

Gli inibitori del cotrasportatore SGLT2: efficacia clinica e profilo di tollerabilità

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Potenziali conflitti di interesse

▪

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caso Clinico - Marco

Uomo di anni 59. Commerciante, viaggia molto in auto per lavoro.

Sposato con due figli.

Non fumatore, saltuario consumo alcol, poca attività fisica.

Familiarità positiva per diabete mellito (un fratello) e per ipertensione arteriosa (il padre).

Non eventi CV.

Infereso da 14 aa in trattamento con Losartan + idroclortiazide e

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Diabete tipo 2 diagnosticato 5 anni fa

Caso Clinico - Marco

6 mesi fa ha eseguito i seguenti esami ematochimici mentre era in trattamento con metformina 850 mg x 2:

- FPG: 180 mg/dl**
- HbA1c: 8.3 %**

Trattamento modificato in metformina 850 mg x 3

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caso Clinico - Marco

Obiettivamente si riscontrano:

- **Sintomi di**
 - affaticamento
- **Esame Obiettivo**
 - **PA: 135/90 mmHg**
 - **Peso: 102 Kg, altezza 177 cm;**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Caso Clinico - Marco

Esami di laboratorio

- **FPG: 107 mg/dl**
- **HbA_{1c}: 7.9 %**
- **Creatinina: 0.9 mg/dl (eGFR 92 ml/min per 1.73 m² con MDRD).**
- **colesterolo totale 195 mg/dl,**
- **colesterolo LDL 111 mg/dl,**
- **colesterolo HDL 47 mg/dl,**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Ecografia epatica: segni di steatosi

Quale target?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a [**siditalia@siditalia.it**](mailto:siditalia@siditalia.it)

1. $\text{HbA}_{1c} < 6\%$

2. $\text{HbA}_{1c} > 6\%$ e $< 7\%$

3. $\text{HbA}_{1c} > 8\%$ e $< 10\%$

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

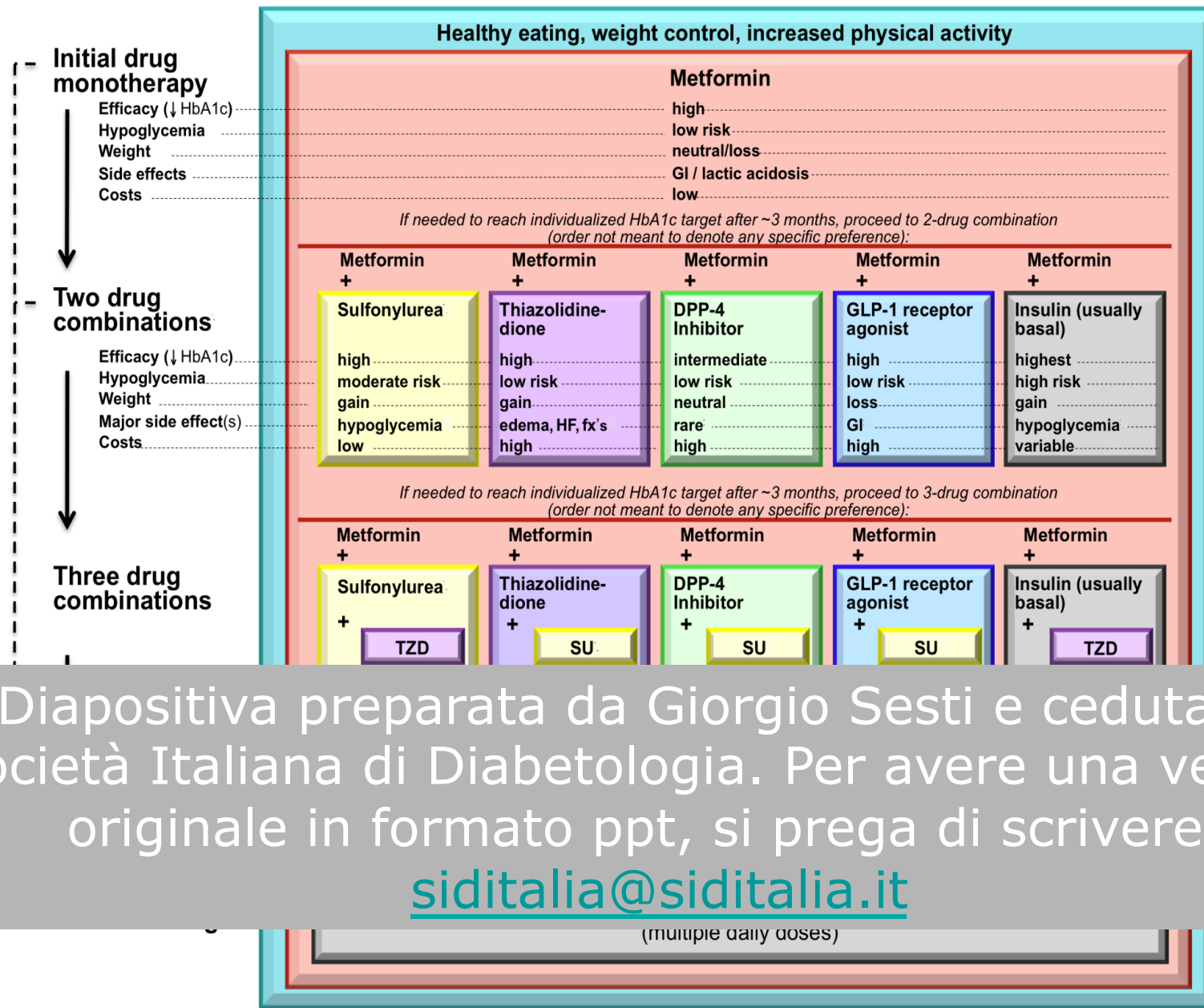
Come modificare la terapia del Sig. Marco?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- 1. Aggiungere alla terapia con metformina un inibitore di DPP-4.**
- 2. Aggiungere alla terapia con metformina una sulfonilurea.**
- 3. Aggiungere alla terapia con metformina il pioglitazone.**
- 4. Aggiungere alla terapia con metformina un inibitore di SGTL2.**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

T2DM anti-hyperglycaemic therapy: general recommendations



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

T2DM anti-hyperglycaemic therapy: general recommendations

	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
	Sulfonylurea [†]	Thiazolidine- dione	DPP-4 Inhibitor	SGTL2 Inhibitor
Efficacy (↓A1c)	high	high	intermediate	high.....
Hypoglycemia	moderate risk	low risk	low risk	low risk.....
Weight	gain	gain	neutral	loss.....
Major side effects	hypoglycemia [‡]	edema, HF, fx's [‡]	rare [‡]	UTI/GI.....
Costs	low	high	high	high.....

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- **Consider pathophysiological basis**
- **Consider efficacy (FPG, PPG, HbA1c)**
- **Consider effects on body weight**
- **Consider effects on CV risk factors**
- **Tolerability and safety**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- **Trattamento su basi fisiopatologiche**
- **Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})**
- **Effetto sul peso corporeo**
- **Effetti sui fattori di rischio CV**
- **Tollerabilità e sicurezza**

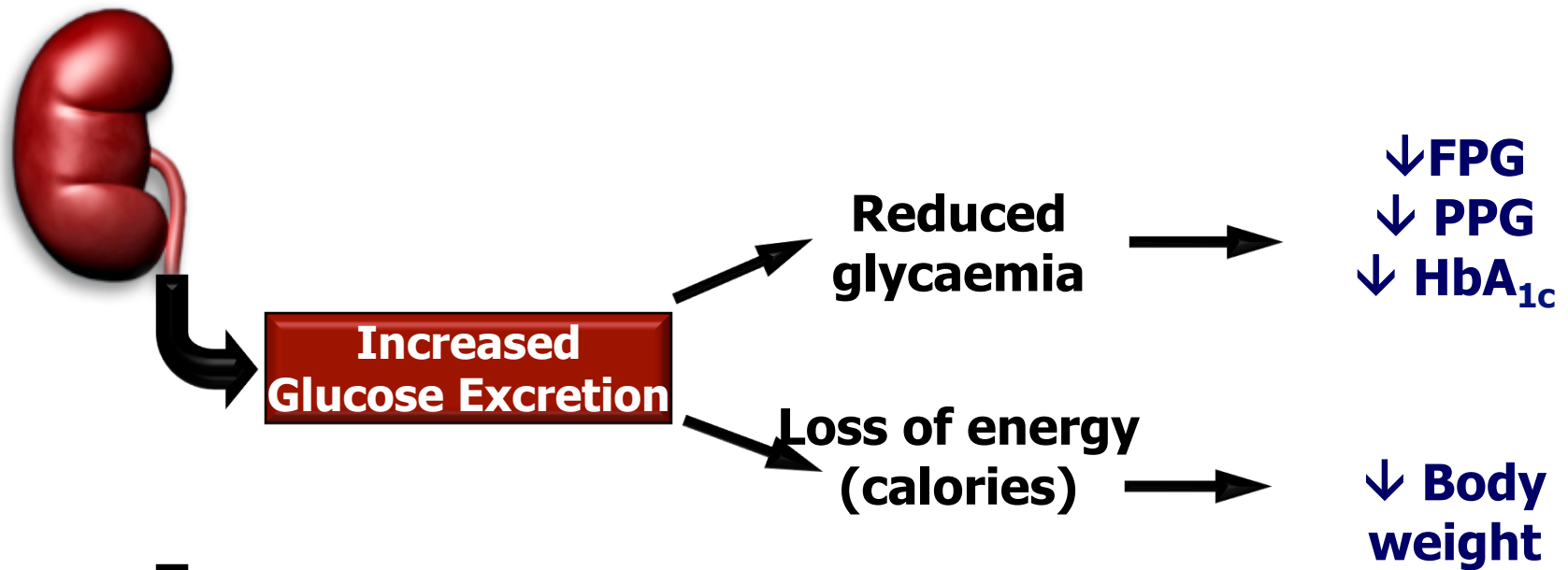
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- **Trattamento su basi fisiopatologiche**
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- Tollerabilità e sicurezza

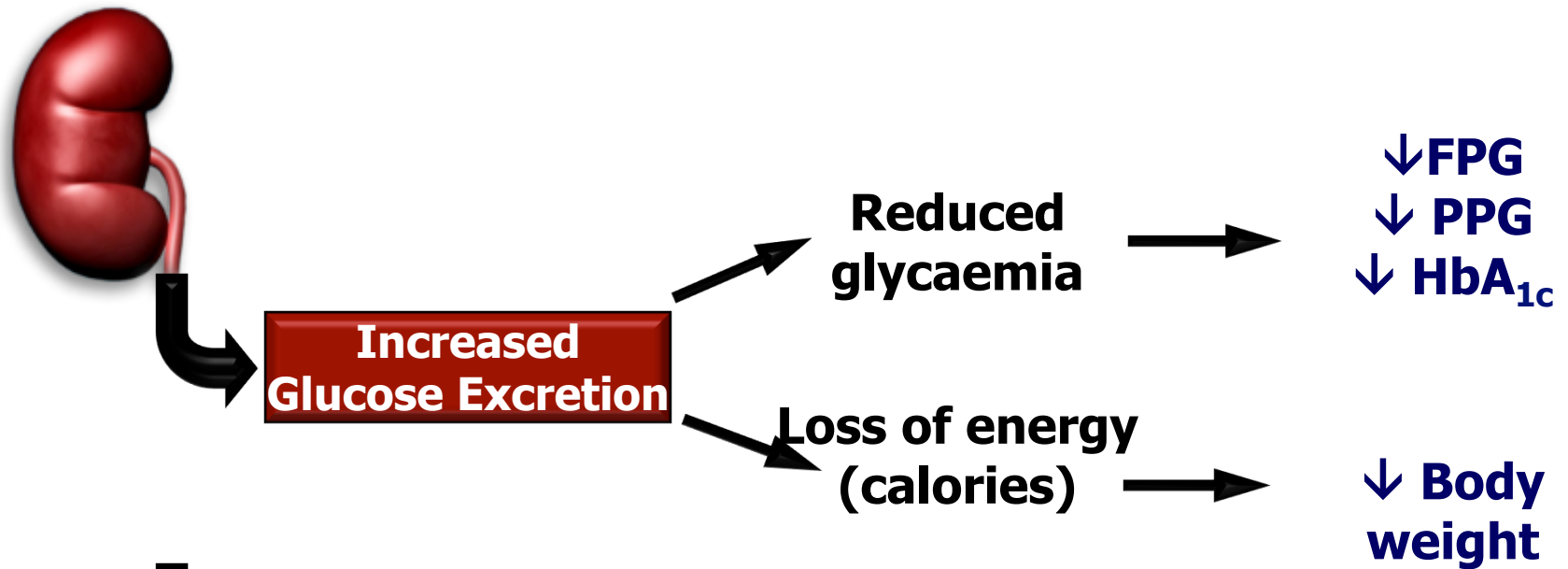
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Expected clinical effects of SGLT2 inhibition based on the mode of action



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti clinici attesi dell' inibizione di SGLT2 in base al meccanismo d'azione



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- **Consider pathophysiological basis**
- **Consider efficacy**
 - **HbA_{1c}**
 - **FPG**
 - **PPG**
- **Consider effects on body weight**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- **Trattamento su basi fisiopatologiche**

- **Efficacia**

 - **HbA_{1c}**

 - **FPG**

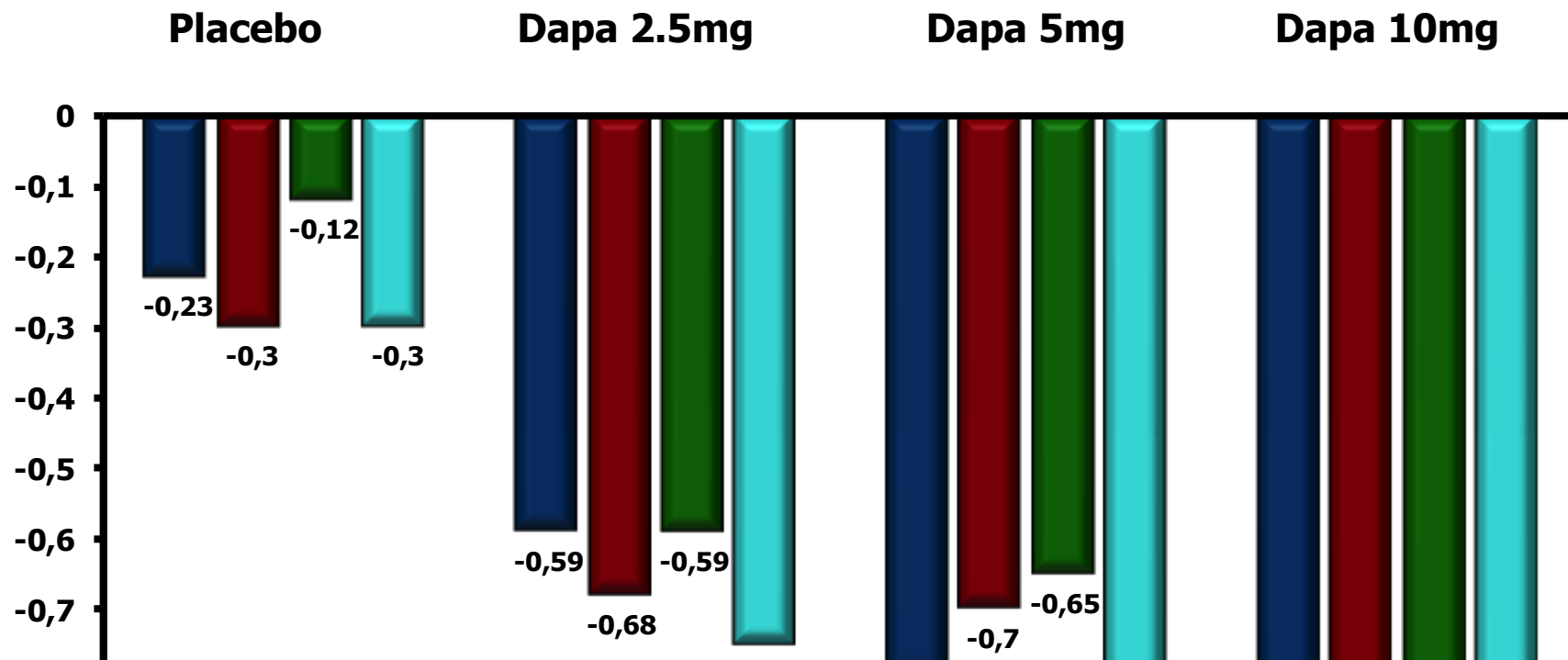
 - **PPG**

- **Effetto sul peso corporeo**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Changes from baseline in HbA_{1c} in Phase 3 Dapagliflozin studies



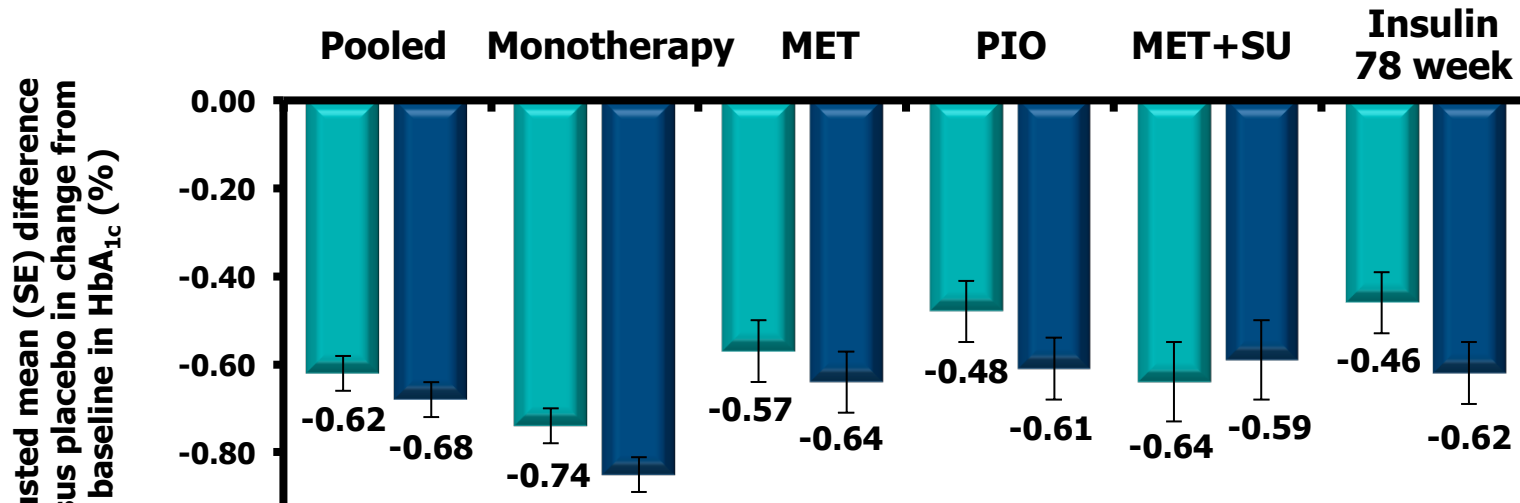
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

 **Add-on Insulin**

Empagliflozin reduced HbA_{1c} across different background therapy compared with placebo*

Phase III pooled efficacy analysis

Patients, n	831	821	224	224	217	213	165	168	225	216	169	155
BL HbA _{1c} , %	7.98	7.96	7.87	7.86	7.94	7.86	8.1	8.1	8.07	8.10	8.3	8.3



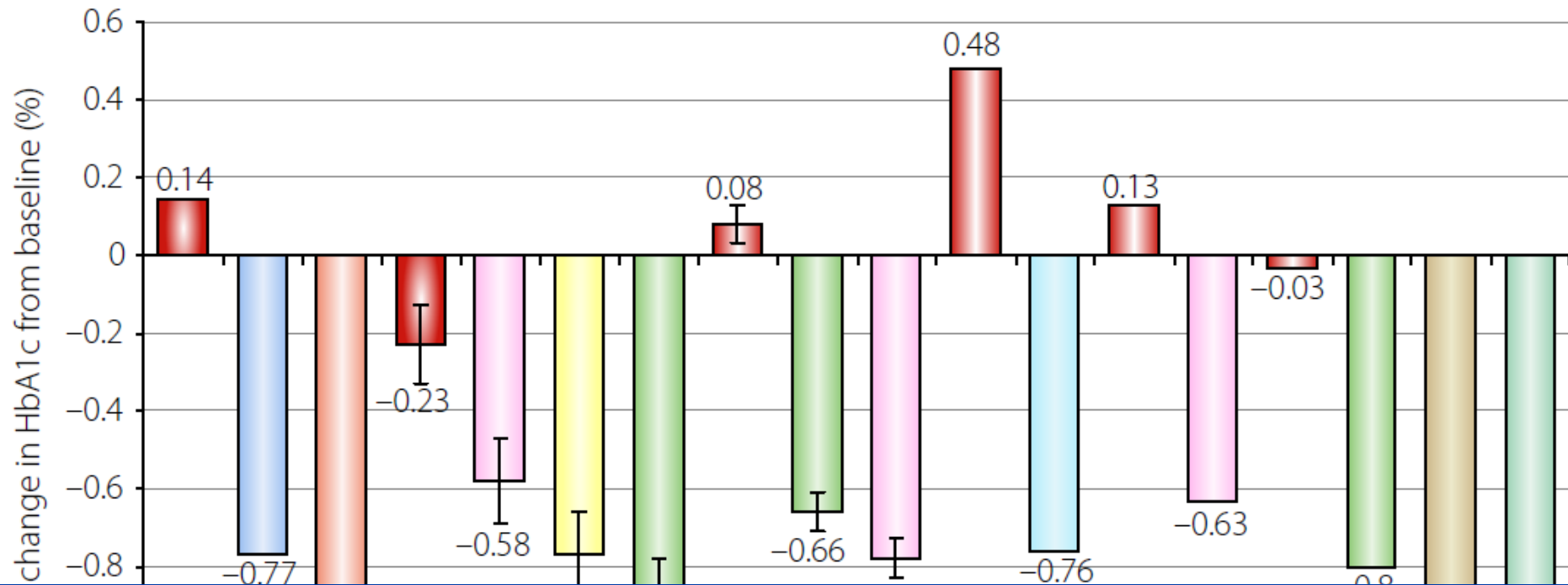
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BL, baseline; MET, metformin; PIO, pioglitazone; QD, once daily; RI, renal impairment; SE, standard error; SU, sulphonylurea.

*Placebo-corrected values. All statistically significant.

1. Hach T et al. *Diabetes* 2013 62:(Suppl 1A); A21 (P69-LB); 2. Roden M et al. *Lancet Diabetes Endocrin* 2013 1(3) 208-219; 3. Häring H-U, et al. *Diabetes* 2013 (Suppl 1) (1092-P); 4. Kovacs C et al. *Diab Obes Met* 2014 16(2) 147-158; 5. Häring H-U et al. *Diab Care* 2013 36(11): 3396-404; 6. Rosenstock J, et al. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl 1);S372 (P931).

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and HbA_{1c}



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of Canagliflozin on HbA_{1c} in placebo-controlled studies*: Change from baseline

8.01%

7.94%

8.13%

7.9%

8.27%

8.35%

7.7%

Baseline HbA_{1c}

**DIA3005
+ Diet/Ex**

**DIA3006
+ MET**

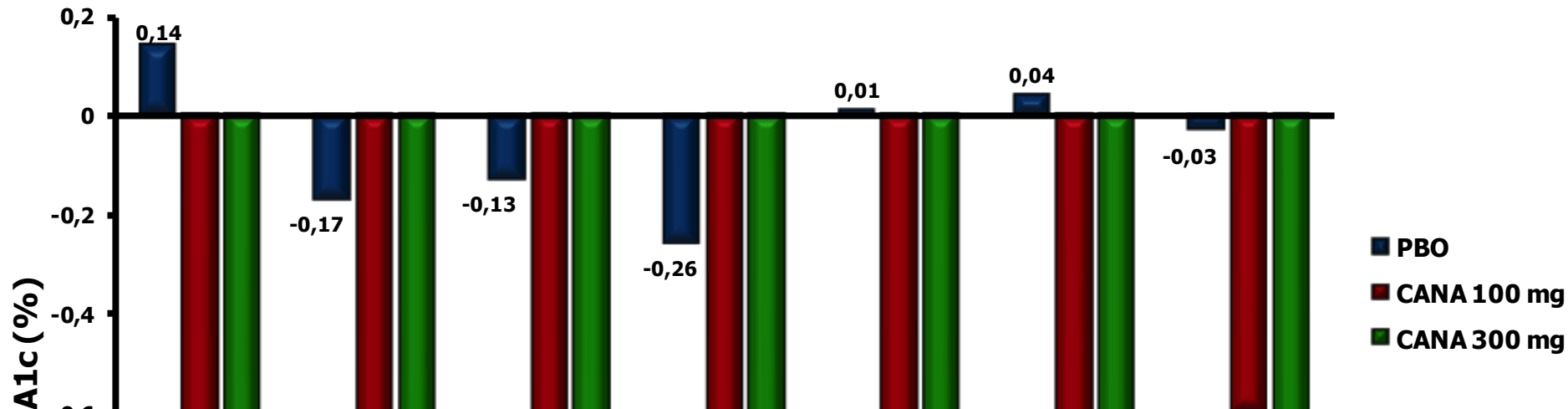
**DIA3002
+ MET/SU**

**DIA3012
+ MET/Pio**

**DIA3008
+ insulin**

**DIA3008
+ SU**

**DIA3010
+ Any**



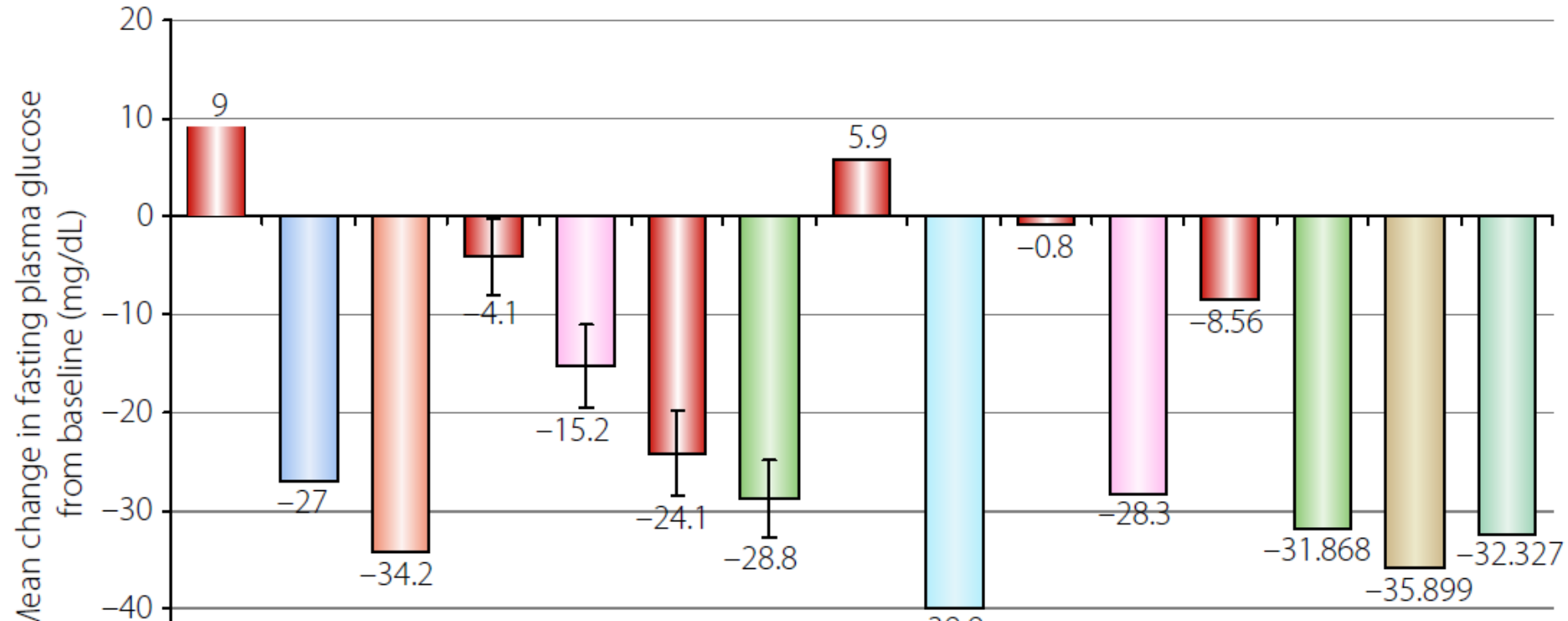
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

-1,2

In all studies

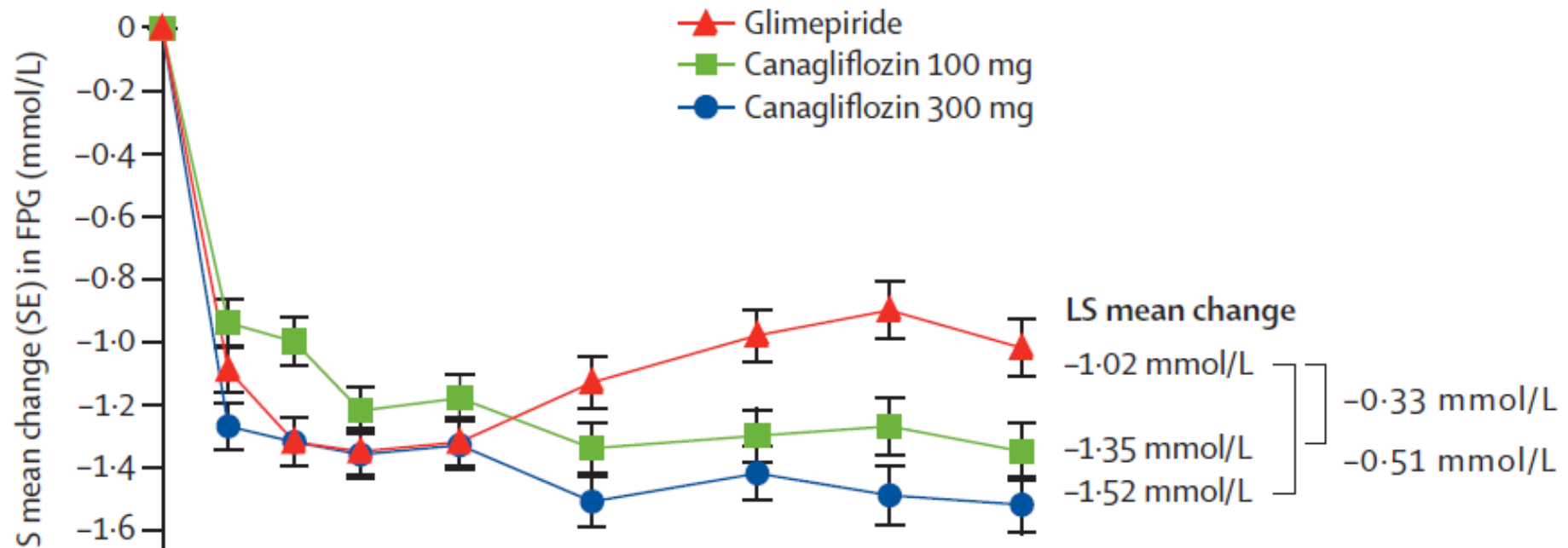
*excluding the study in patients with chronic renal impairment

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and FPG



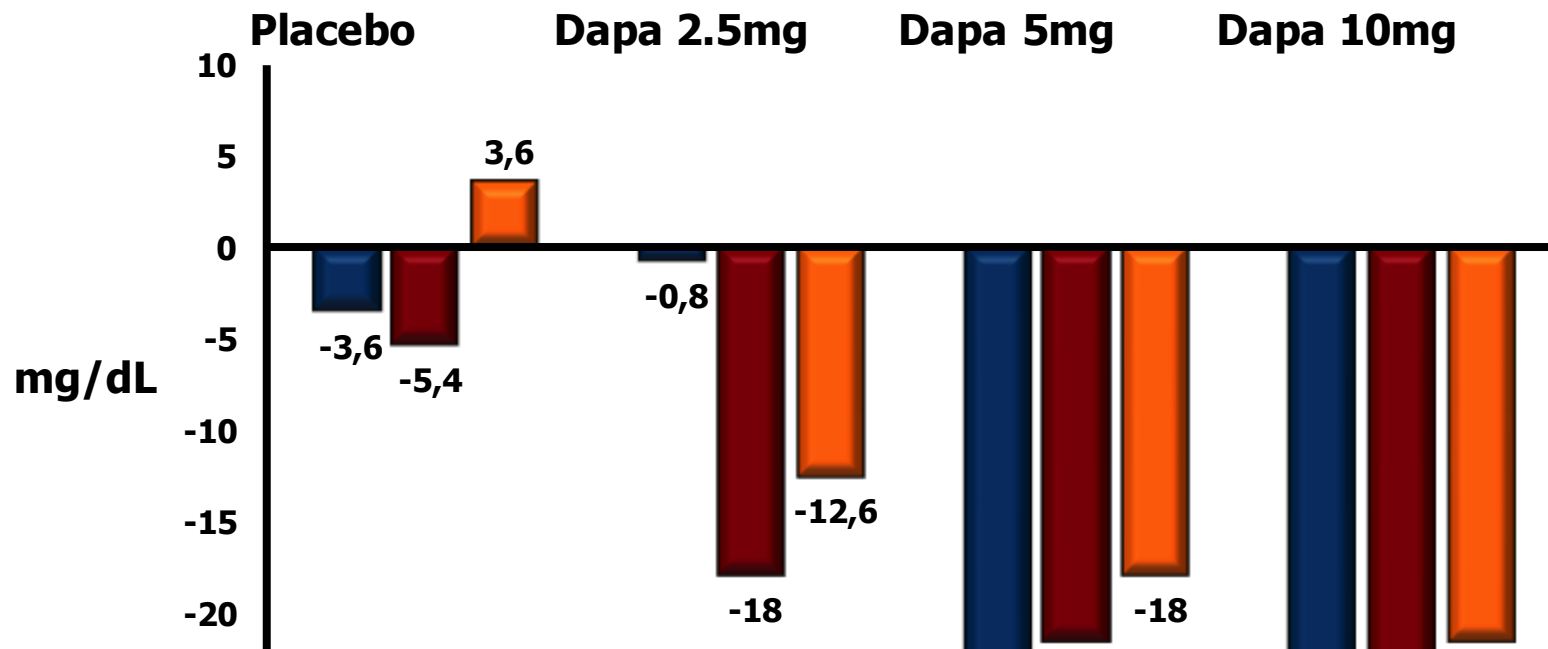
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of canagliflozin vs. glimepiride in T2DM patients inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): Change in FPG



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

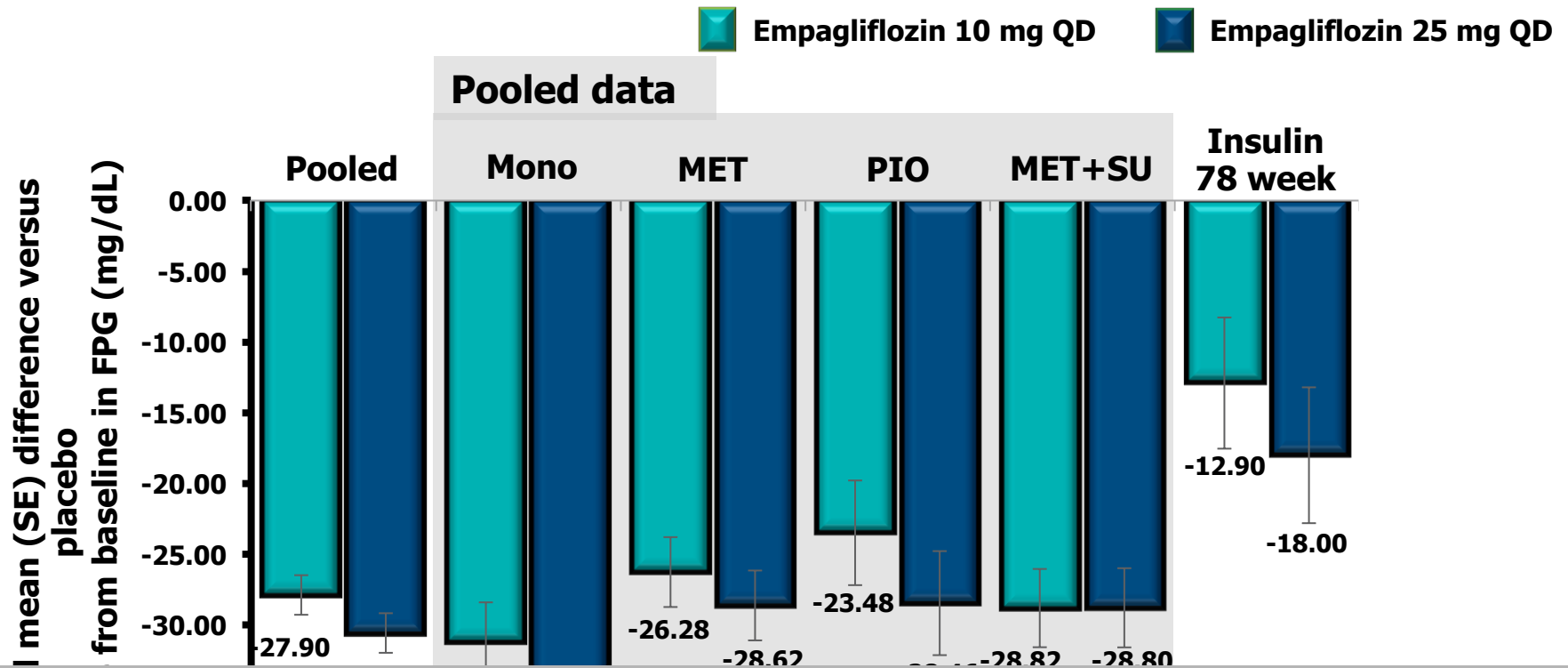
Changes from baseline in fasting plasma glucose in Phase 3 Dapagliflozin studies



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Phase III pooled efficacy and cardiovascular risk factor analysis

Placebo-corrected change* from baseline in FPG (mg/dL)



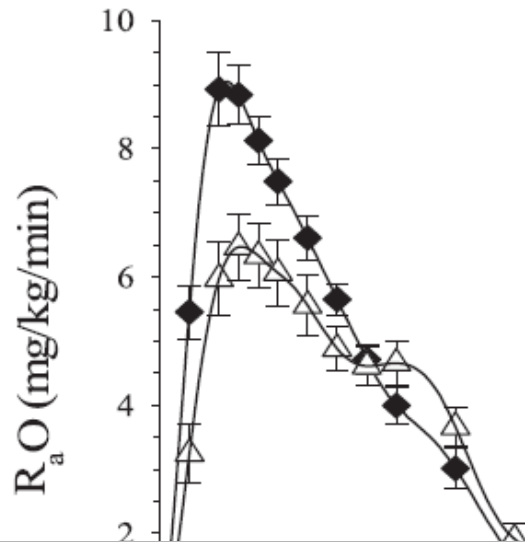
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Häring H-U, et al. Diabetes Care 36:3396–3404, 2013; Hach T, et al., Rosenstock J, et al., Barnett A, et al. Diabetes. 2013;(Suppl 1) (P69-LB, P1102, P1104, respectively); Kovacs C, et al. Diabetes Obes Metab 147–158, 2014;

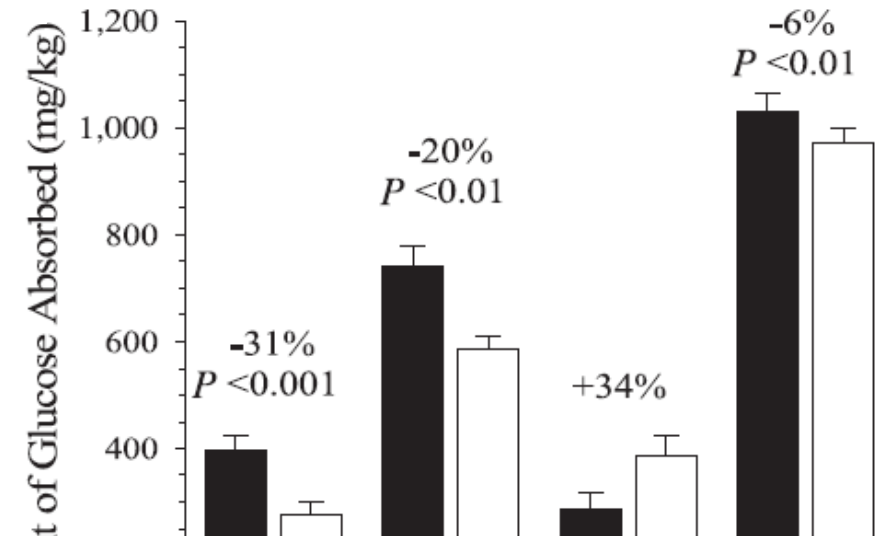
Häring H-U, et al. Diabetes Care 37:1650–1659, 2014

Canagliflozin lowers PPG by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion

Rate of oral glucose appearance



Glucose absorption as a function of time after the standard meal



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

—◆— Placebo ($n = 19$)
—△— CANA 300 mg ($n = 19$)

COME INTERVENIRE ?

Considerazioni

- **Glicemia a digiuno è a target ma HbA_{1c} non è a target per l'obiettivo terapeutico del sig. Marco.**
- **Marco viaggia molto guidando auto con possibili problemi di gestione delle ipoglicemie.**
- **Marco è obeso.**

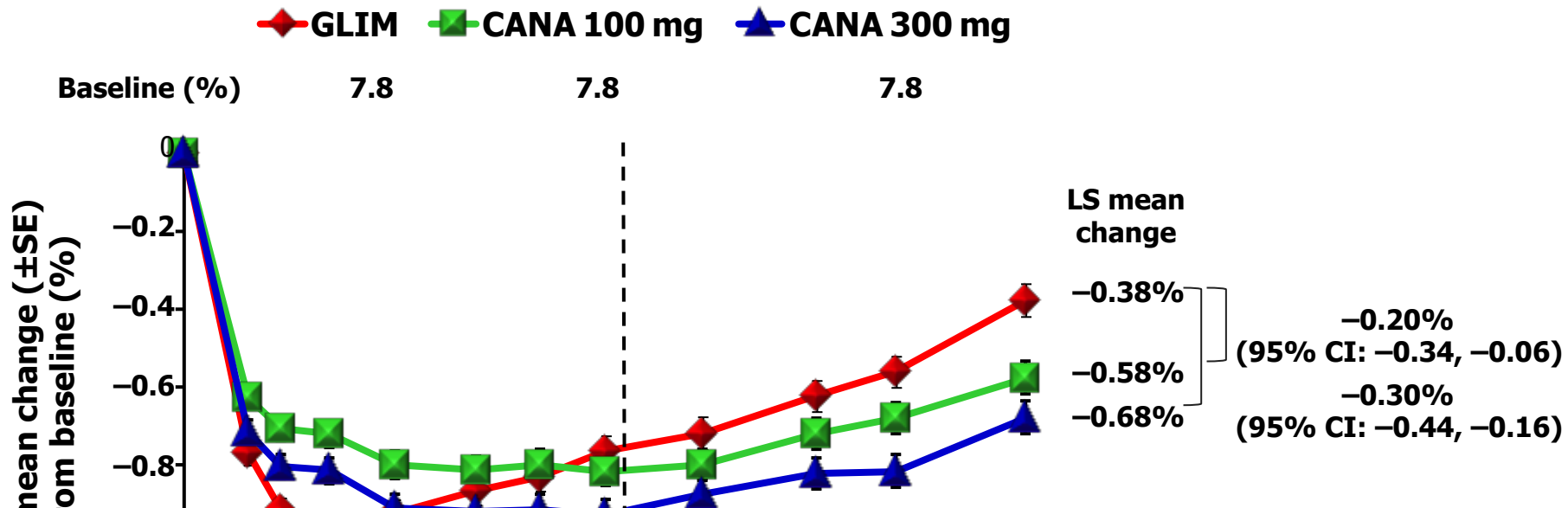
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGTL2 o sulfonilurea?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a [**siditalia@siditalia.it**](mailto:siditalia@siditalia.it)

Efficacy of Canagliflozin vs. Glimepiride over time: Change in HbA_{1c} analyzed using mixed model repeated measures

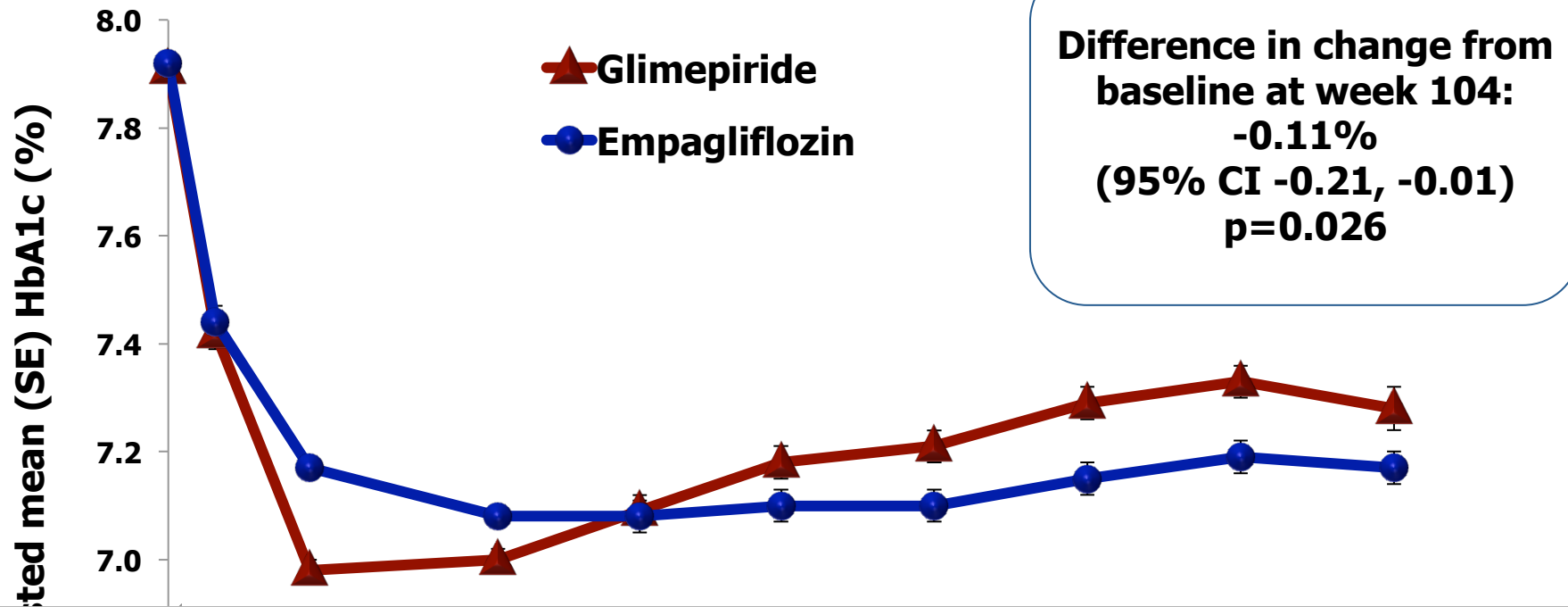
The coefficient of durability (rate of A_{1c} rise from Week 26 to Week 104) was lower with CANA 100 and 300 mg than GLIM (0.16%, 0.16%, and 0.37%, respectively)



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

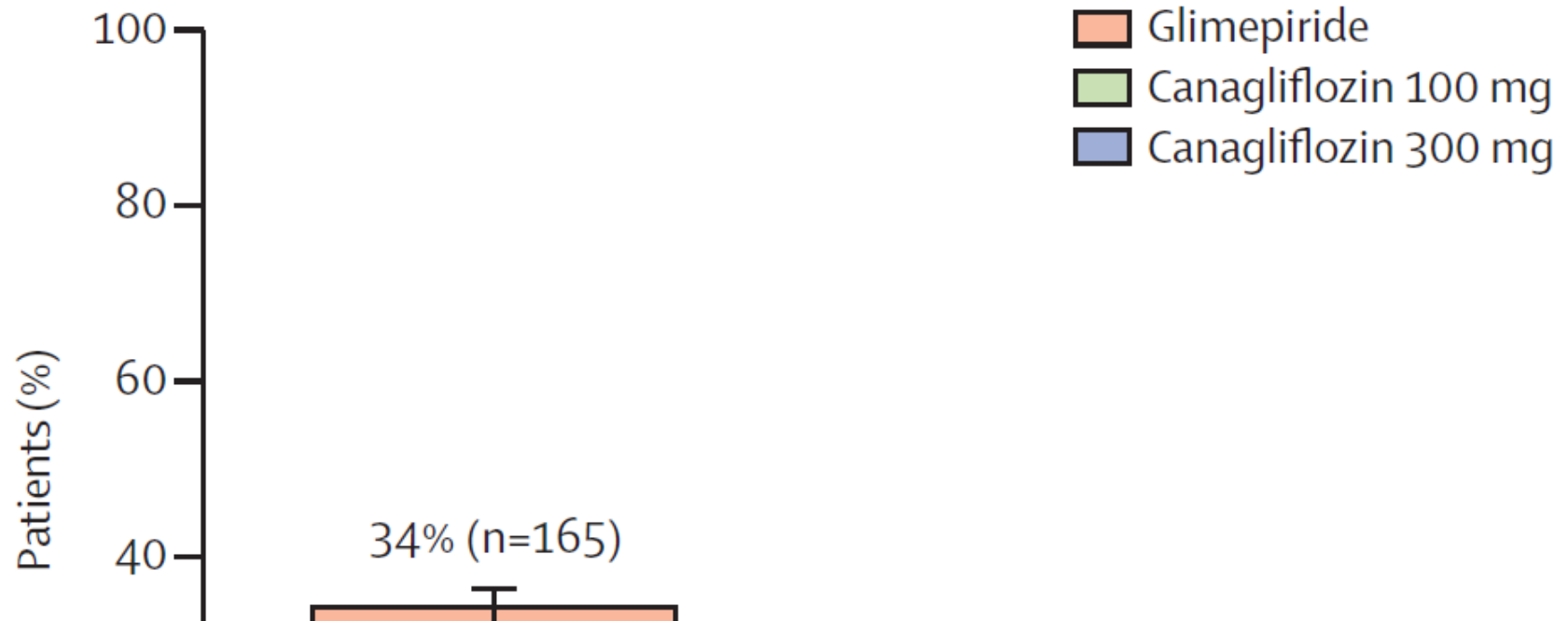
*N = 1,450 (Baseline); N = 1,377 (Week 8); N = 1,355 (Week 12); N = 1,327 (Week 18); N = 1,264 (Week 26); N = 1,241 (Week 36); N = 1,142 (Week 44); N = 1,079 (Week 52); N = 1,019 (Week 64); N = 889 (Week 78); N = 830 (Week 88); N = 786 (Week 104).

Efficacy of Empagliflozin vs. Glimepiride over 104 weeks : Change in HbA_{1c} analyzed using mixed model repeated measures



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Canagliflozin vs. glimepiride in T2DM patients inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): Proportion of patients with documented hypoglycemia episodes



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- **Consider effects on body weight**
- Consider effects on CV risk factors
- Tolerability and safety

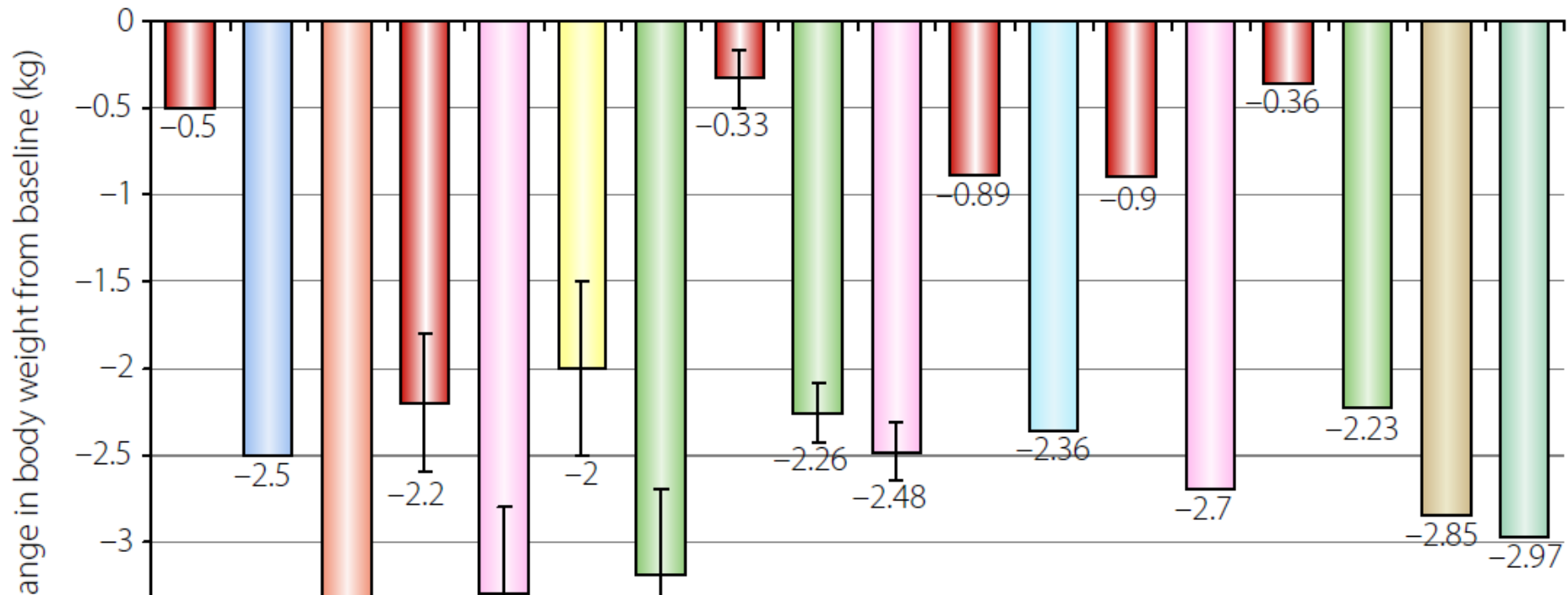
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- **Effetto sul peso corporeo**
- Effetti sui fattori di rischio CV
- Tollerabilità e sicurezza

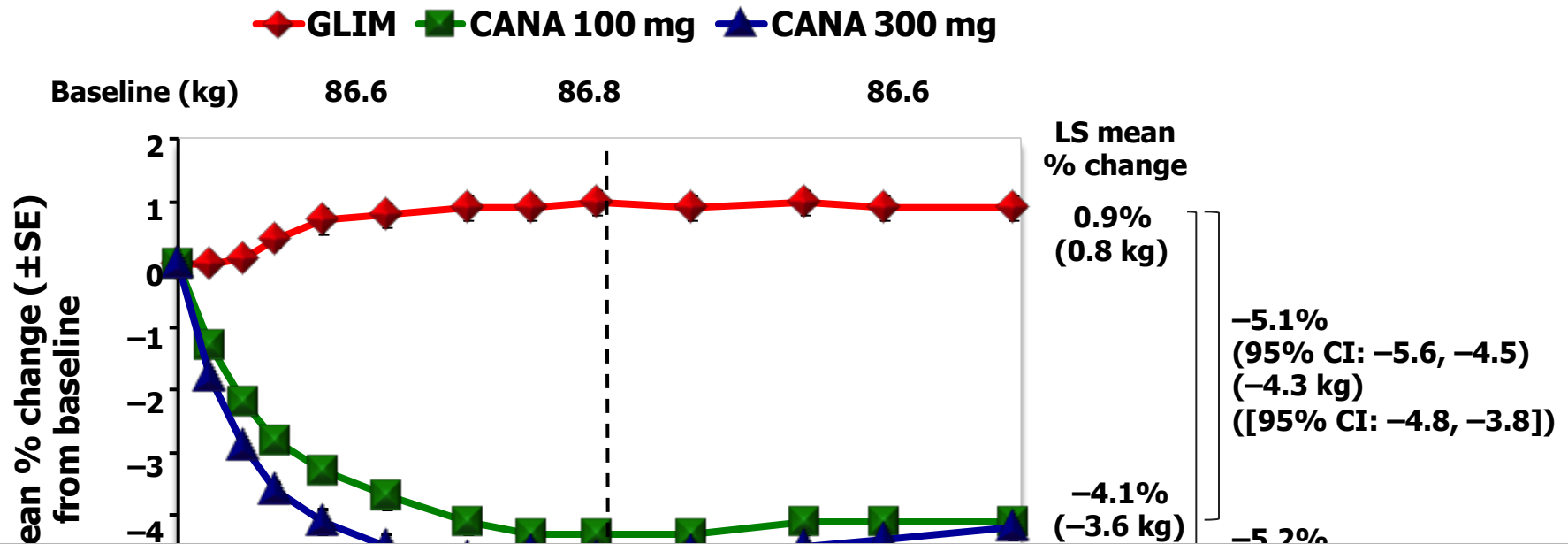
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and body weight



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

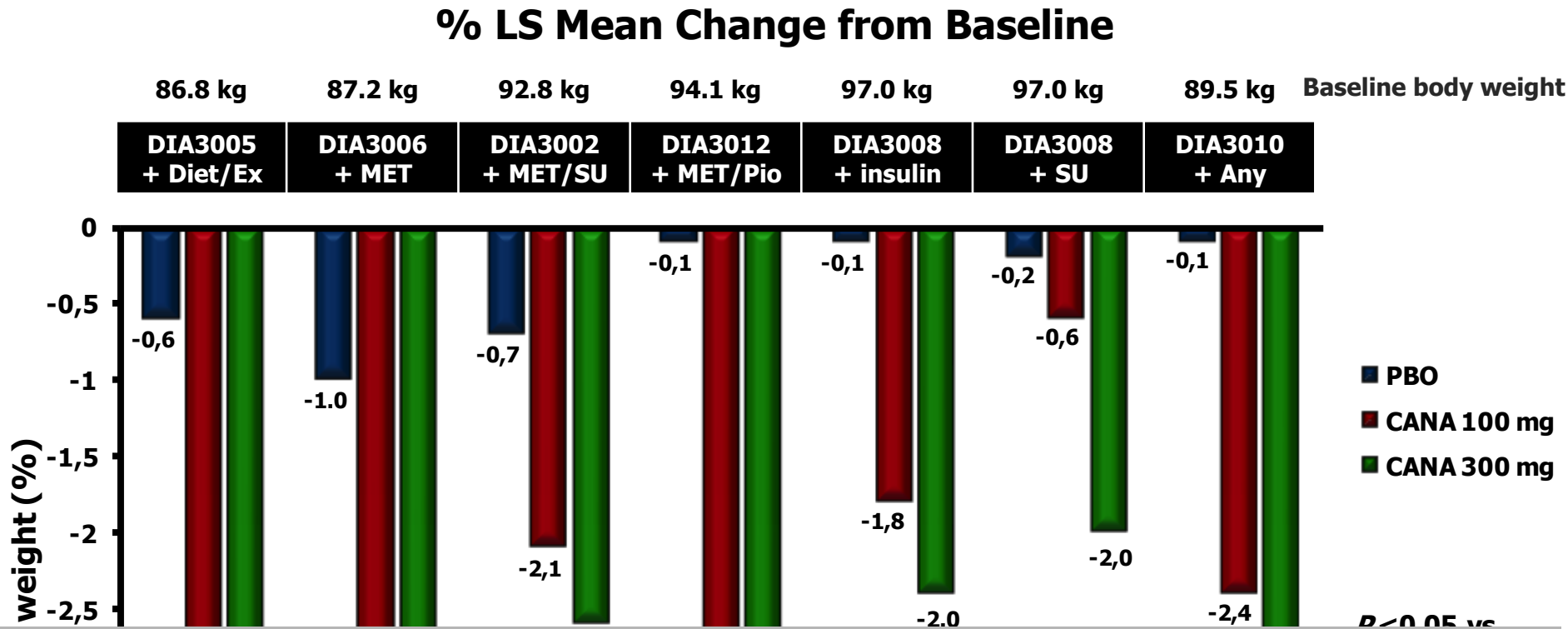
Percent Change in Body Weight (LOCF)*



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

*N = 1,450 (Baseline); N = 1,425 (Week 4); N = 1,436 (Week 8); N = 1,438 (Weeks 12, 18, 26, 36, 44, 52, 64, 78, 88, and 104).

Efficacy of Canagliflozin on Body Weight Reduction*

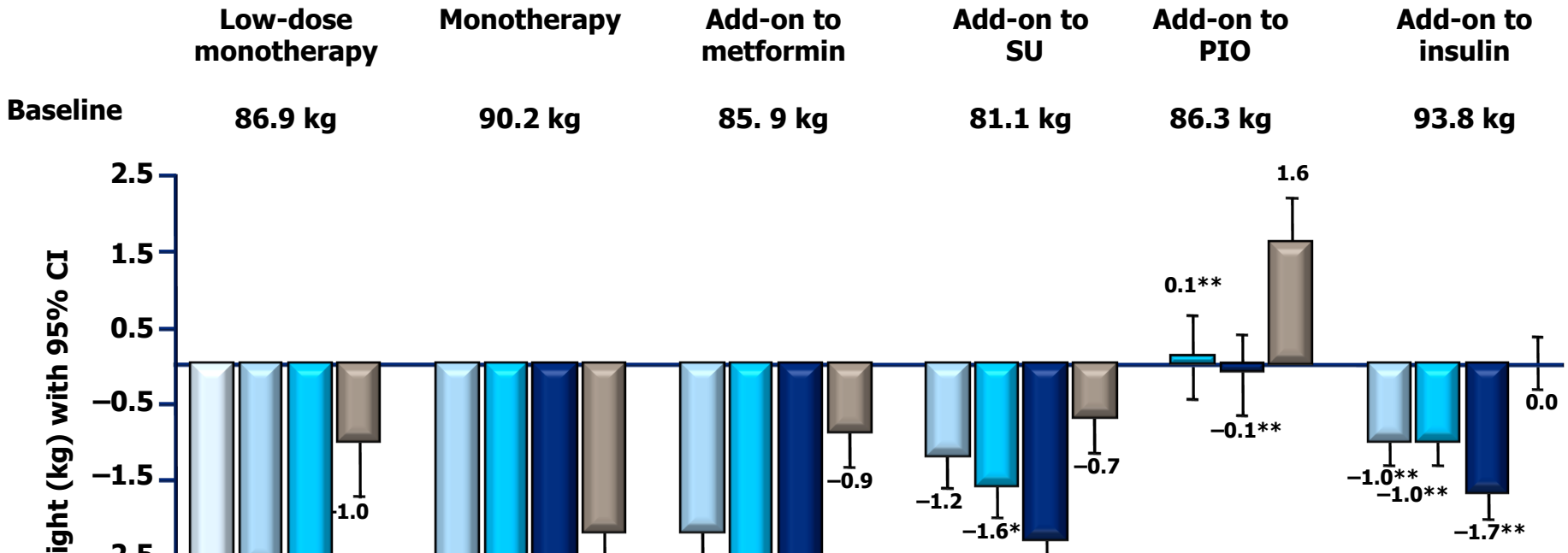


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

-4,5

*Only studies enrolling patients with normal/mild chronic renal insufficiency are shown.

Dapagliflozin: Weight loss after 24 weeks



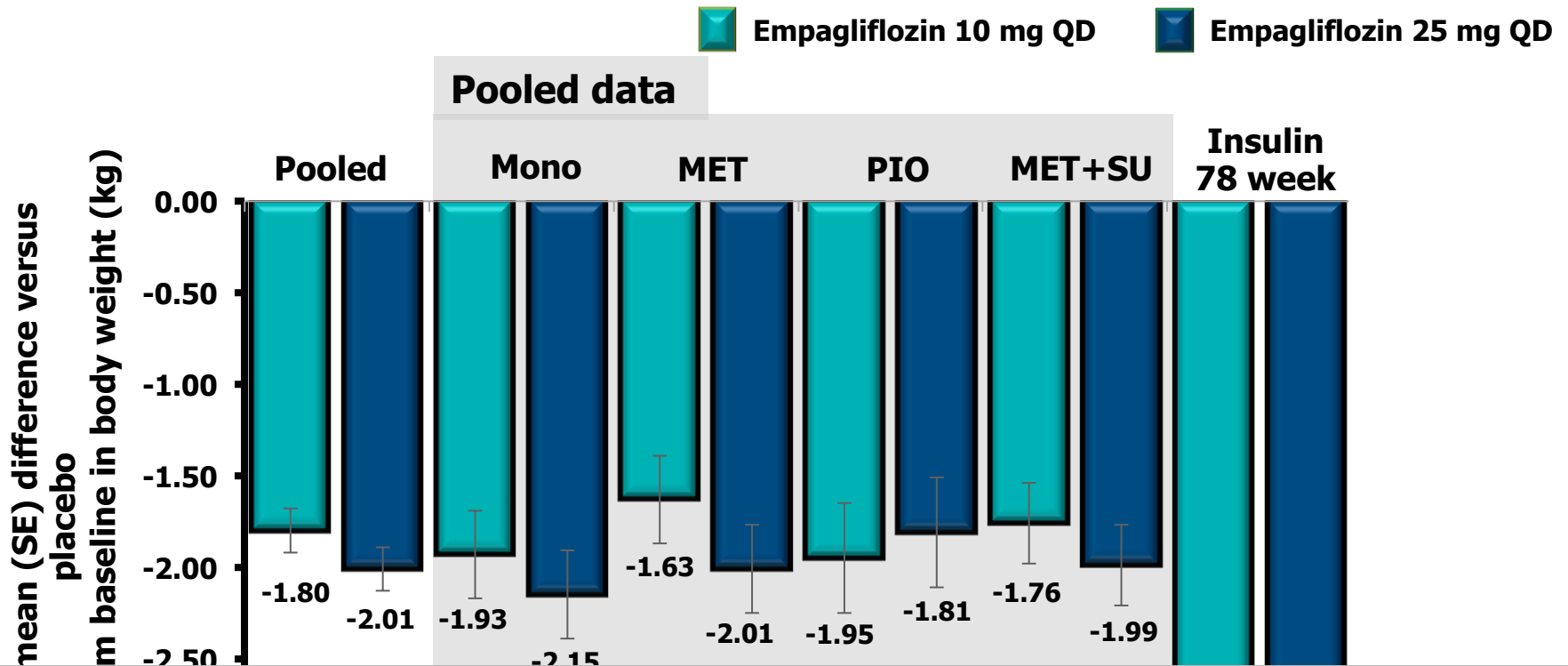
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Placebo-corrected mean weight reductions over 24 weeks ranged from 0.46 to 2.16 kg

- * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs placebo
CI, confidence interval; Dapa, dapagliflozin; PIO, pioglitazone; SU, sulphonylurea
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca briefing document

Phase III pooled efficacy and cardiovascular risk factor analysis

Placebo-corrected change* from baseline in in body weight



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

*All statistically significant unless otherwise marked.

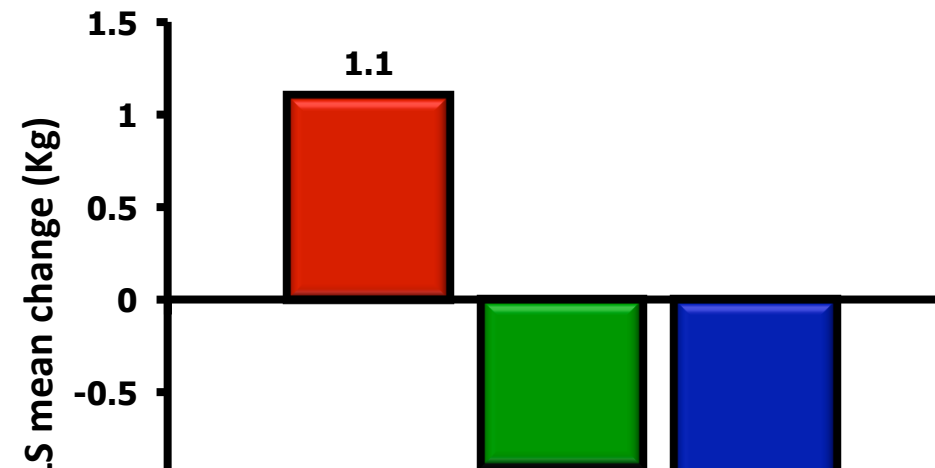
Häring H-U, et al. Diabetes Care 36:3396–3404, 2013; Hach T, et al., Rosenstock J, et al., Barnett A, et al. Diabetes. 2013;(Suppl 1) (P69-LB, P1102, P1104, respectively); Kovacs C, et al. Diabetes Obes Metab 147–158, 2014;

Häring H-U, et al. Diabetes Care 37:1650–1659, 2014

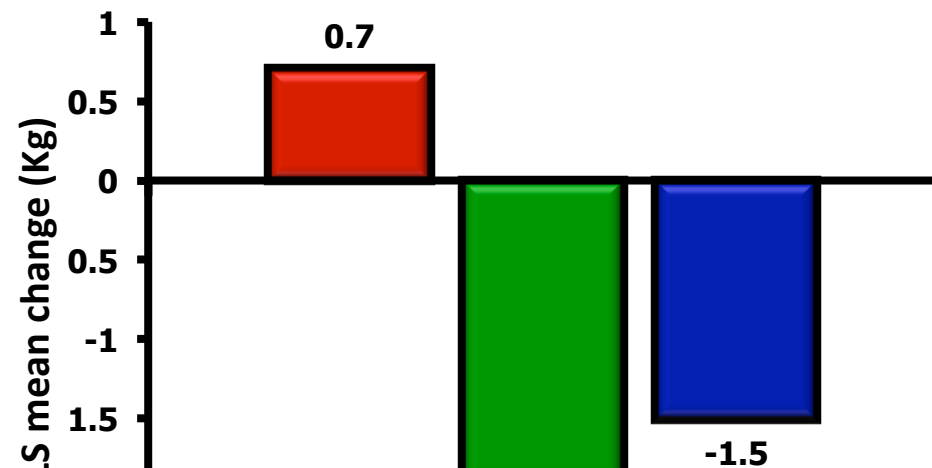
Changes in Body Composition: Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU)

DXA Analysis Subgroup
N=312

Total fat mass measurement



Total lean mass measurement



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

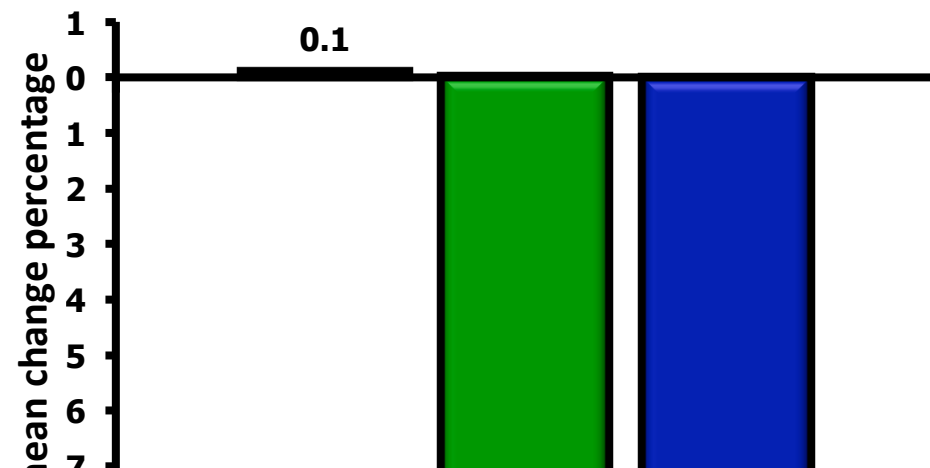
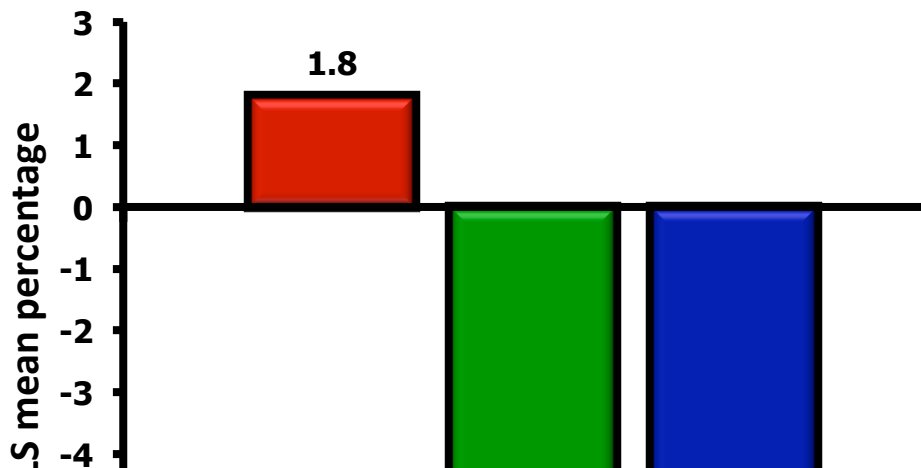
Canagliflozin 300 mg

Changes in Body Composition: Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU)

CT measurements
N=312

Subcutaneous adipose tissue

Visceral adipose tissue.



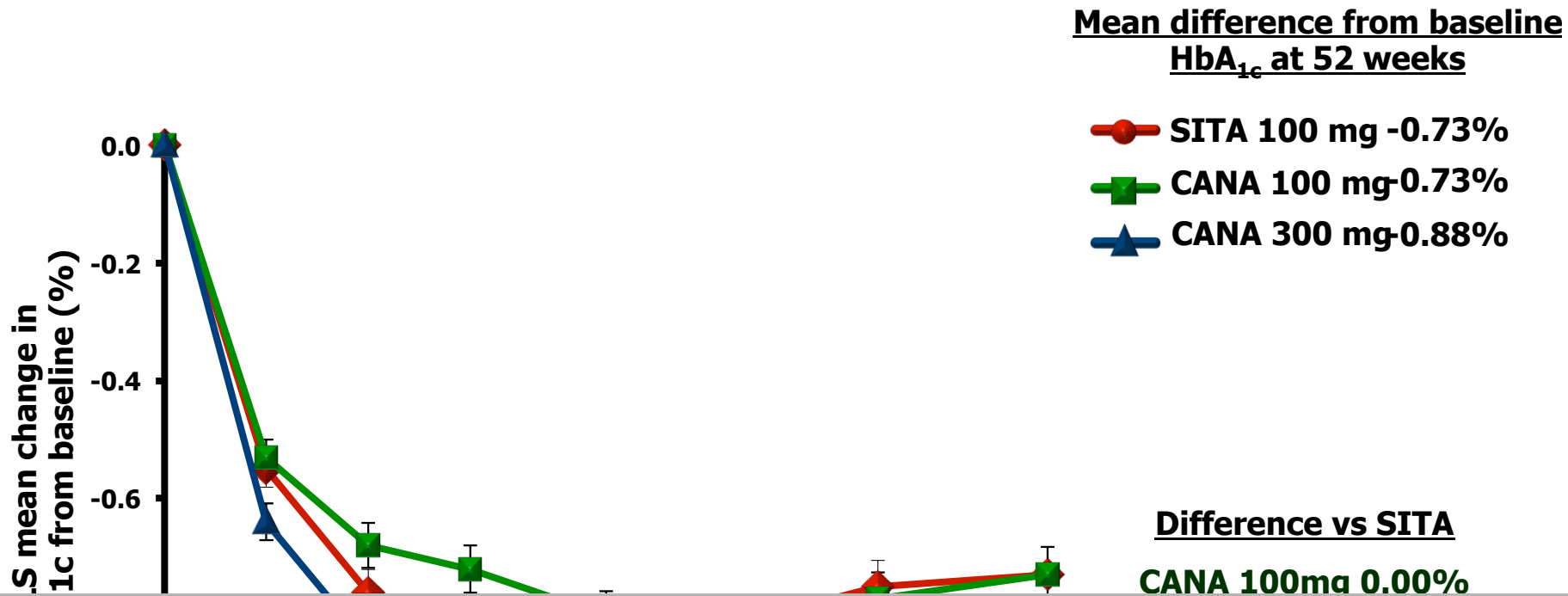
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

 **Canagliflozin 300 mh**

SGTL2 o DPP-4 inibitori?

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a [**siditalia@siditalia.it**](mailto:siditalia@siditalia.it)

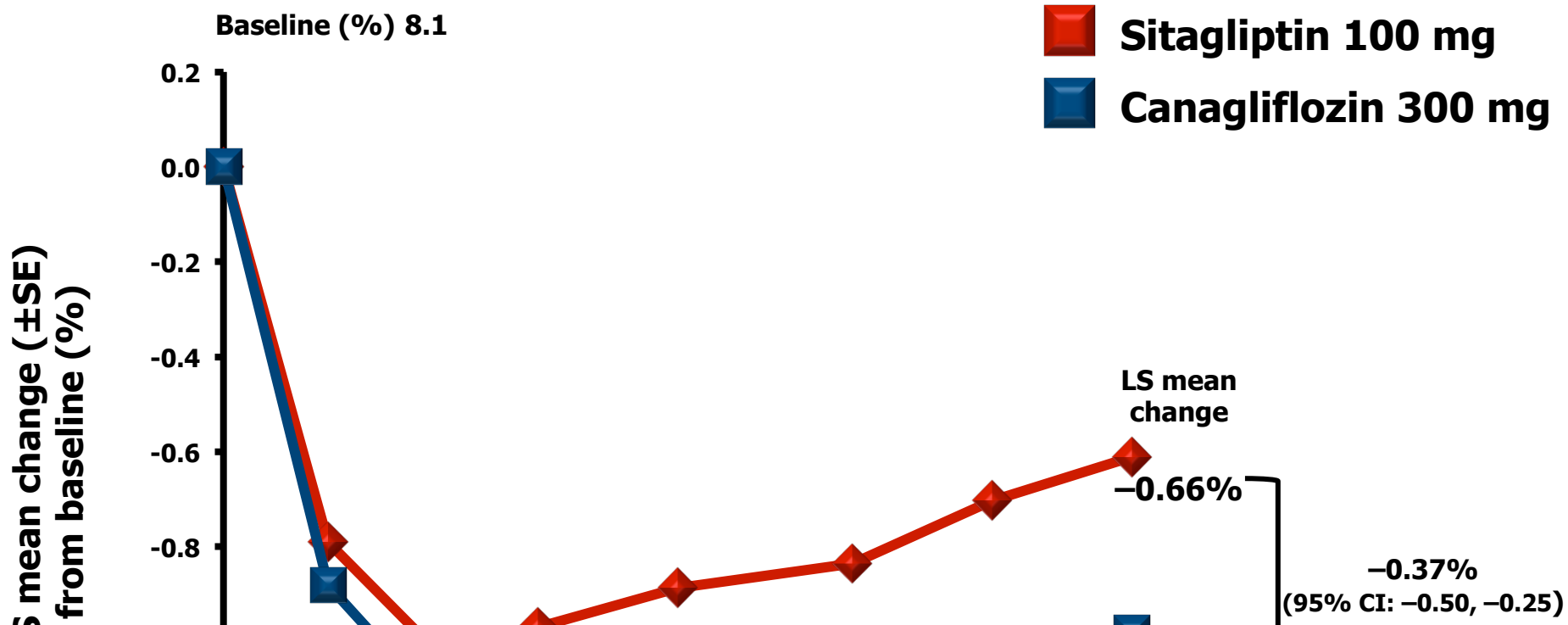
Canagliflozin: HbA_{1c} reduction vs sitagliptin as add-on to metformin at 52 weeks



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Vertical bars represent standard error.
CANA, canagliflozin; CI, confidence interval; LS, least squares;
SITA, sitagliptin.

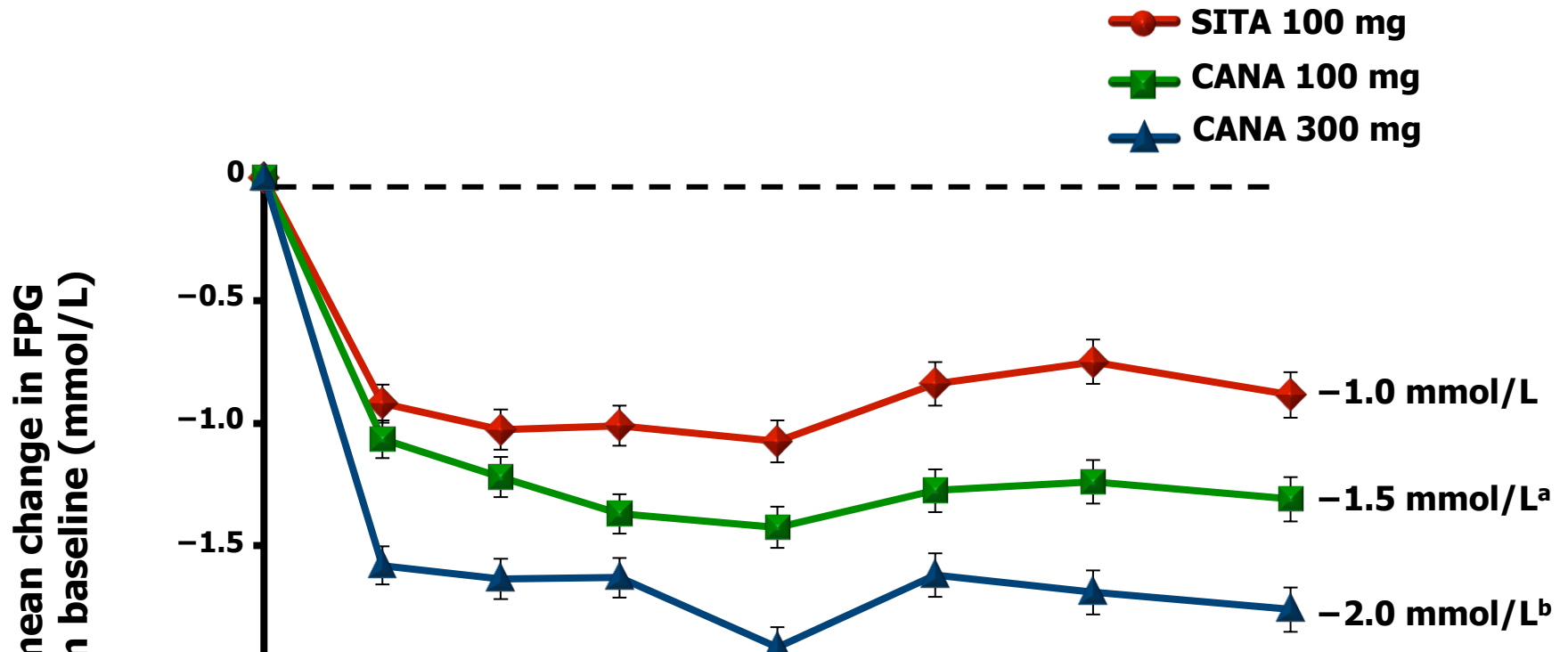
Efficacy of Canagliflozin vs. sitagliptin in T2DM patients inadequately controlled with metformin plus Sulfonylurea: Change in HbA1c



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LOCF, last observation carried forward ; SITA, sitagliptin; CANA, canagliflozin; LS, least squares; SE, standard error; CI, confidence interval.

Canagliflozin: FPG reduction vs sitagliptin as add-on to metformin at 52 weeks



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Vertical bars represent standard error.

^aDifference in LS mean change vs SITA: -0.5 mmol/L; $p < 0.001$.

^bDifference in LS mean change vs SITA: -1.0 mmol/L; $p < 0.001$.

CANA, canagliflozin; CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; LS, least squares; SITA, sitagliptin.

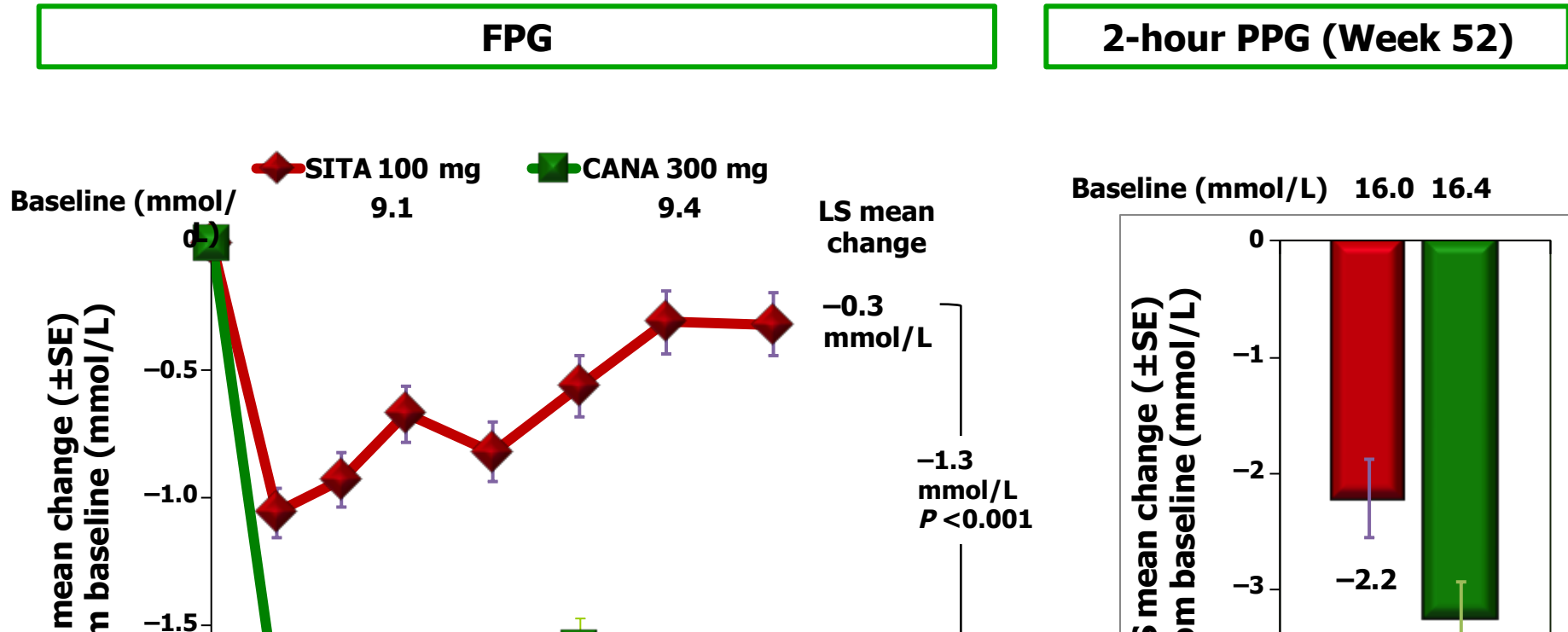
Esistono differenze tra SGTL2 inibitori e DDP-4 inibitori in termini di riduzione della glicemia postprandiale?

- 1. No inibitori di SGTL2 e inibitori di DPP-4 hanno la stessa efficacia su PPG .**
- 2. Gli inibitori di DPP-4 sono più efficaci degli inibitori di SGTL2 su PPG.**
- 3. Gli inibitori di SGTL2 sono più efficaci degli inibitori di DPP-4 su**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Efficacy of Canagliflozin vs. sitagliptin in T2DM patients inadequately controlled with metformin Plus Sulfonylurea: Change in FPG and PPG

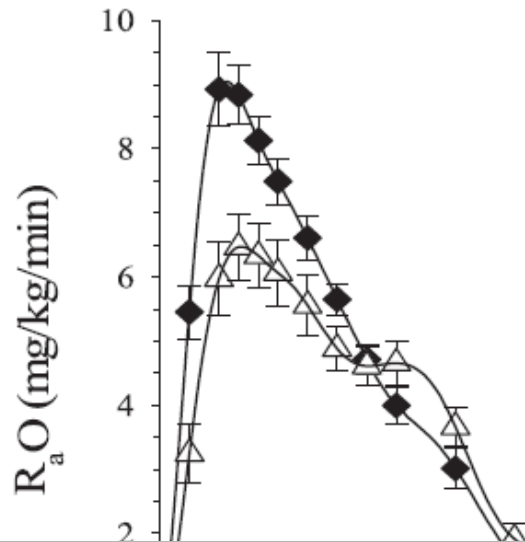


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

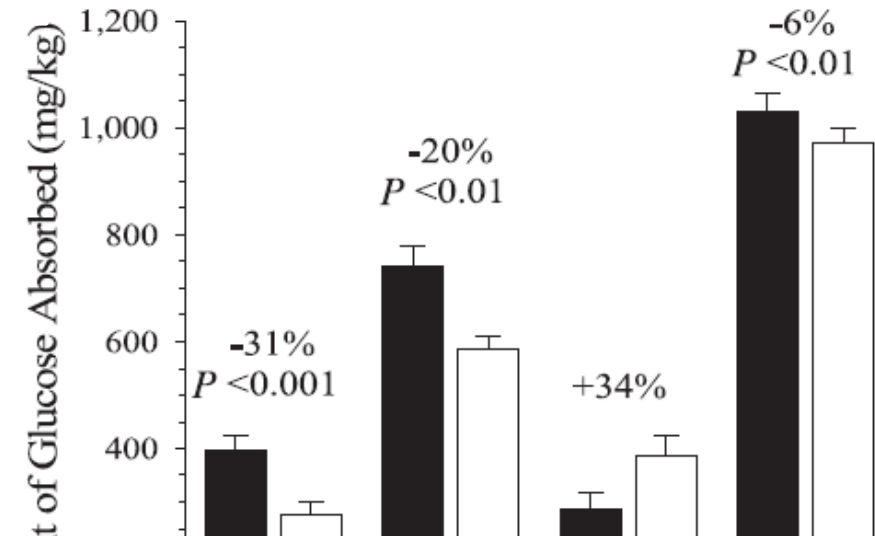
LOCF, last observation carried forward; FPG, fasting plasma glucose; PPG, postprandial glucose; SITA, sitagliptin; CANA, canagliflozin; LS, least squares; SE, standard error.

Canagliflozin lowers PPG by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion

Rate of oral glucose appearance



Glucose absorption as a function of time after the standard meal



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

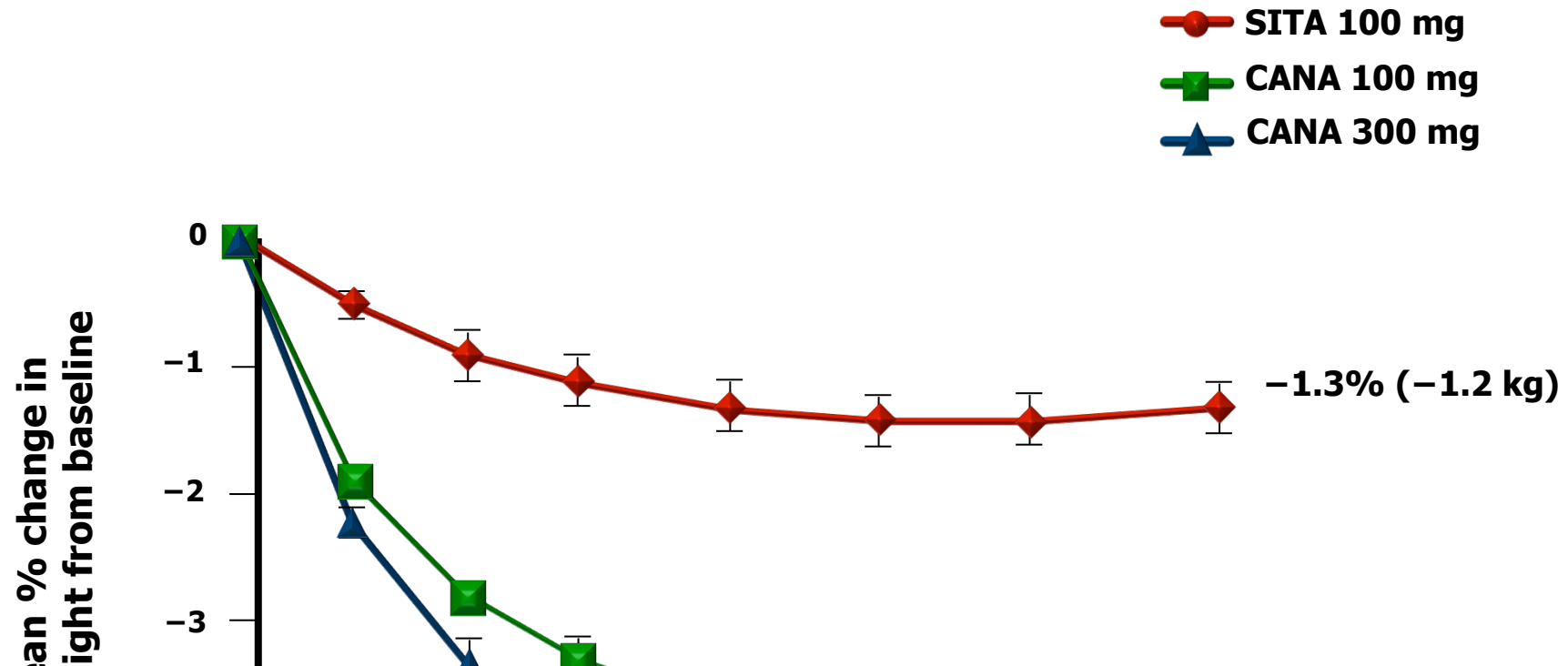
—◆— Placebo ($n = 19$)
—△— CANA 300 mg ($n = 19$)

Esistono differenze tra DPP-4 inibitori e SGLT2 inibitori in termini di riduzione del peso corporeo?

- 1. Nessuno dei due farmaci ha effetti sul peso.**
- 2. Gli inibitori di DPP-4 sono più efficaci degli SGLT2 inibitori per indurre una riduzione di peso.**
- 3. Gli SGLT2 inibitori sono più efficaci degli inibitori di DPP-4 per indurre una riduzione di peso.**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Canagliflozin: body weight reduction vs sitagliptin as add-on to metformin at 52 weeks



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Time point (weeks)

Vertical bars represent standard error.

^aDifference in LS mean change vs SITA: -2.4%; $p < 0.001$.

^bDifference in LS mean change vs SITA: -2.9%; $p < 0.001$.

CANA, canagliflozin; LS, least squares; SITA, sitagliptin.

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- Consider effects on body weight
- **Consider effects on CV risk factors**
- Tolerability and safety

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

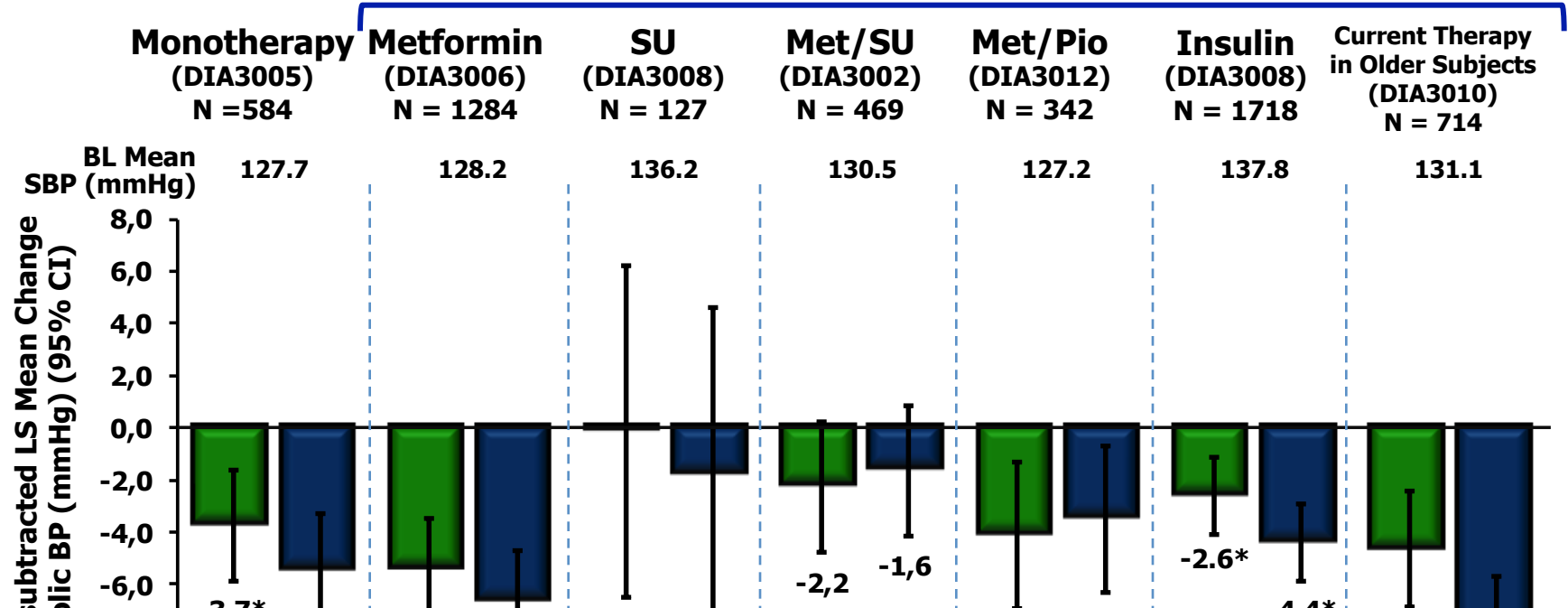
Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- **Effetti sui fattori di rischio CV**
- Tollerabilità e sicurezza

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of Canagliflozin on Systolic Blood Pressure: Change from Baseline-Placebo-controlled Phase 3 Studies

Add-on combinations with

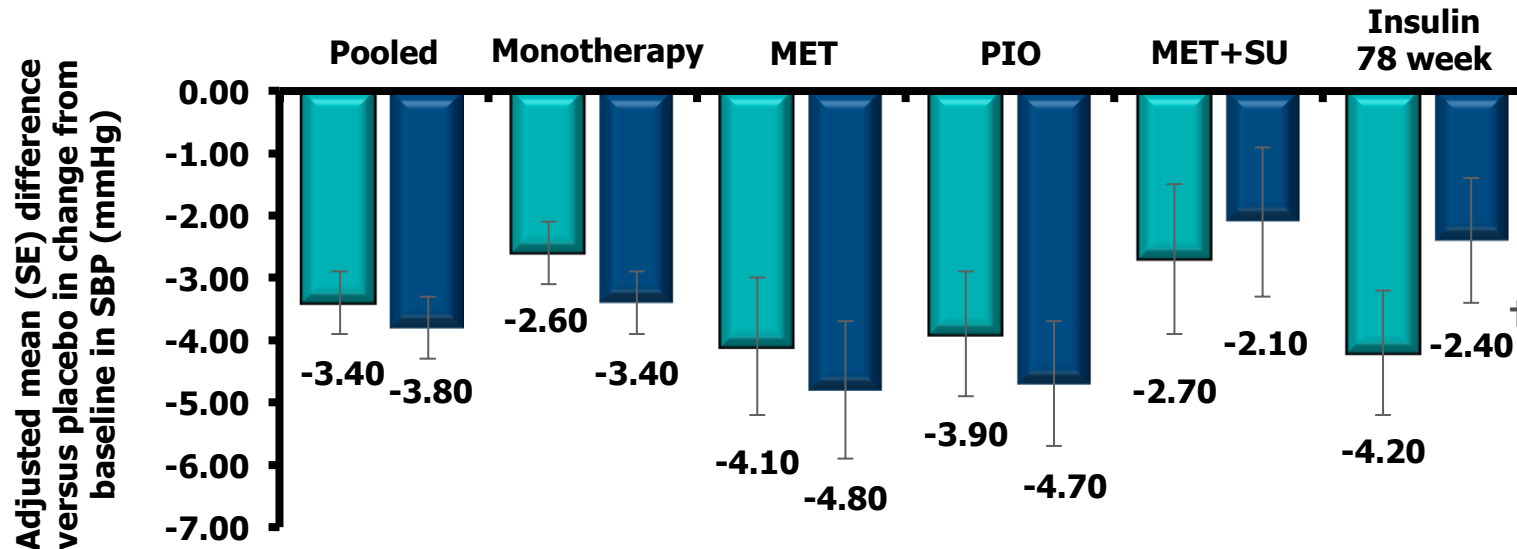


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

* $p < 0.001$; ** $p < 0.05$
Based on ANCOVA models, data prior to rescue (LOCF)

Empagliflozin reduced SBP across different background therapy compared with placebo*

Phase III pooled efficacy analysis



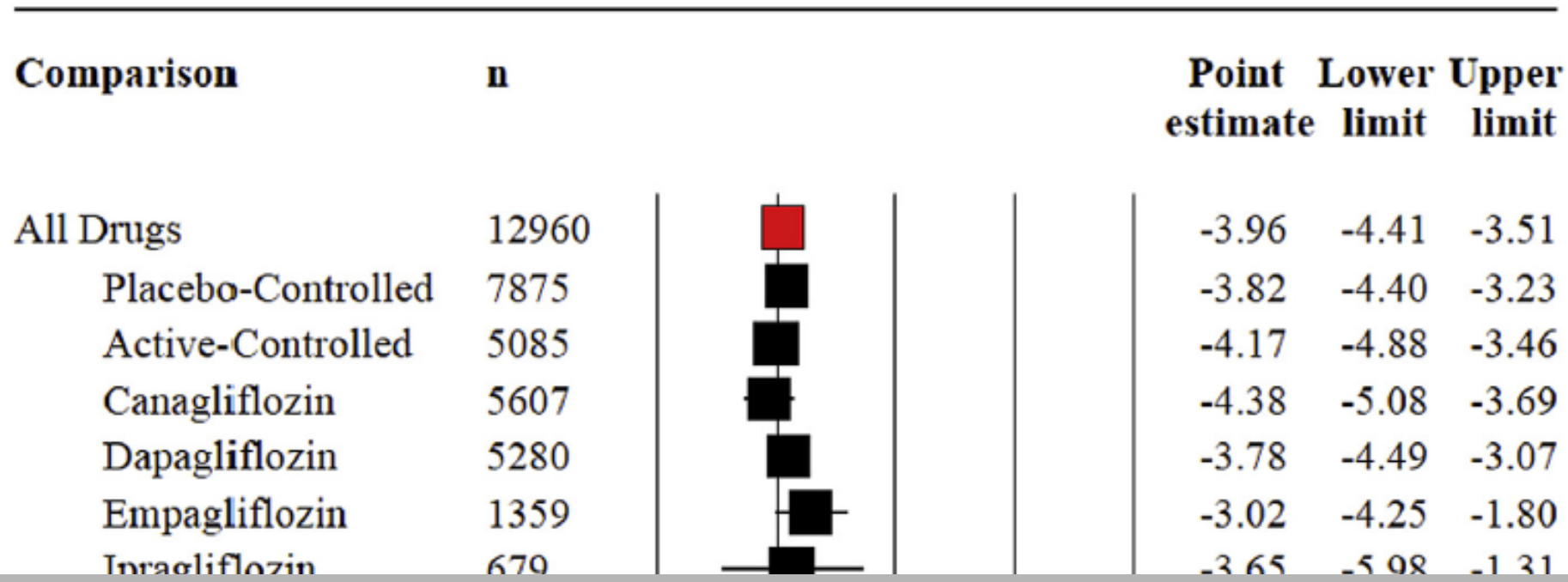
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BL, baseline; MET, metformin; PIO, pioglitazone; QD, once daily; RI, renal impairment; SBP, systolic blood pressure; SE, standard error; SU, sulphonylurea.

*All statistically significant except when marked as [†].

1. Hach T et al. *Diabetes* 2013; 62:(Suppl 1A): A21 (P69-LB); 2. Roden M et al. *Lancet Diabetes Endocrin* 2013; 1(3): 208-219; 3. Häring H-U, et al. *Diabetes* 2013 (Suppl 1) (1092-P); 4. Kovacs C et al. *Diab Obes Met* 2014; 16(2): 147-158; 5. Häring H-U et al. *Diab Care* 2013; 36(11): 3396-404; 6. Rosenstock J, et al. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl 1):S372 (P931)

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on systolic blood pressure: Meta-analysis



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on diastolic blood pressure: Meta-analysis

Comparison	n		Point estimate	Lower limit	Upper limit
All Drugs	12960		-1.59	-2.18	-1.01
Placebo-Controlled	7875		-1.45	-1.81	-1.08
Active-Controlled	5085		-1.87	-2.33	-1.40
Canagliflozin	5607		-2.02	-2.48	-1.56
Dapagliflozin	5280		-1.41	-1.86	-0.96
Empagliflozin	1359		-1.01	-1.72	-0.31
Inragliflozin	679		-1.78	-3.52	-0.04

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

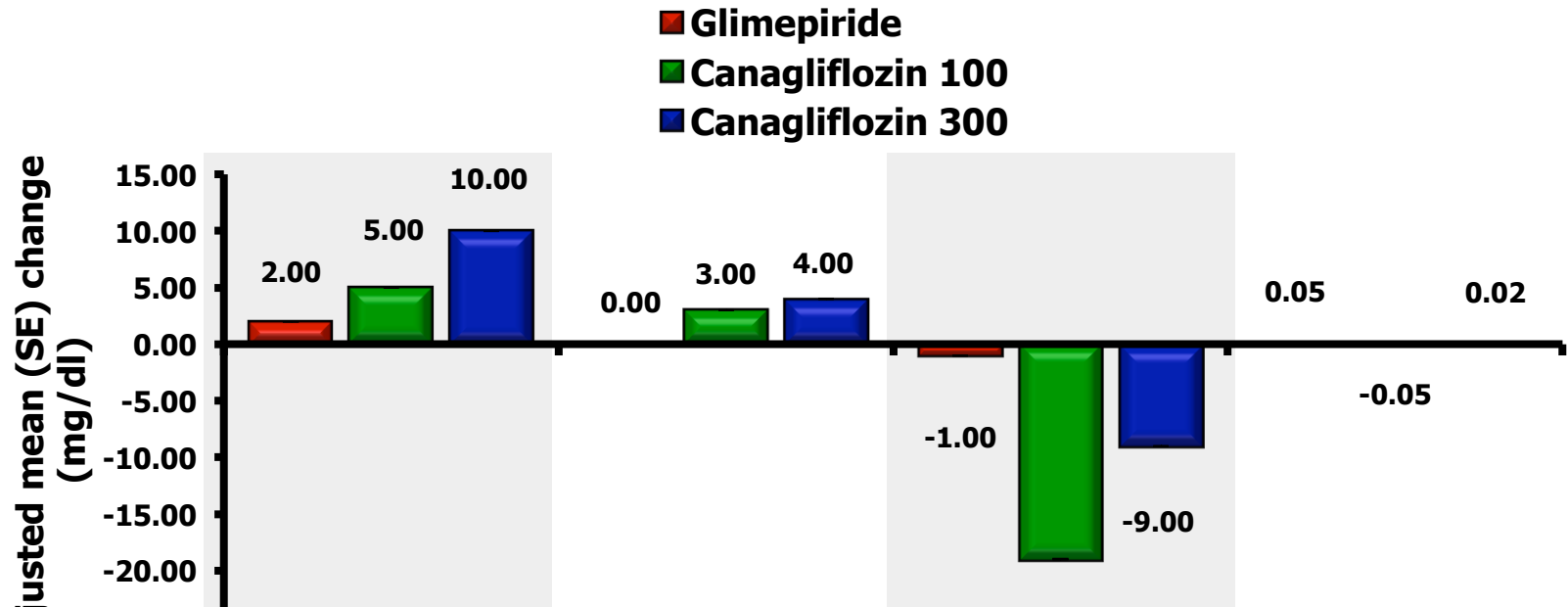
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	Comparison†	Studies Contributing Data, <i>n</i>	Participants Analyzed, <i>n</i>		Participants With Outcome, <i>n</i>		Effect Estimate‡ (95% CI)
			SGLT2 Inhibitor	Comparator	SGLT2 Inhibitor	Comparator	
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	SGLT2 inhibitor vs. placebo	21	3666	3548	NA	NA	−3.77 (−4.65 to −2.90)
	Dapagliflozin vs. placebo	14	2273	2180	NA	NA	−3.20 (−4.20 to −2.21)
	Canagliflozin vs. placebo	6	1327	1303	NA	NA	−4.79 (−6.39 to −3.18)
	SGLT2 inhibitor vs. active agent	6	1240	1247	NA	NA	−4.45 (−5.73 to −3.18)
	Dapagliflozin vs. active agent	4	799	804	NA	NA	−3.95 (−5.57 to −2.33)
Mean change in diastolic blood pressure (mm Hg) from baseline	SGLT2 inhibitor vs. placebo	16	1762	1652	NA	NA	−1.75 (−2.27 to −1.23)
	Dapagliflozin vs. placebo	12	1348	1242	NA	NA	−1.74 (−2.35 to −1.13)
	Canagliflozin vs. placebo	3	348	345	NA	NA	−1.84 (−2.96 to −0.72)
	SGLT2 inhibitor vs. active agent	6	1240	1247	NA	NA	−2.01 (−2.62 to −1.39)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

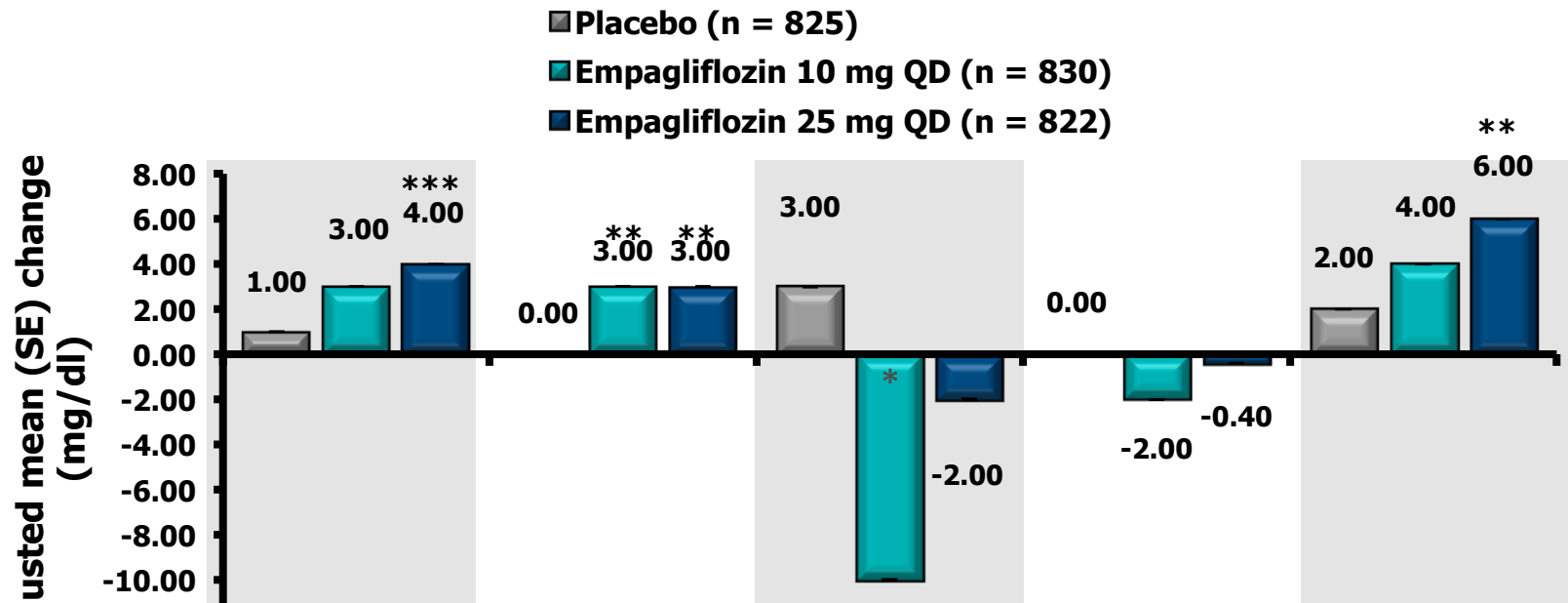
Change in lipid levels: Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU)



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Change in lipids from baseline at Week 24

Phase III pooled efficacy analysis



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

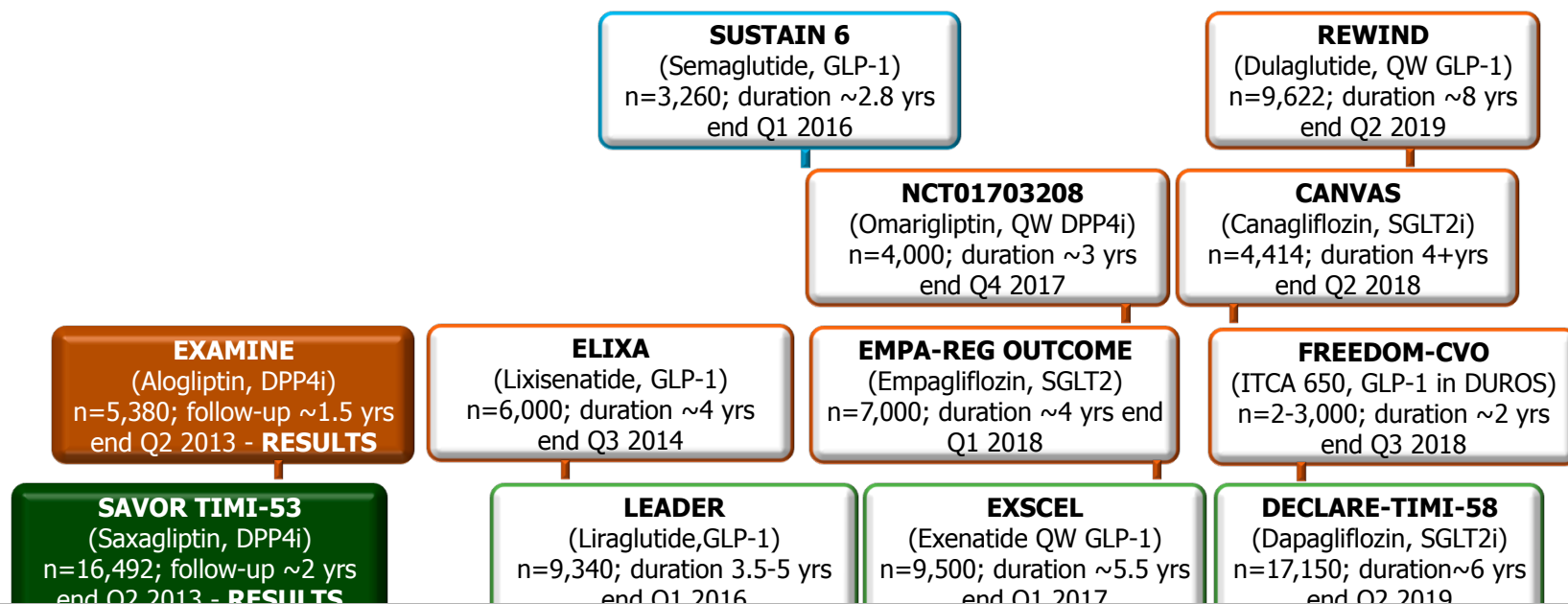
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	Comparison†	Studies Contributing Data, <i>n</i>	Participants Analyzed, <i>n</i>		Participants With Outcome, <i>n</i>		Effect Estimate‡ (95% CI)
			SGLT2 Inhibitor	Comparator	SGLT2 Inhibitor	Comparator	
Cardiovascular event	SGLT2 inhibitor vs. placebo or active agent	25	11 372	5808	182	101	0.89 (0.70 to 1.14)
	Dapagliflozin vs. placebo or active agent	14	4359	1941	48	30	0.73 (0.46 to 1.16)
	Canagliflozin vs. placebo or active agent	10	6769	3705	132	71	0.95 (0.71 to 1.26)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cardiovascular outcomes trials for GLP-1, DPP4i and SGLT2i products



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pre-approval

Pre + post
approval

Post-approval

Other

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- Consider effects on body weight
- Consider effects on CV risk factors
- **Tolerability and safety**
 - **Hypoglycemia**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- **Tollerabilità e sicurezza**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

- **Infezioni genito-urinarie**

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- **Tollerabilità e sicurezza**

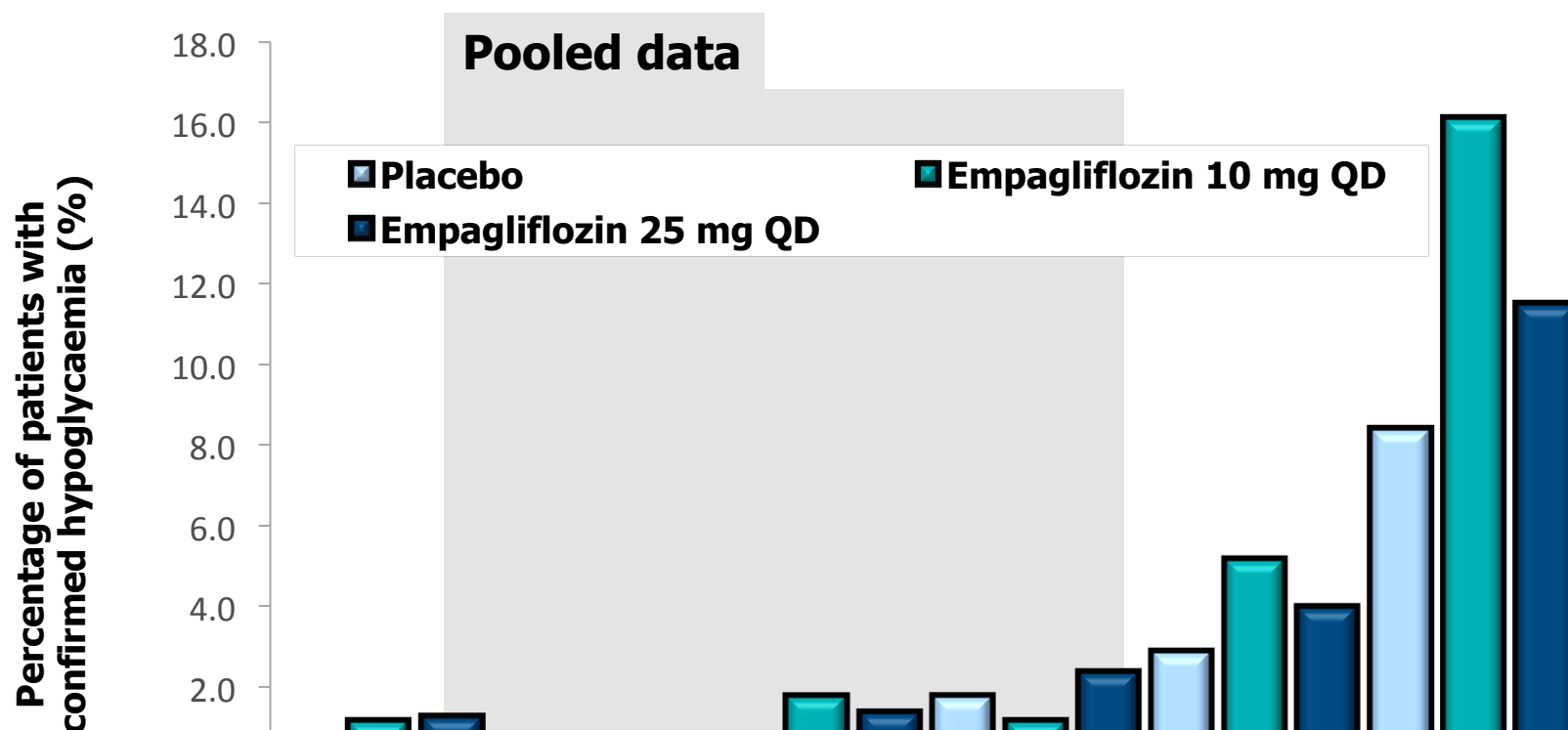
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

- Infezioni genito-urinarie

Phase III pooled safety and tolerability analysis

Low incidence of hypoglycaemia with empagliflozin if used without SU



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MET, metformin; PIO, pioglitazone; QD, once daily; SU, sulphonylurea.

- 1. Pooled data adapted from Hach T, et al. Abstract no 69-LB; 2. Individual studies adapted from abstracts 1085, 1092. Presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. June 21–25, 2013. Chicago, Illinois; Kovacs C, et al. Diabetes Obes Metab 147–158, 2014; Häring H-U, et al. Diabetes Care 37:1650–1659, 2014

Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	Comparison†	Studies Contributing Data, <i>n</i>	Participants Analyzed, <i>n</i>		Participants With Outcome, <i>n</i>		Effect Estimate‡ (95% CI)
			SGLT2 Inhibitor	Comparator	SGLT2 Inhibitor	Comparator	
Hypoglycemia	SGLT2 inhibitor vs. placebo	21	1920	1857	204	174	1.28 (0.99 to 1.65)
	Dapagliflozin vs. placebo	12	1315	1255	144	128	1.20 (0.88 to 1.64)
	Canagliflozin vs. placebo	4	360	356	55	42	1.53 (0.93 to 2.54)
	Ipragliflozin vs. placebo	3	147	148	5	2	2.02 (0.49 to 8.24)
	SGLT2 inhibitor vs. active agent§	7	1059	1058	169	169	1.01 (0.77 to 1.32)
	Dapagliflozin vs. active agent§	3	469	465	5	11	0.49 (0.18 to 1.39)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- Consider effects on body weight
- Consider effects on CV risk factors
- **Tolerability and safety**
 - Hypoglycemia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- **Tollerabilità e sicurezza**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

- Infezioni genito-urinarie

Summary of overall safety and selected AEs over 104 weeks*

Subjects, n (%)			
	GLIM (n = 482)	CANA 100 mg (n = 483)	CANA 300 mg (n = 485)
Any AE	378 (78.4)	354 (73.3)	378 (77.9)
AEs leading to discontinuation	35 (7.3)	30 (6.2)	46 (9.5)
AEs related to study drug[†]	134 (27.8)	138 (28.6)	159 (32.8)
Serious AEs	69 (14.3)	47 (9.7)	47 (9.7)
Deaths	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)
Osmotic diuresis-related AEs[#]	10 (2.1)	28 (5.8)	32 (6.6)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

[#]Including dry mouth, micturition urgency, nocturia, pollakiuria, polydipsia, polyuria, thirst, and urine output increased.

^{**}Including BP decreased, dehydration, dizziness postural, hypotension, orthostatic hypotension, presyncope, and syncope.

Volume depletion[†] events occurred at a similar rate between placebo and the empagliflozin groups

Pooled* safety and tolerability analysis

N, (%)	Placebo (n=3522)	Empagliflozin	
		10 mg QD (n=3630)	25 mg QD (n=4602)
Events consistent with volume depletion	49 (1.4)	52 (1.4)	67 (1.5)
Hypotension	28 (0.8)	22 (0.6)	25 (0.5)
Orthostatic hypotension	6 (0.2)	8 (0.2)	11 (0.2)
Blood pressure decrease	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Hypovolemia	2 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Dehydration	4 (0.1)	9 (0.2)	8 (0.2)
Syncope	11 (0.3)	16 (0.4)	22 (0.5)
Events consistent with volume	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

[†]Investigator-defined based on 8 prospectively defined preferred terms: blood pressure (BP) decreased, BP- ambulatory decreased, BP systolic decreased, dehydration, hypotension, orthostatic hypotension, hypovolemia and syncope.

Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	Comparison†	Studies Contributing Data, <i>n</i>	Participants Analyzed, <i>n</i>		Participants With Outcome, <i>n</i>		Effect Estimate‡ (95% CI)
			SGLT2 Inhibitor	Comparator	SGLT2 Inhibitor	Comparator	
Hypotension	SGLT2 inhibitor vs. placebo	12	1535	1468	14	7	1.57 (0.74 to 3.35)
	Dapagliflozin vs. placebo	9	1239	1177	10	6	1.38 (0.59 to 3.24)
	Canagliflozin vs. placebo	3	296	291	4	1	2.49 (0.47 to 13.27)
	SGLT2 inhibitor vs. active agent	5	1252	1251	18	6	2.68 (1.14 to 6.29)
	Dapagliflozin vs. active agent	4	875	873	12	5	2.14 (0.83 to 5.53)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- Consider effects on body weight
- Consider effects on CV risk factors
- **Tolerability and safety**
 - Hypoglycemia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Considerazioni nel trattamento del diabete tipo 2

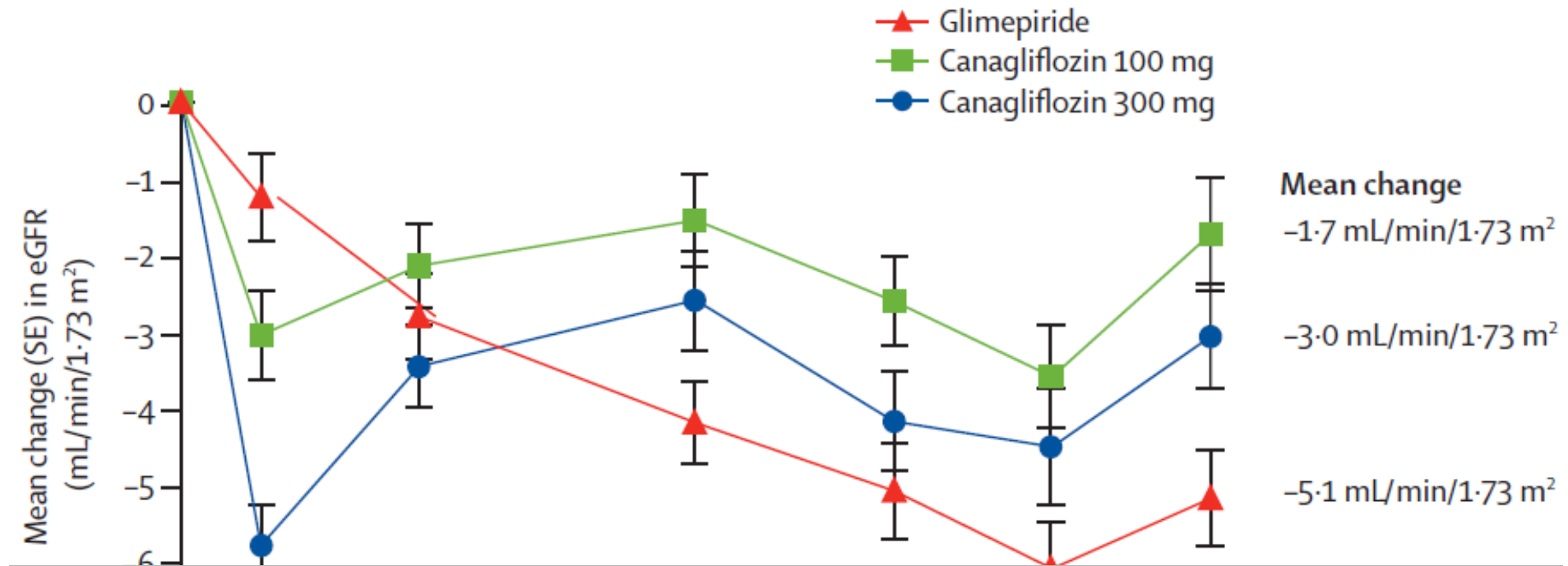
- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- **Tollerabilità e sicurezza**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

- Infezioni genito-urinarie

Efficacy of canagliflozin vs. glimepiride in T2DM patients inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): Change in eGFR



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Challenges in the management of type 2 diabetes

- Consider pathophysiological basis
- Consider efficacy
- Consider effects on body weight
- Consider effects on CV risk factors
- **Tolerability and safety**
 - Hypoglycemia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Sfide aperte nel trattamento del diabete tipo 2

- Trattamento su basi fisiopatologiche
- Efficacia (FPG, PPG, HbA_{1c})
- Effetto sul peso corporeo
- Effetti sui fattori di rischio CV
- **Tollerabilità e sicurezza**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

- **Infezioni genito-urinarie**

Canagliflozin 100 mg and 300 mg were generally well tolerated as add-on to metformin at 52 weeks

	Subjects, n (%)			
	Placebo (n = 183)	SITA 100 mg (n = 366)	CANA 100 mg (n = 368)	CANA 300 mg (n = 367)
Any AE	122 (66.7)	236 (64.5)	266 (72.3)	230 (62.7)
AEs leading to discontinuation	8 (4.4)	16 (4.4)	19 (5.2)	12 (3.3)
AEs related to study drug	23 (12.6)	72 (19.7)	97 (26.4)	73 (19.9)
Serious AEs	7 (3.8)	18 (4.9)	15 (4.1)	12 (3.3)
Deaths	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
UTI	12 (6.6)	23 (6.3)	29 (7.9)	18 (4.9)
Genital mycotic infection				
Male	1 (1.1)	2 (1.2)	9 (5.2)	4 (2.4)
Female	1 (1.1)	5 (2.6)	22 (11.3)	20 (9.9)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Data presented as n (%).

AE, adverse event; CANA, canagliflozin; GLIM, glimepiride;
UTI, urinary tract infection; SITA, sitagliptin.

Summary of genital mycotic and urinary tract infections over 104 weeks*

	Subjects, n (%)		
	GLIM (n = 482)	CANA 100 mg (n = 483)	CANA 300 mg (n = 485)
Genital mycotic infection			
Male^{‡,§}	5 (1.9)	24 (9.5)	22 (9.1)
Female^{,¶}	6 (2.7)	32 (13.9)	38 (15.6)
UTI	33 (6.8)	51 (10.6)	42 (8.7)

UTI, urinary tract infection.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes

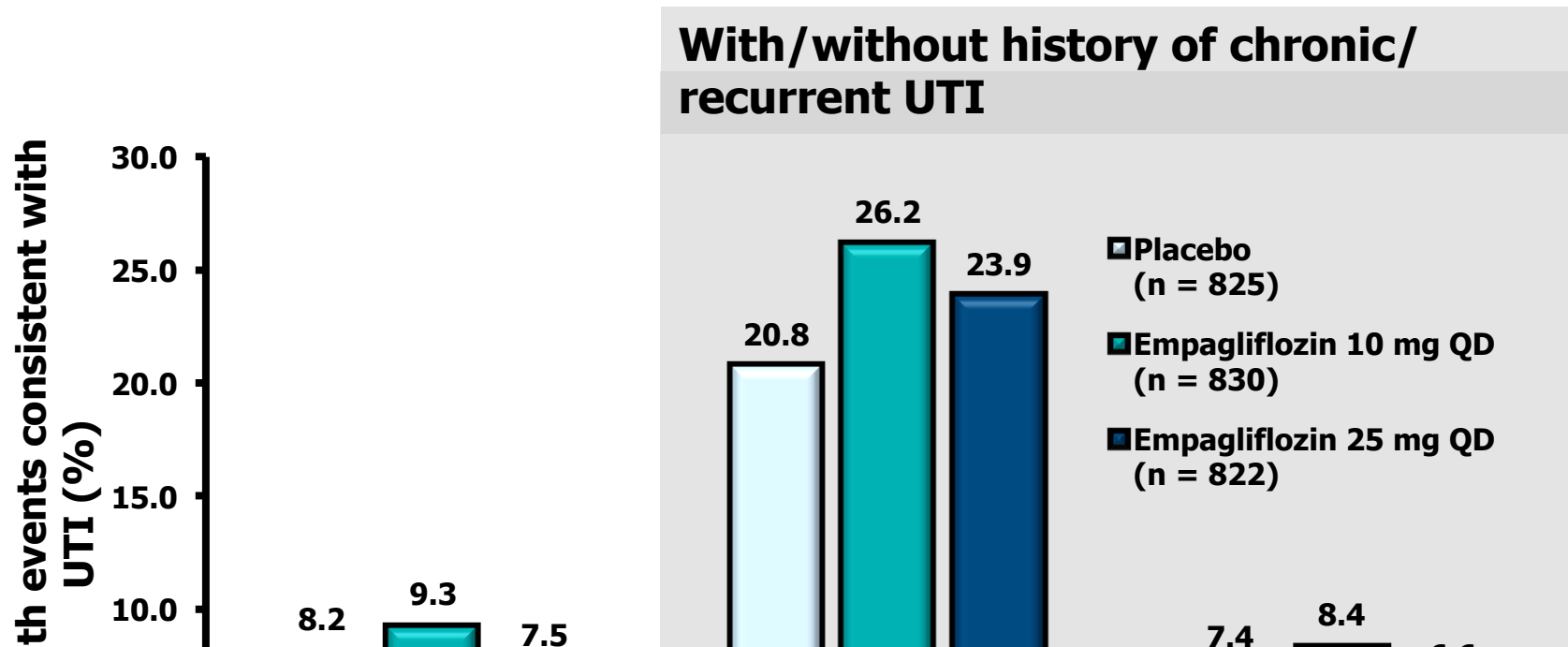
A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	Comparison†	Studies Contributing Data, <i>n</i>	Participants Analyzed, <i>n</i>		Participants With Outcome, <i>n</i>		Effect Estimate‡ (95% CI)
			SGLT2 Inhibitor	Comparator	SGLT2 Inhibitor	Comparator	
Urinary tract infection	SGLT2 inhibitor vs. placebo	21	2059	1944	139	103	1.34 (1.03 to 1.74)
	Dapagliflozin vs. placebo	12	1455	1393	108	75	1.43 (1.05 to 1.94)
	Canagliflozin vs. placebo	3	350	347	19	17	1.12 (0.57 to 2.19)
	Ipragliflozin vs. placebo	3	147	148	11	10	1.12 (0.47 to 2.68)
	SGLT2 inhibitor vs. active agent	8	1465	1465	116	84	1.42 (1.06 to 1.90)
	Dapagliflozin vs. active agent	4	875	873	89	55	1.69 (1.19 to 2.40)
Genital tract infection	SGLT2 inhibitor vs. placebo	20	2049	1981	137	37	3.50 (2.46 to 4.99)
	Dapagliflozin vs. placebo	13	1466	1401	108	30	3.48 (2.33 to 5.20)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Phase III pooled safety and tolerability analysis

Events consistent with UTI



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QD, once daily; UTI, urinary tract infection.

Phase III pooled safety and tolerability analysis

Events consistent with genital infection



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QD, once daily; UTI, urinary tract infection.

Phase III pooled safety and tolerability analysis

Events consistent with genital infection

	Placebo (n = 825)	Empagliflozin	
		10 mg QD (n = 830)	25 mg QD (n = 822)
Patients with events, n (%)	6 (0.7)	35 (4.2)	30 (3.6)
Male, n/N (%)	2/424 (0.5)	12/463 (2.6)	5/464 (1.1)
Female, n/N (%)	4/401 (1.0)	23/367 (6.3)	25/358 (7.0)
Patients without history of chronic or recurrent genital infections, n/N (%)	5/818 (0.6)	33/826 (4.0)	27/809 (3.3)
Patients with history of chronic or recurrent genital infections, n/N (%)	1/7 (14.3)	2/4 (50.0)	3/13 (23.1)
Number of episodes per patient, n (%)			
0	819 (99.3)	795 (95.8)	792 (96.4)
1	5 (0.6)	30 (3.6)	25 (3.0)
2	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.5)
≥ 3	0	2 (0.2)	1 (0.1)

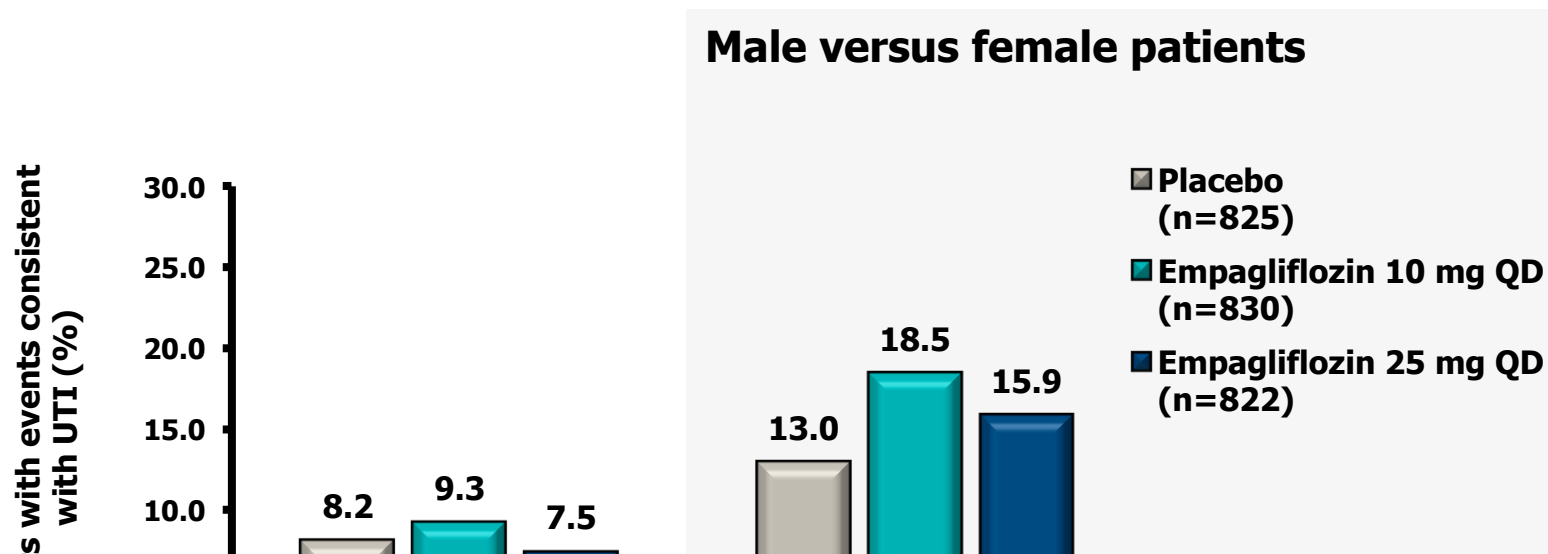
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QD, once daily; UTI, urinary tract infection.

Kim G, et al. *Diabetes*. 2013;(Suppl 1) (P74-LB).

Events consistent with UTI stratified by gender

Phase III pooled safety and tolerability analysis



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QD, once daily; UTI, urinary tract infection.

Events consistent with genital infection stratified by gender

Phase III pooled safety and tolerability analysis



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

QD, once daily; UTI, urinary tract infection.

Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2

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 G.I.	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B ¹	1A	elevato
A. R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	elevato
Sulfonilurea o Repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC ²	3C ³	1B	1B	1A	basso
Pioglitazone	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	medio

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

note:

¹ : solo per saxagliptin, possibile rischio per scompenso cardiaco

² : alcuni farmaci di questa classe non sono a metabolismo renale, ma non sono comunque indicati

³ : solo per glibenclamide, possibili rischi cardiaci

Caso Clinico - Marco

A Marco veniva proposta terapia con:

- **Metformina 850 mg x 3 +**
- **Canagliflozin**

Al primo controllo dopo 4 mesi

HbA_{1c} = 7,1 %

FPG = 98 mg/dl

PPG = 125 – 150 mg/dl

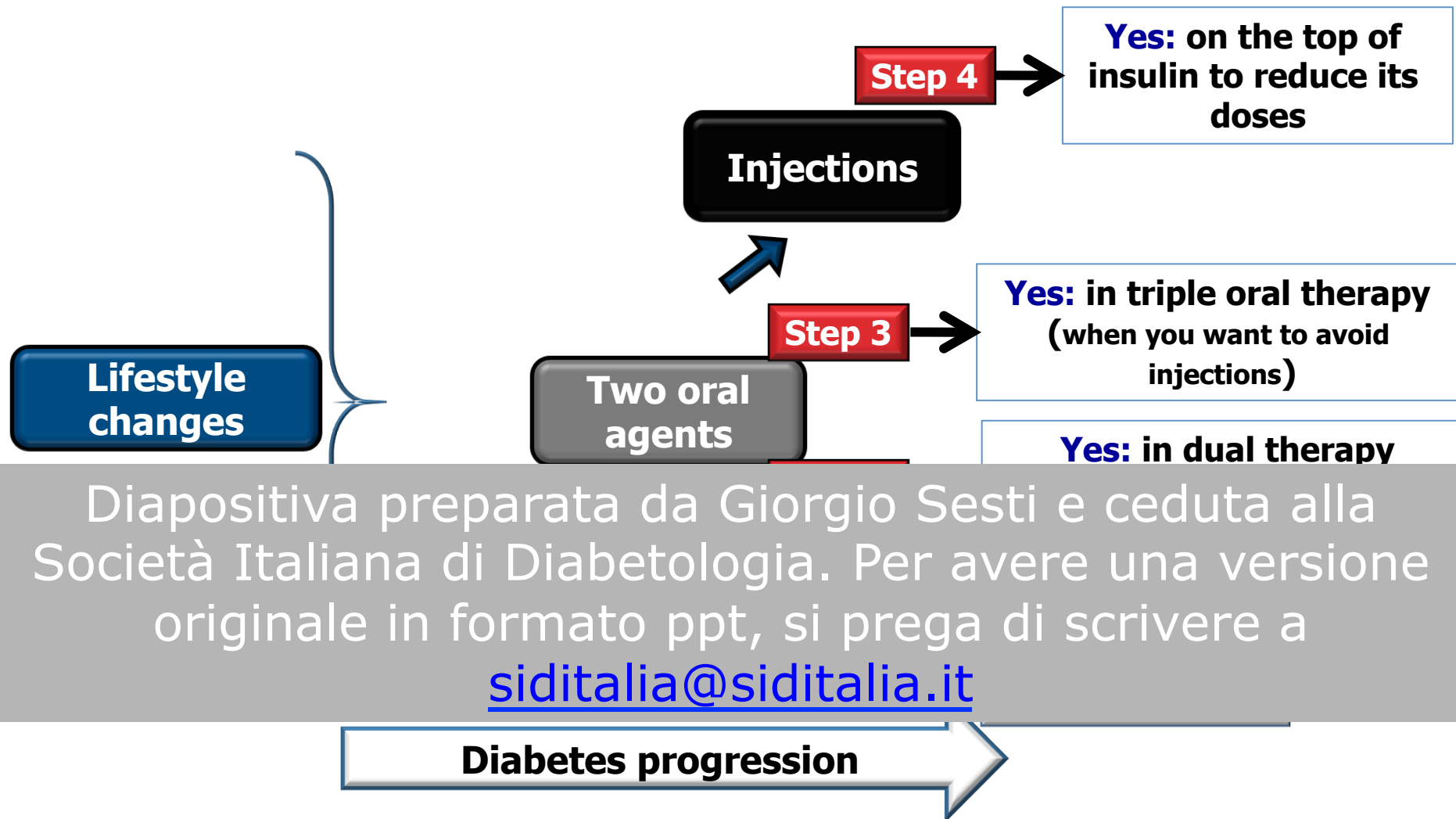
PA = 135/85 mmHg

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a

siditalia@siditalia.it

Nessun effetto indesiderato della terapia.

SGLT2-inhibitors: For which Patients? At What Stage of the Disease?



THANK YOU !

Now it's time for discussion.



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale in formato ppt, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it