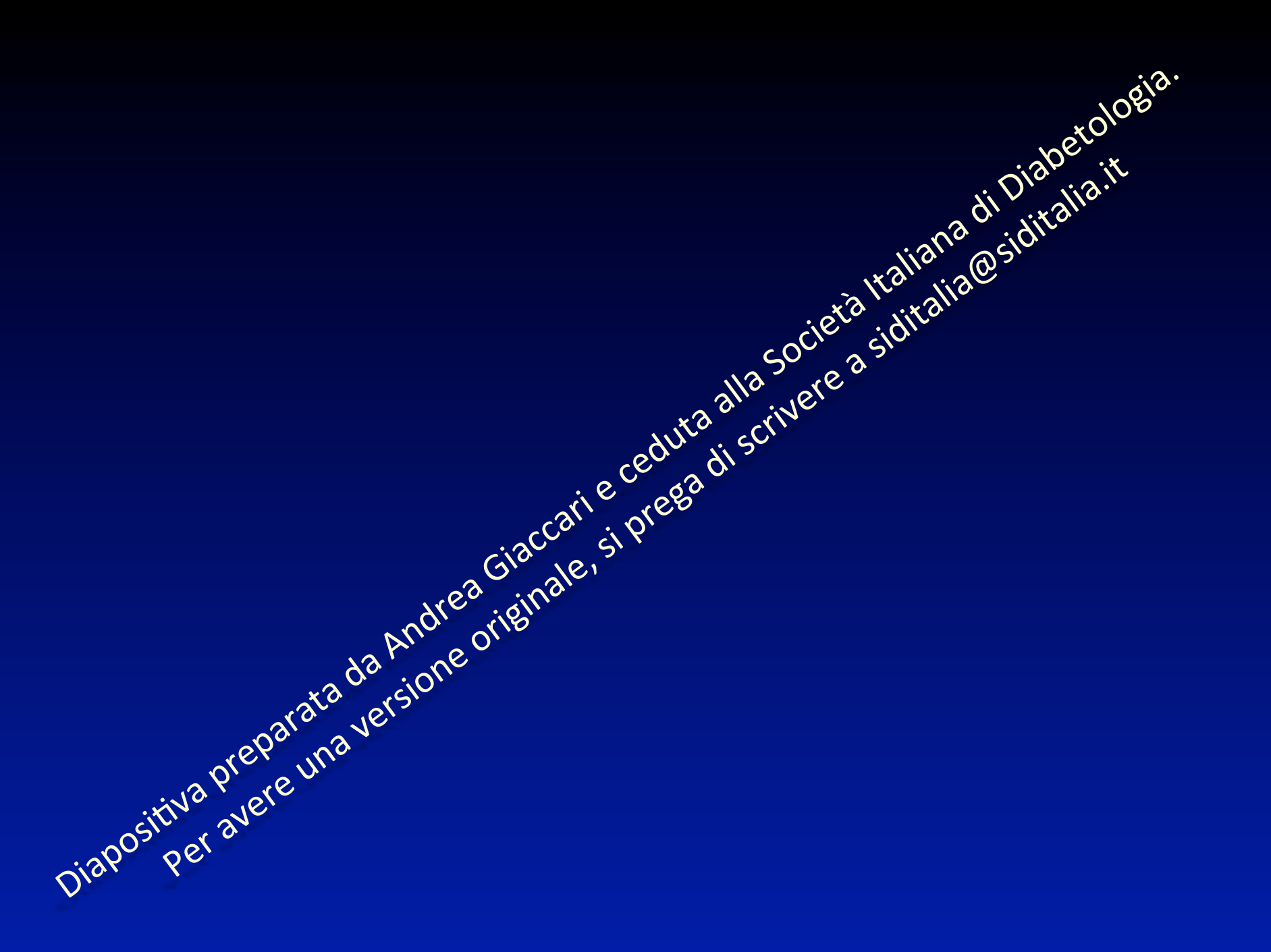
# GLIFLOZINE

quando dipende da AIFA

come GFR normale  
no rischio infezione GU  
no rischio disidratazione

**PRESTO!**

Diapositiva preparata da Andrea Maccarini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale di questa diapositiva di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)