



Inibitori di SGLT2 nella terapia del diabete: luci e ombre



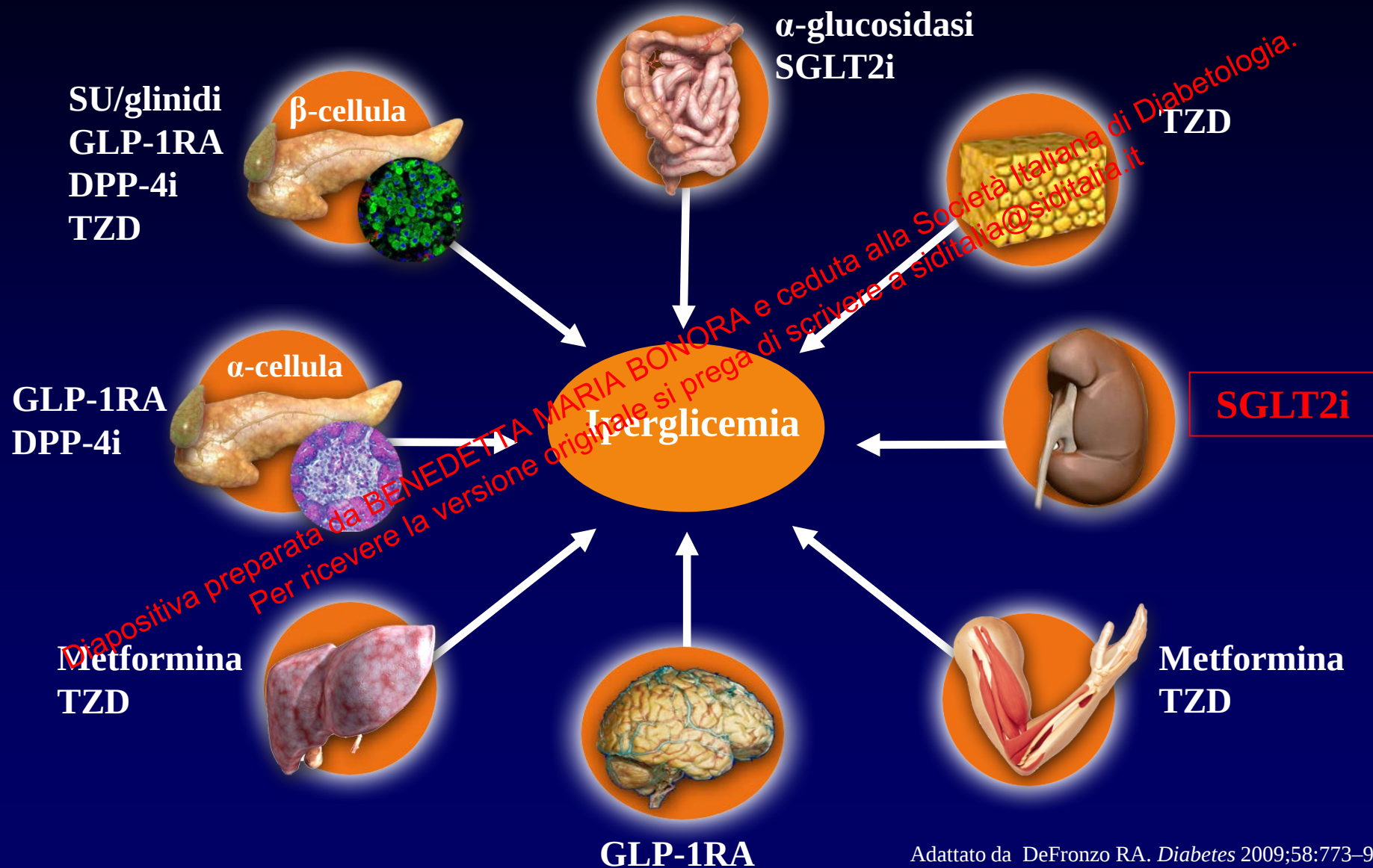
Benedetta Maria Bonora

Dipartimento di Medicina

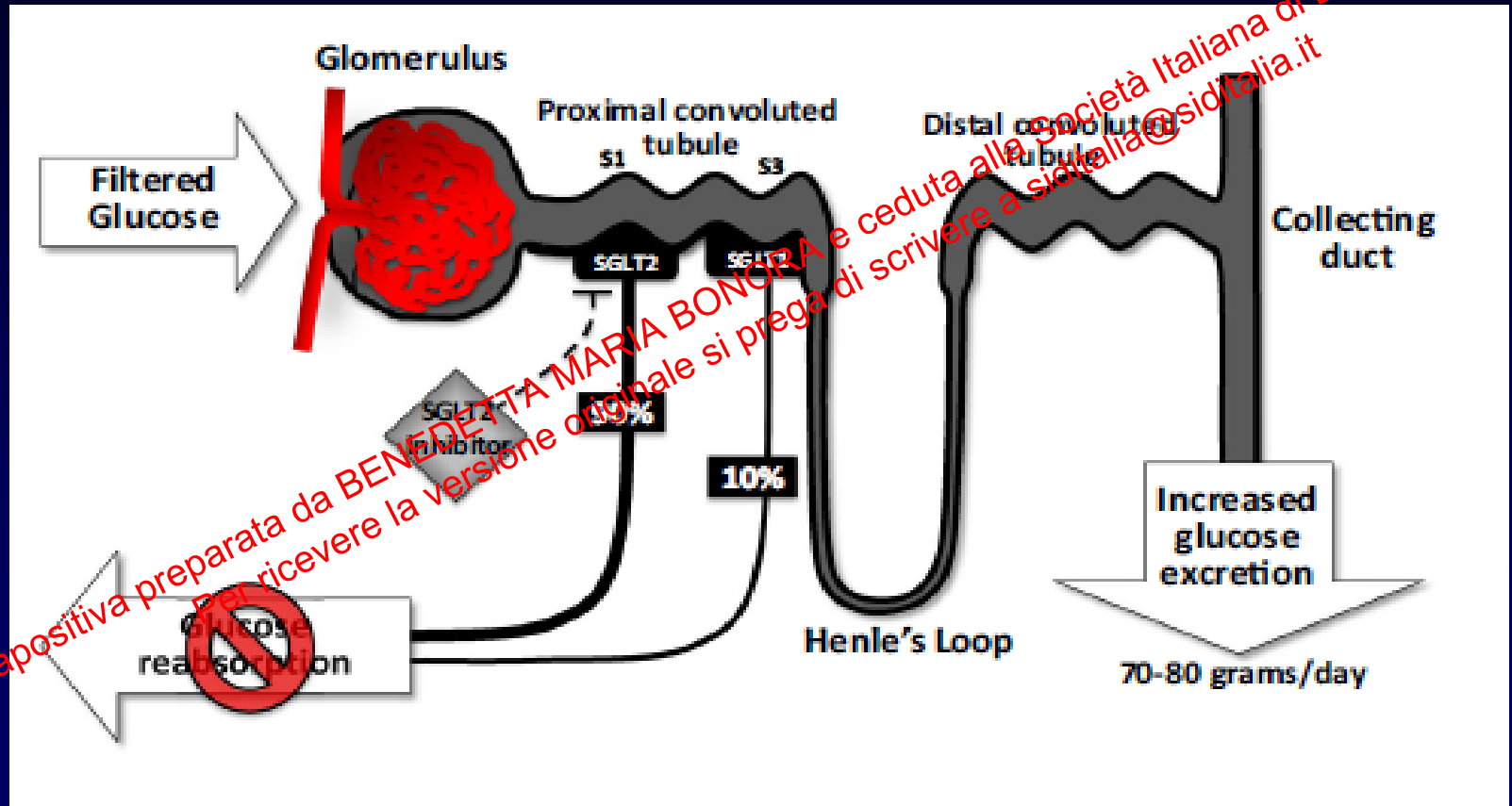
Università degli Studi di Padova



Patogenesi del diabete tipo 2: l'ottetto minaccioso



SGLT2 inibitori: meccanismo d'azione



SGLT2 inibitori: effetti benefici



SGLT2 inibitori: beneficio cardiovascolare

Endpoint	EMPA REG (n=7,020)
MACE 3 punti	0.86 (0.74-0.99)
Mortalità CV	0.62 (0.49-0.77)
MI non fatale	0.87 (0.70-1.09)
Stroke non fatale	1.24 (0.92-1.67)
Mortalità per tutte le cause	0.68 (0.57-0.82)
Ospedalizzazione per HF	0.65 (0.50-0.85)

SGLT2 inibitori: beneficio cardiovascolare

Endpoint	EMPA REG (n=7,020)
MACE 3 punti	0.86 (0.74-0.99)
Mortalità CV	0.62 (0.49-0.77)
MI non fatale	0.87 (0.70-1.09)
Stroke non fatale	1.24 (0.92-1.67)
Mortalità per tutte le cause	0.68 (0.57-0.82)
Ospedalizzazione per HF	0.65 (0.50-0.85)

SGLT2 inibitori: beneficio cardiovascolare

Endpoint	EMPA REG (n=7,020)	CANVAS (n=10,142)
MACE 3 punti	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)
Mortalità CV	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)
MI non fatale	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.69-1.05)
Stroke non fatale	1.24 (0.92-1.67)	0.90 (0.71-1.15)
Mortalità per tutte le cause	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)
Ospedalizzazione per HF	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)

Zinman B. *N Eng J Med* 2015
Neal B et al. *N Eng J Med* 2017

SGLT2 inibitori: beneficio cardiovascolare

Endpoint	EMPA REG (n=7,020)	CANVAS (n=10,142)	CVD-REAL NORDIC (n=91,320)
MACE 3 punti	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)	0.78 (0.69-0.87)
Mortalità CV	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.53 (0.40-0.71)
MI non fatale	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.69-1.05)	0.87 (0.73-1.03)
Stroke non fatale	1.24 (0.92-1.67)	0.90 (0.71-1.15)	0.86 (0.72-1.04)
Mortalità per tutte le cause	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)	0.51 (0.45-0.58)
Ospedalizzazione per HF	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.70 (0.61-0.81)

Zinman B. *N Eng J Med* 2015
 Neal B et al. *N Eng J Med* 2017
 Birkeland KI et al. *Lancet Diab Endocrin* 2017

SGLT2 inibitori: beneficio cardiovascolare

Endpoint	EMPA REG (n=7,020)	CANVAS (n=10,142)	CVD-REAL NORDIC (n=91,320)
MACE 3 punti	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)	0.78 (0.69-0.87)
Mortalità CV	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.53 (0.40-0.71)
MI non fatale	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.69-1.05)	0.87 (0.73-1.03)
Stroke non fatale	1.24 (0.92-1.67)	0.90 (0.71-1.15)	0.86 (0.72-1.04)
Mortalità per tutte le cause	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)	0.51 (0.45-0.58)
Ospedalizzazione per HF	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.70 (0.61-0.81)

Zinman B. *N Eng J Med* 2015
 Neal B et al. *N Eng J Med* 2017
 Birkeland KI et al. *Lancet Diab Endocrin* 2017

SGLT2 inibitori: protezione renale

EMPA-REG

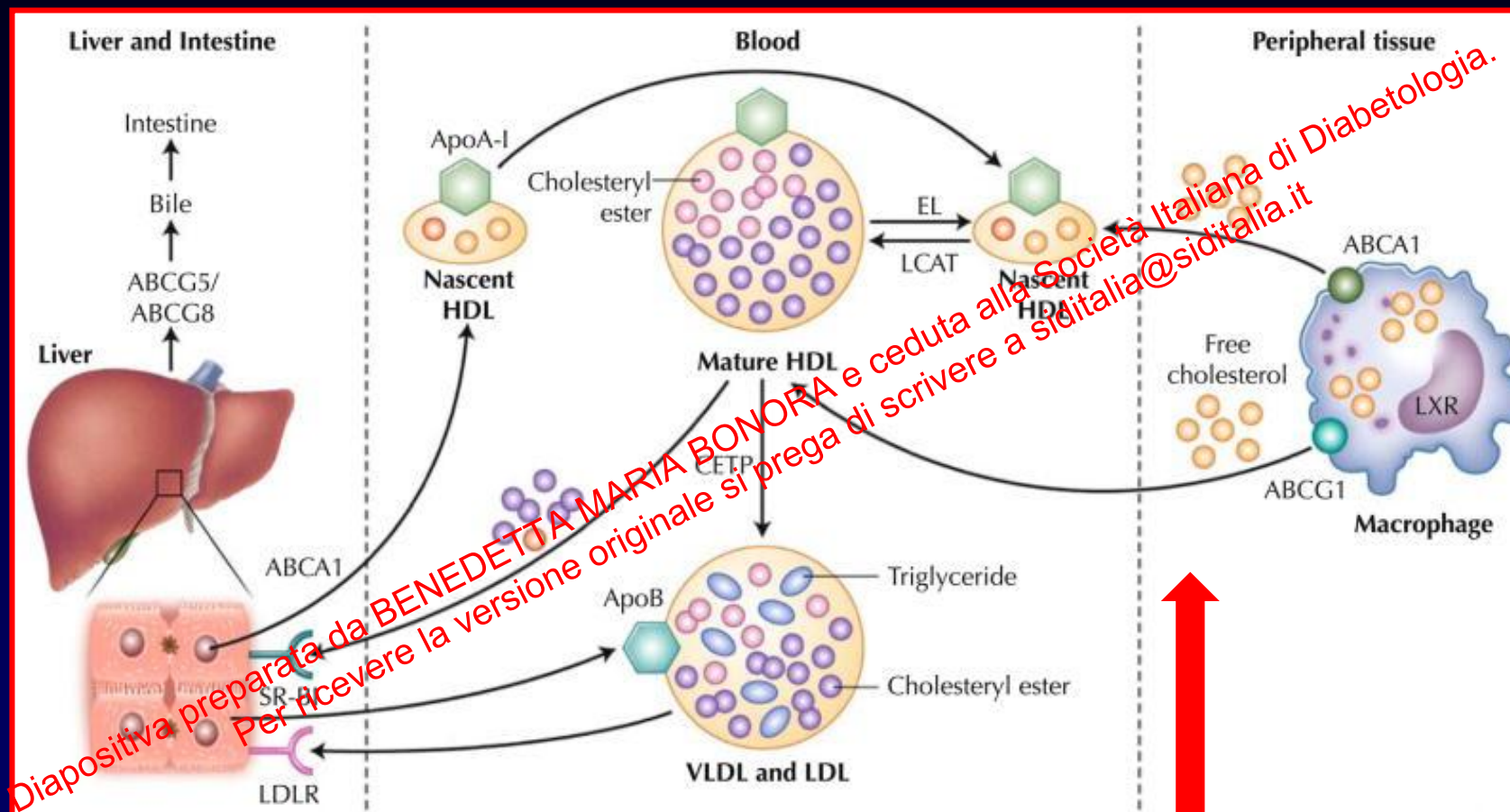
Endpoint	HR (95% IC)
Comparsa o peggioramento nefropatia	0.61 (0.53-0.70)
Progressione a macroalbuminuria	0.62 (0.54-0.72)
Raddoppio della creatinina	0.56 (0.39-0.79)
Inizio di terapia sostitutiva renale	0.45 (0.21-0.97)
Composito (raddoppio creatinina, inizio dialisi, morte da malattia renale)	0.54 (0.40-0.75)

SGLT2 inibitori: protezione renale

CANVAS

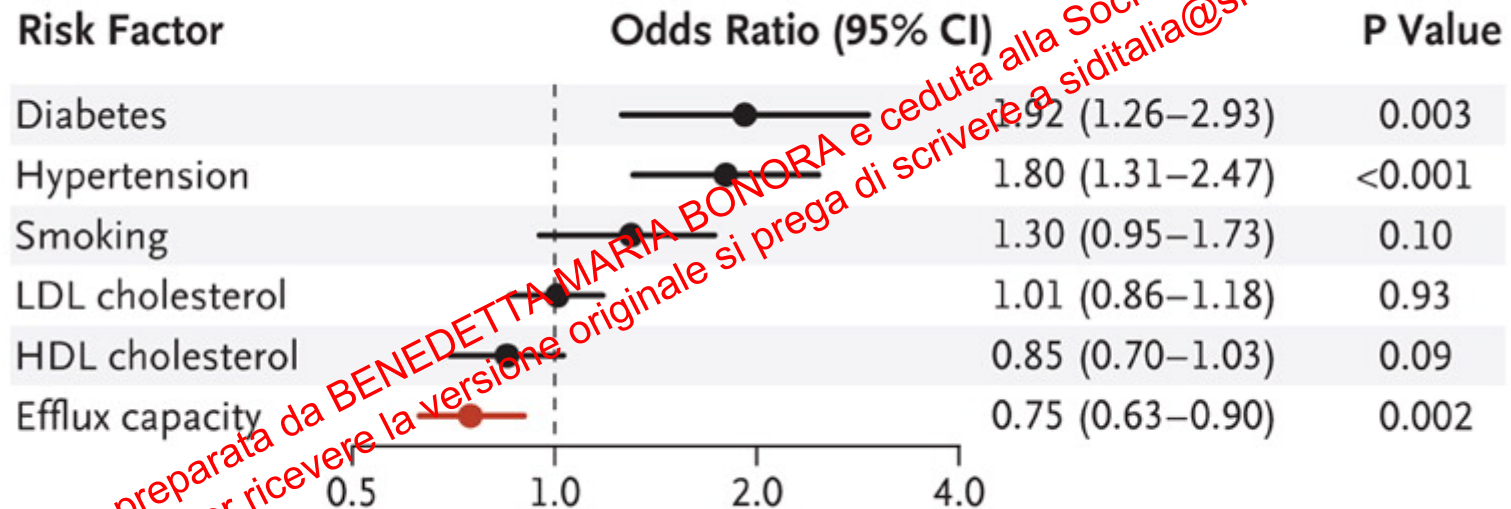
Endpoint	HR (95% IC)
Progressione di albuminuria	0.73 (0.69-0.79)
Regressione di albuminuria	1.70 (1.51-1.91)
Composito (riduzione 40% eGFR, necessità dialisi, morte da malattia renale)	0.60 (0.47-0.77)

HDL e trasporto inverso del colesterolo



efflusso del
colesterolo

Capacità di efflusso del colesterolo e rischio di malattia coronarica



Diapositiva preparata da BENEDETTA MARIA BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti di dapagliflozin sulla capacità di efflusso del colesterolo: Studio randomizzato controllato vs placebo

Scopo principale:

Valutare l'effetto della terapia con dapagliflozin sulla capacità di efflusso del colesterolo (CEC)

Scopi secondari:

- Valutare l'effetto sui livelli di colesterolo HDL e sulla distribuzione nei 10 sottotipi o nelle 3 frazioni (grandi, intermedie e piccole)
- Identificare l'effetto sull'attività di enzimi antiossidanti come PON1 e ARE, e sull'attività di CEPT
- Valutare differenze sulle concentrazioni di citochine, adipochine, ormoni (IL-6, IL-8, TNF- α , adiponectina, leptina, GIP, GLP-1, glucagone)

Materiali e metodi

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (1)

Criteri di inclusione

- Diabete mellito tipo 2 in terapia orale o con insulina
- Età 18-75 anni
- Durata del diabete di almeno 6 mesi
- HbA1c 7.0-10.0%

Principali criteri di esclusione

- Malattie acute o infezioni in atto
- Recenti interventi chirurgici, traumi o eventi cardiovascolari
- Terapia con fibrati, omega-3, niacina, recenti variazioni terapia con statina
- IRC, epatopatia cronica
- Scompenso cardiaco classe NYHA III o IV

Diapositiva preparata da BENEDETTA MARIA BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Materiali e metodi

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (2)

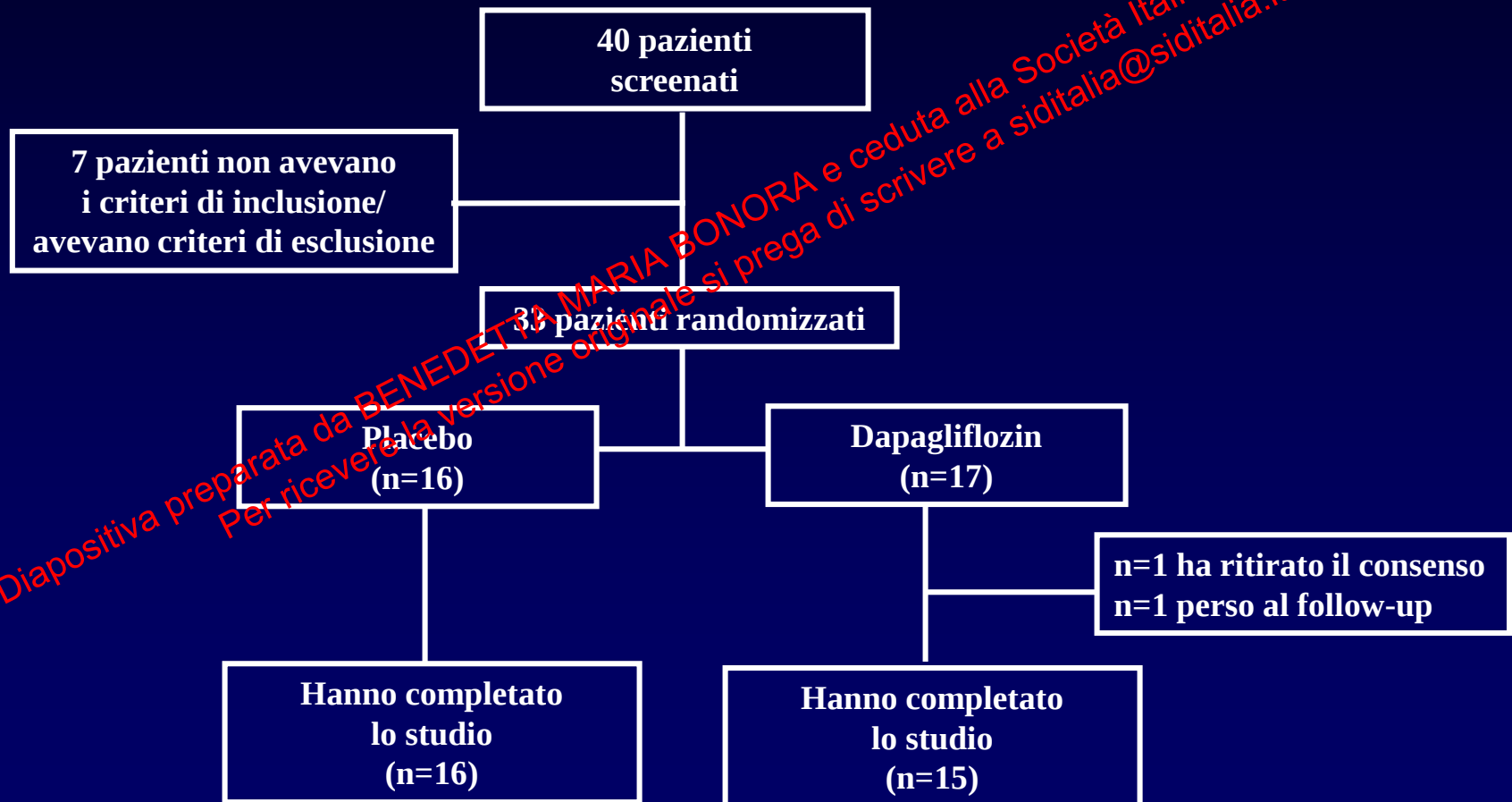
Disegno dello studio



Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (1)

Flow chart dello studio



Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (2)

Caratteristiche cliniche dei soggetti (a)

Variabile	Tutti (n=31)	Placebo (n=16)	Dapa (n=15)	p
Età (anni)	63.7 ± 1.3	61.0 ± 1.8	66.9 ± 1.8	0.034*
Sesso maschile (%)	67.7	66.7	68.8	0.905
BMI (kg/m2)	32.4 ± 2.1	32.8 ± 1.4	28.4 ± 1.4	0.018*
HbA1c (%)	8.2 ± 0.1	8.2 ± 0.2	8.2 ± 0.2	0.908
Durata di malattia (anni)	14.1 ± 1.2	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.3	0.916
Colesterolo totale (mg/dl)	163.3 ± 6.6	158.1 ± 11.1	168.1 ± 11.1	0.458
Colesterolo HDL (mg/dl)	48.5 ± 2.2	47.2 ± 3.3	49.7 ± 3.3	0.587
Colesterolo LDL (mg/dl)	89.2 ± 6.0	82.3 ± 10.0	95.6 ± 10.0	0.275
Trigliceridi (mg/dl)	137.1 ± 16.2	141.0 ± 19.5	133.4 ± 19.5	0.818

Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (3)

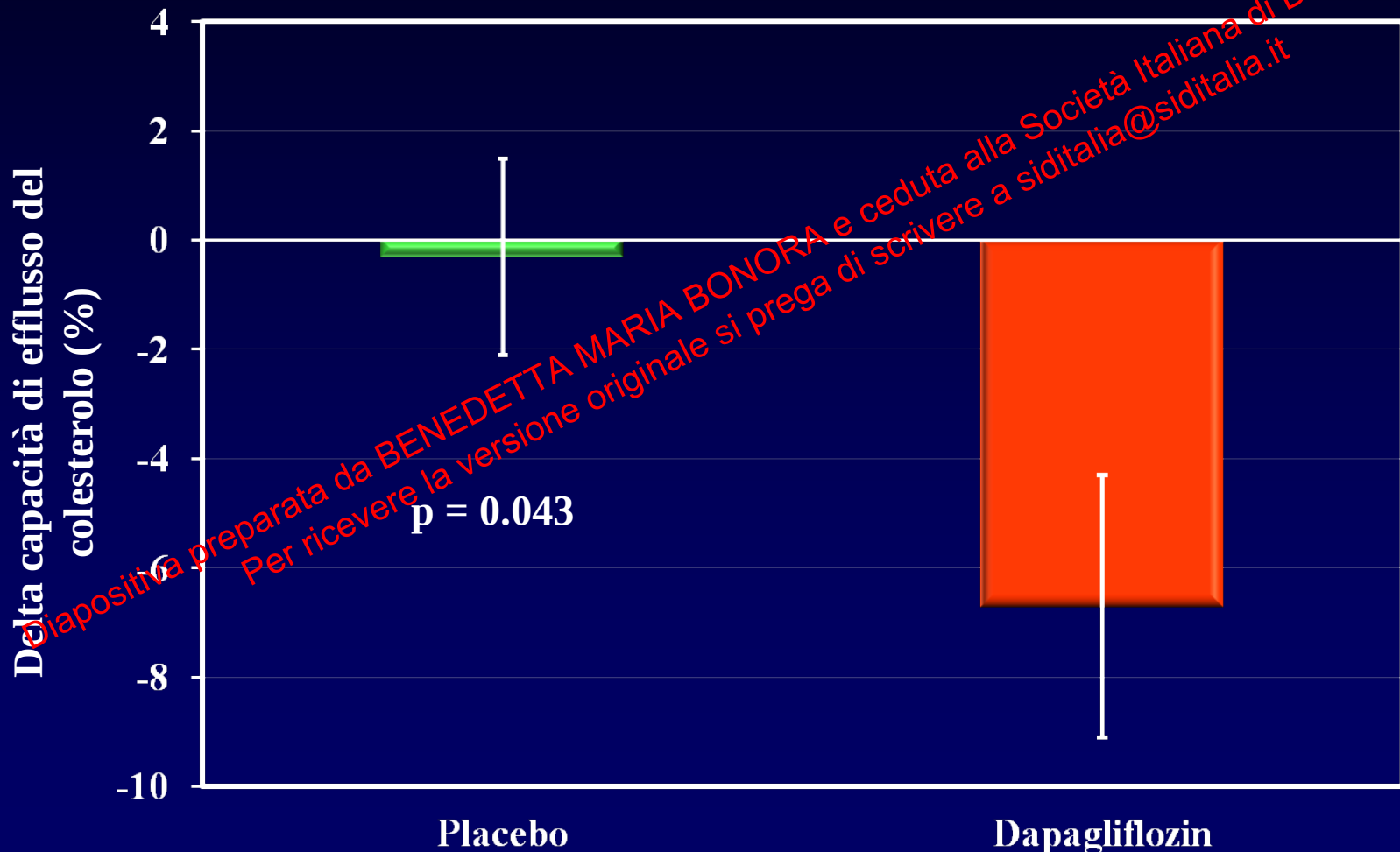
Caratteristiche cliniche dei soggetti (b)

Variabile	Tutti (n=31)	Placebo (n=16)	Dapa (n=15)	p
ACR (mg/g)	68.2±45.9	116.4±94.1	22.9±94.1	0.316
eGFR (ml/min/1.73 mq)	90.8±3.0	92.5±4.4	89.3±4.4	0.603
Retinopatia (%)	25.8	33.3	18.8	0.371
Nefropatia (%)	22.6	33.3	12.5	0.177
Neuropatia (%)	3.2	6.7	0.0	0.310
CAD (%)	25.8	40.0	12.5	0.085
PAD (%)	0.0	0.0	0.0	-
CerVD (%)	58.1	53.3	62.5	0.619

Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (4)

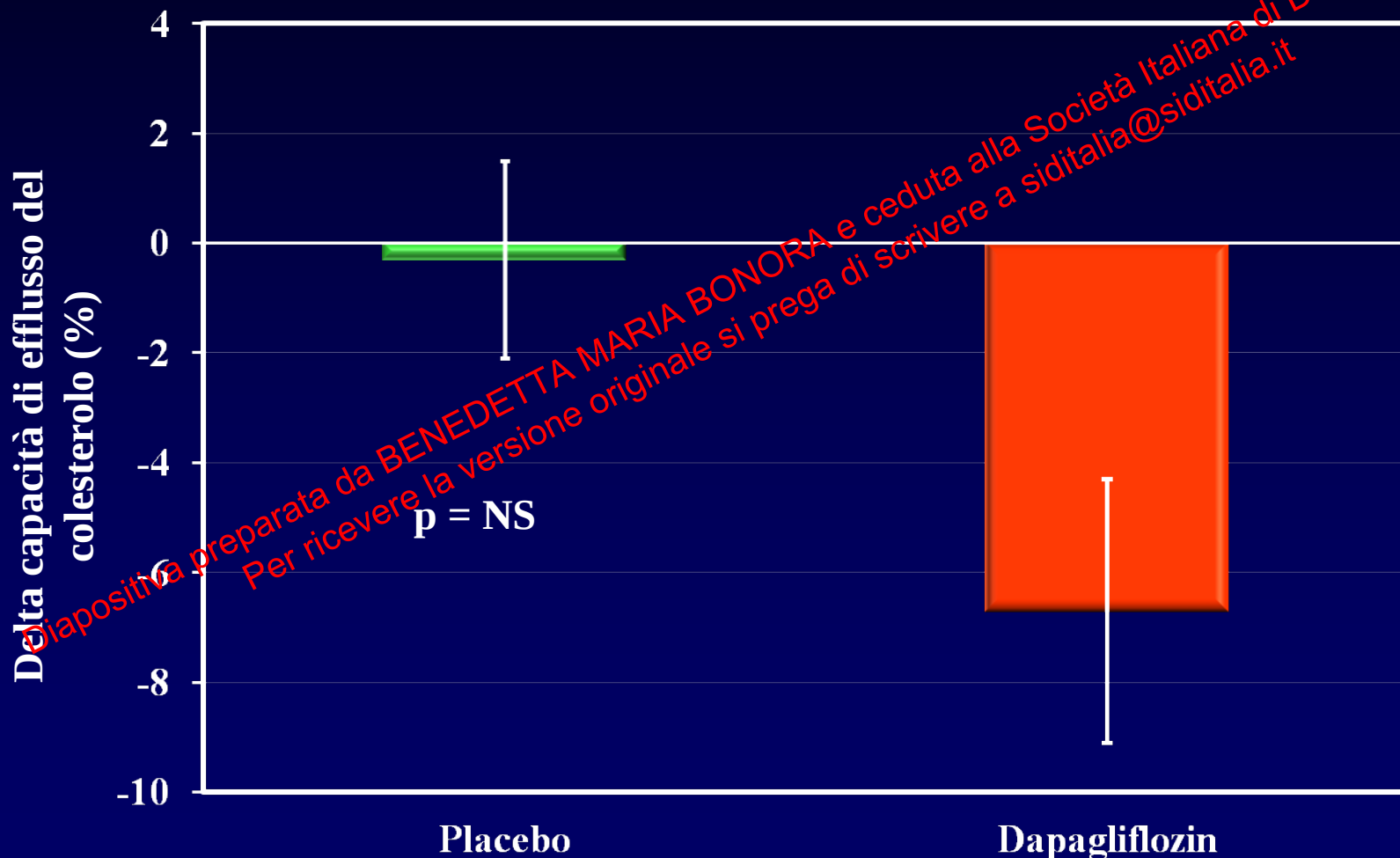
Variazione CEC dopo 12 settimane di trattamento



Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (4)

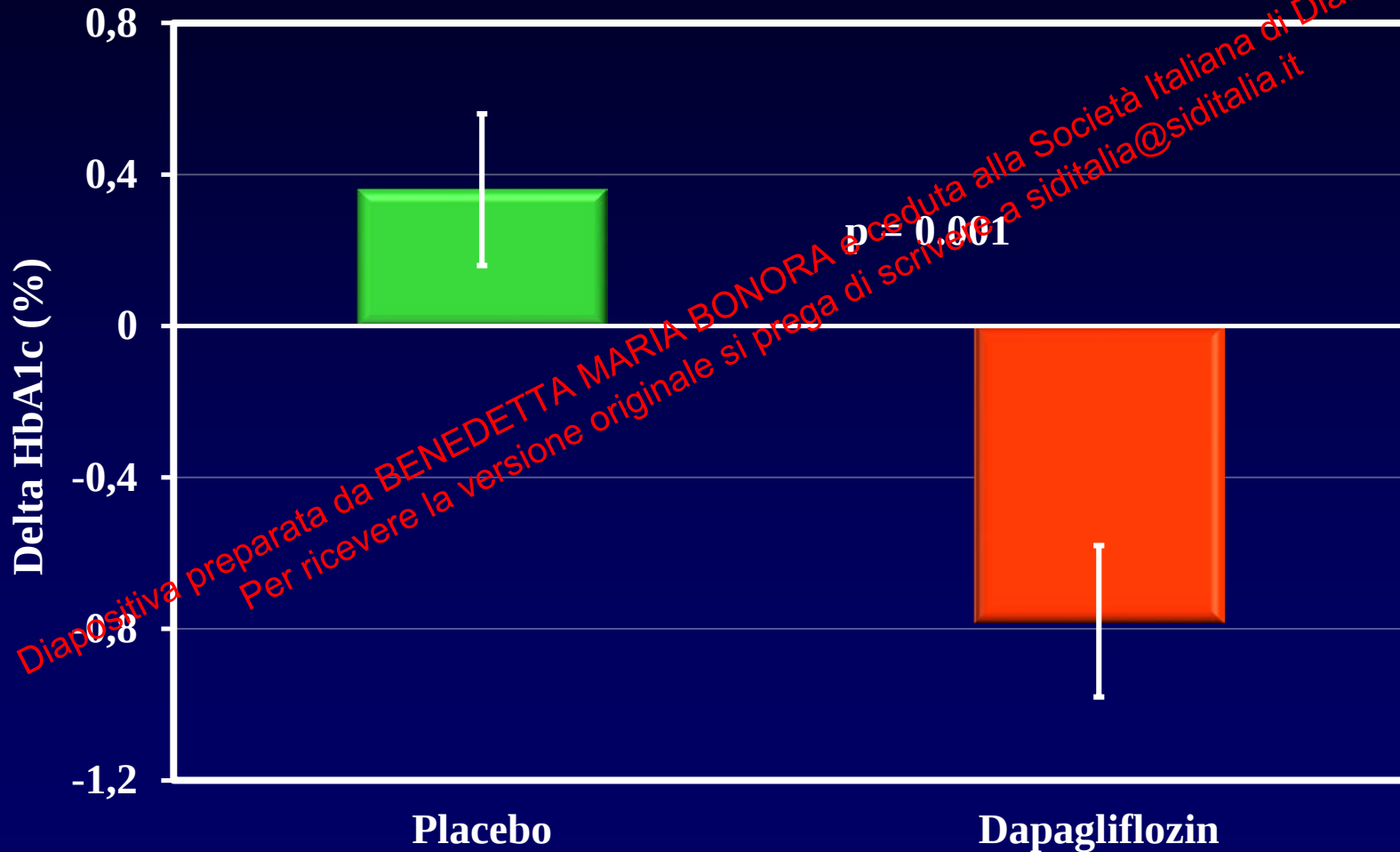
Variazione CEC dopo 12 settimane di trattamento



Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (5)

Variazione HbA1c dopo 12 settimane di trattamento

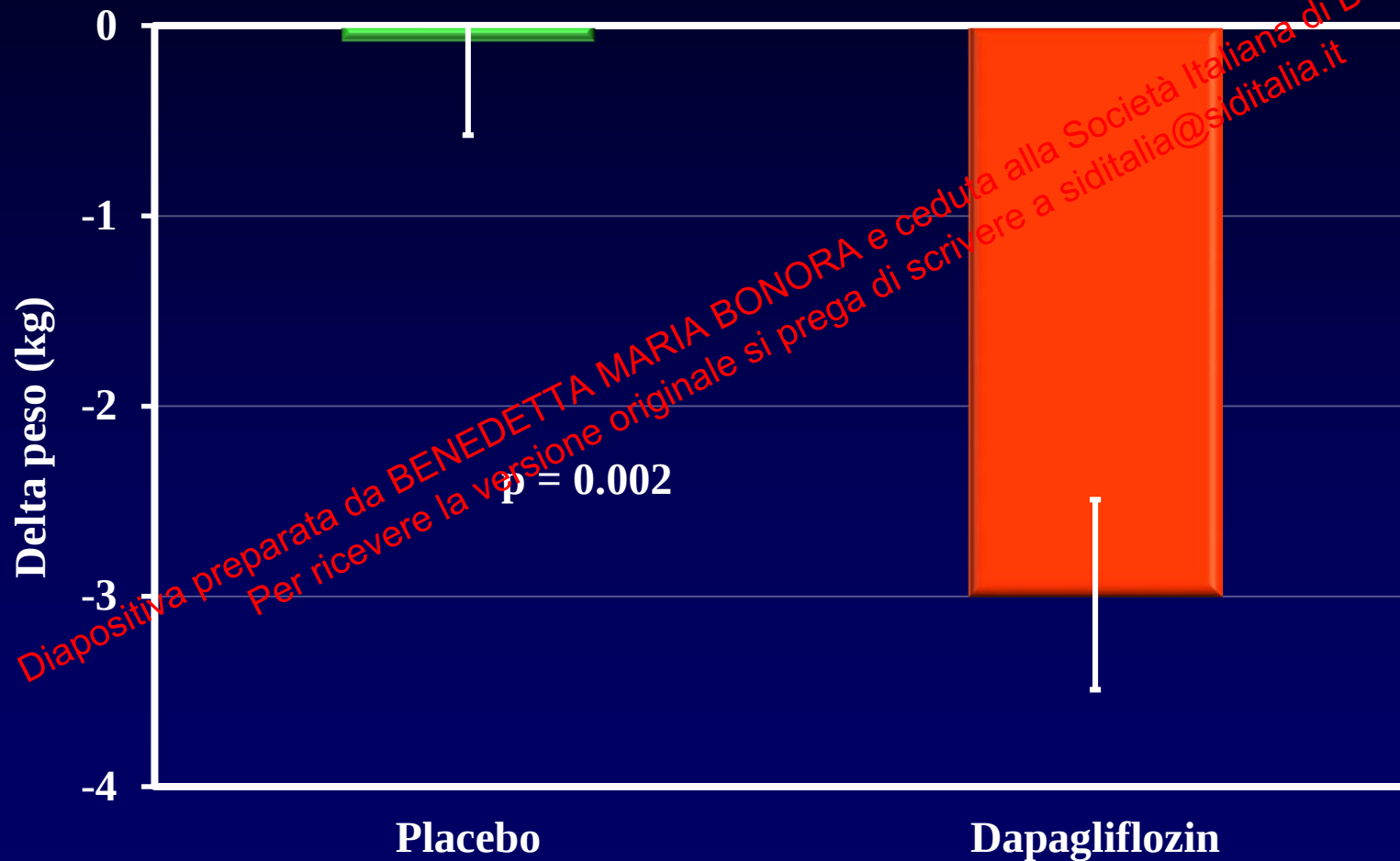


valori aggiustati per età e BMI

Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (6)

Variazione peso dopo 12 settimane di trattamento

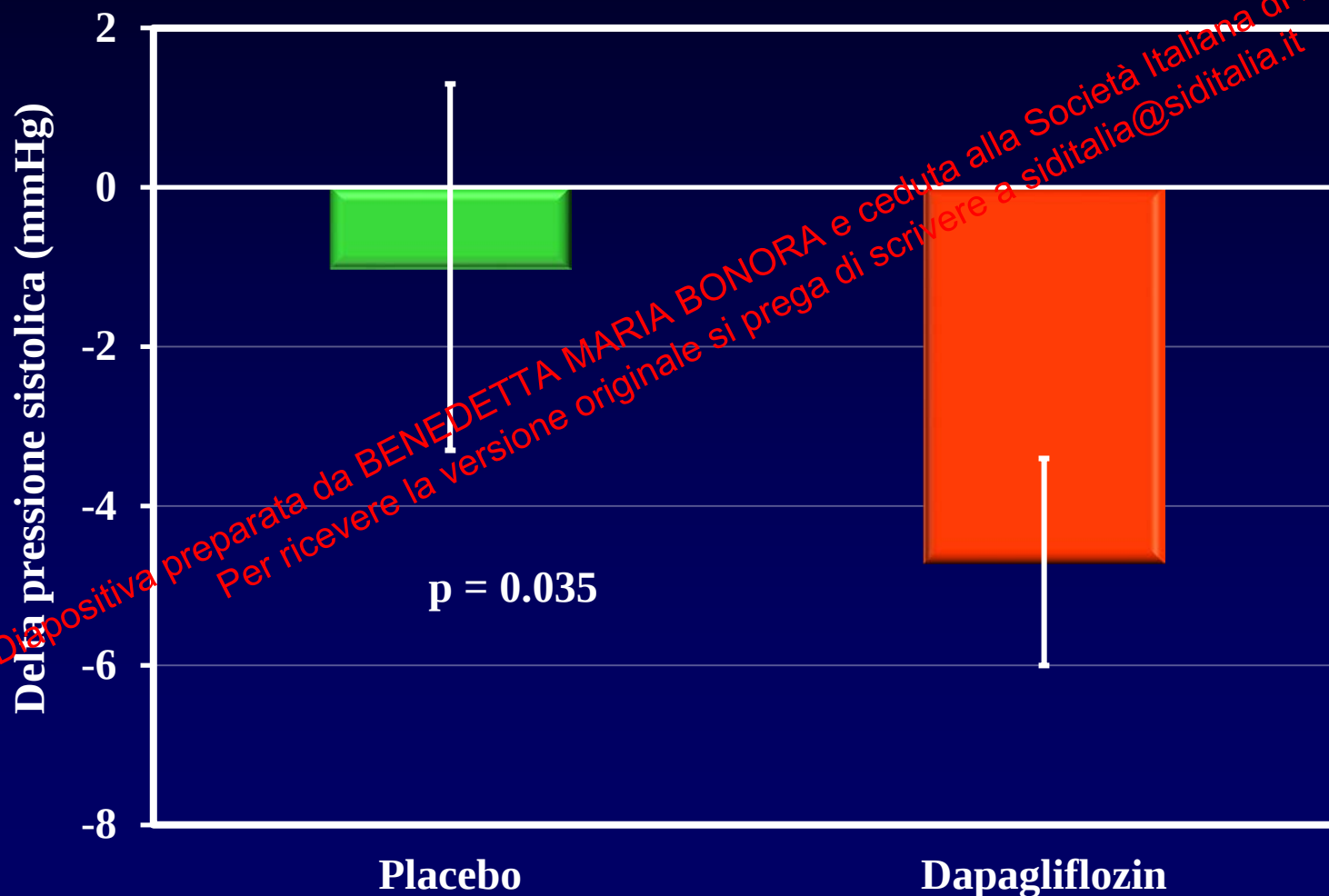


valori aggiustati per età e BMI

Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (7)

Variazione pressione sistolica dopo 12 settimane di trattamento



Risultati

Inibitori SGLT2, CEC e HDL (8)

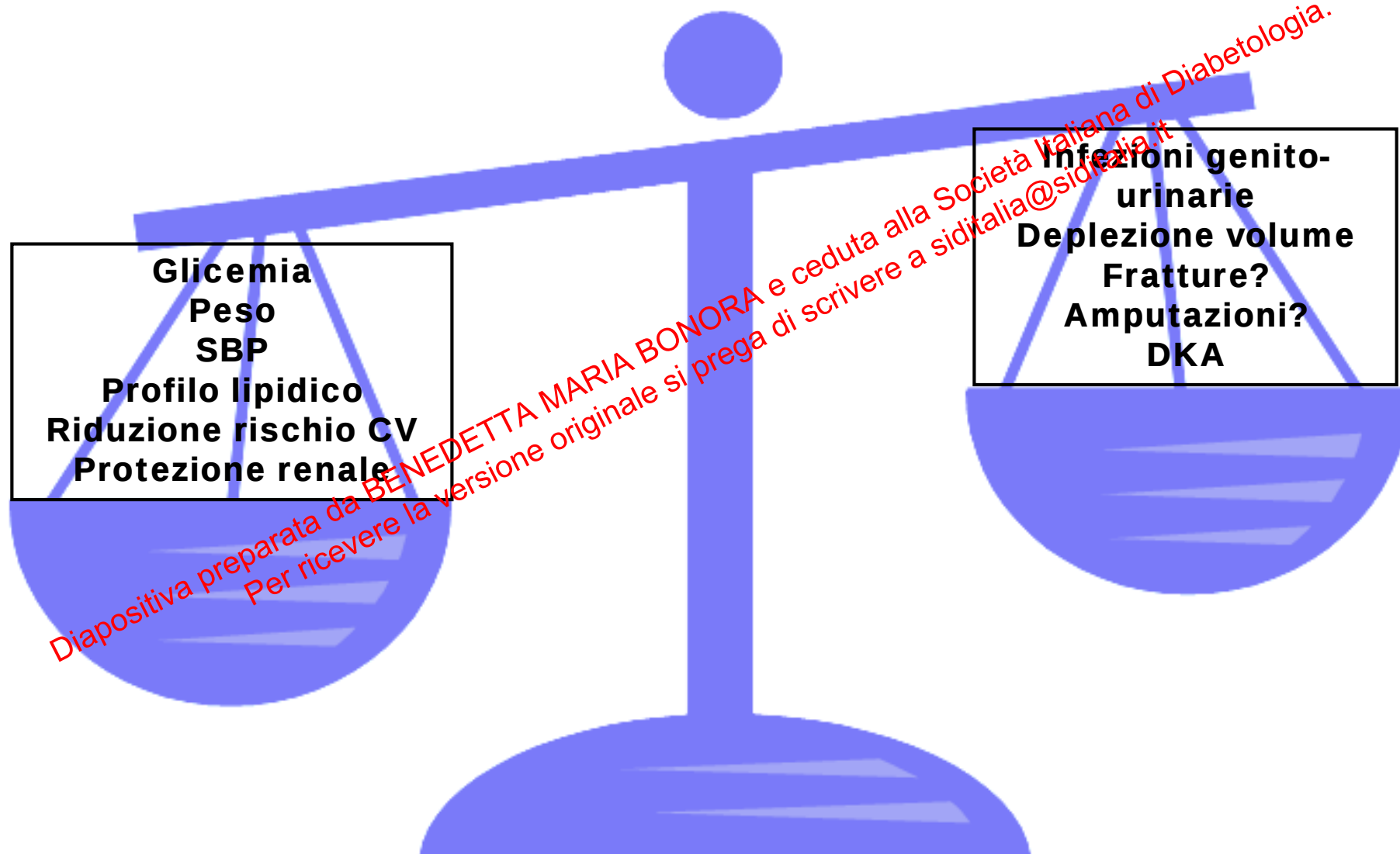
1. Non sono state trovate differenze significative nei livelli di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi nei due gruppi
2. In entrambi i gruppi non vi erano differenze nella distribuzione nei sottotipi o nelle 3 frazioni (grandi, intermedie, piccole) di HDL
3. Non sono state rilevate differenze nelle attività degli enzimi PON1 e ARE così come nell'attività di CEPT
4. Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative nei livelli di biomarcatori plasmatici tra cui citochine, adipochine, ormoni (IL-6, IL-8, TNF- α , adiponectina, leptina, GIP, GLP-1, glucagone..)

Conclusioni

Inibitori SGLT2, CEC e HDL

1. Nel nostro studio una terapia di 12 settimane con dapagliflozin non ha esercitato effetti significativi sui livelli di colesterolo HDL e sulla funzionalità delle HDL, espressa come capacità di efflusso del colesterolo.
2. Nonostante abbia documentato un notevole miglioramento del controllo glicemico, una riduzione del peso corporeo e della pressione sistolica

SGLT2 inibitori: benefici/rischi



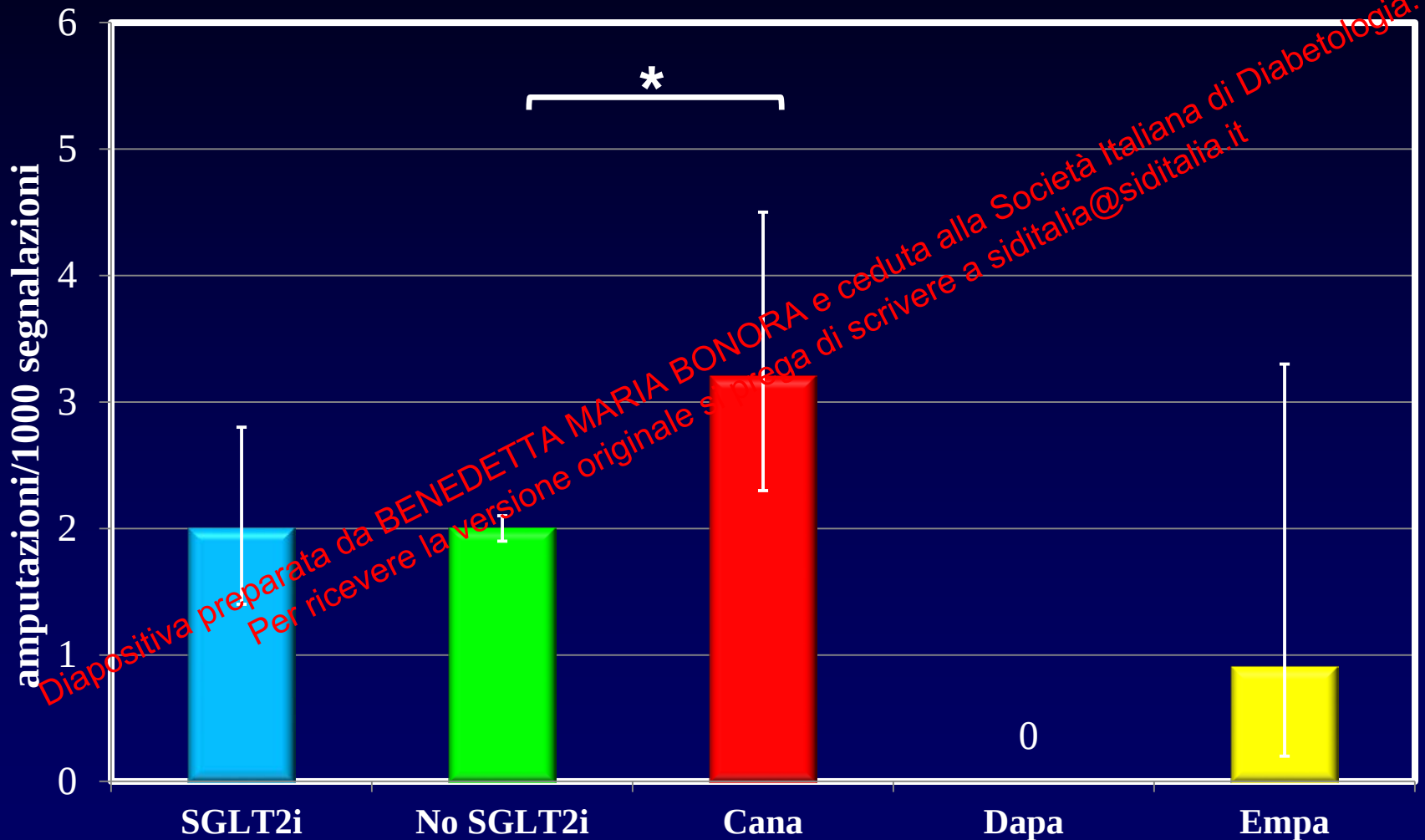
SGLT2 inibitori: rischio amputazioni

CANVAS

Eventi	Canagliflozin Event rate per 1000 prs/anno	Placebo Event rate per 1000 prs/anno	HR (95% IC)
Tutte le Amputazioni	6.3	3.37	1.97 (1.41-2.75)
Amputazioni Minori	4.48	2.44	1.94 (1.31-2.88)
Amputazioni Maggiori	1.82	0.93	2.03 (1.08-3.82)

SGLT2 inibitori: rischio di amputazioni

Segnalazioni FAERS



SGLT2 inibitori: chetoacidosi diabetica



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

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

Safety Announcement

[5-15-2015] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

SGLT2 inibitori: chetoacidosi diabetica

Revisione della letteratura (1)

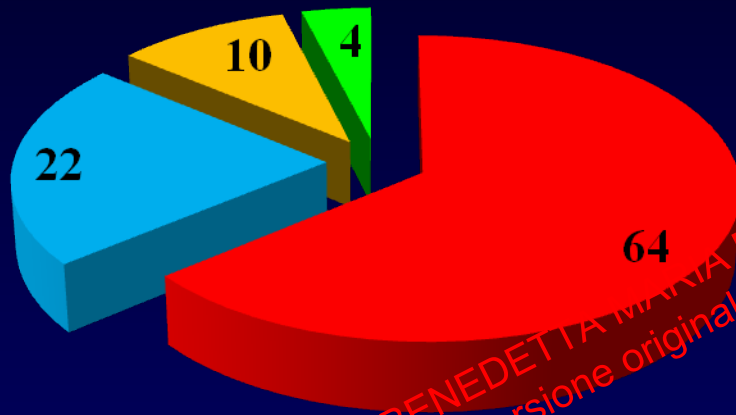
Analisi dei trial clinici

Farmaco	Casi/ Pz trattati	Event rate per 1000 pz/anno
Cana 100 mg	4/5337	0.52
Cana 300 mg	6/5350	0.76
Comparator	2/6909	0.24
Empa 10 mg	5/4558	0.6
Empa 25 mg	2/5520	0.2
Comparator	5/5599	0.4
Dapa	1/5963	0.16

SGLT2 inibitori: chetoacidosi diabetica

Revisione della letteratura (2)

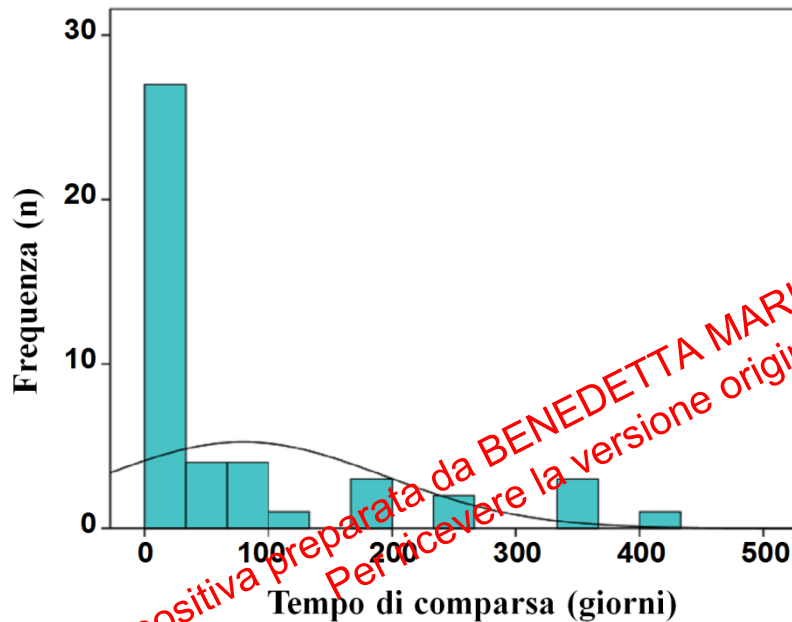
Analisi dei 105 case report



- Canagliflozin
- Dapagliflozin
- Empagliflozin
- Altri/non noto

SGLT2 inibitori: chetoacidosi diabetica

Revisione della letteratura (3)



Tutti gli episodi hanno richiesto l'ospedalizzazione
non sono stati descritti casi fatali

SGLT2 inibitori e chetoacidosi diabetica: Analisi dei dati del FDA Adverse Reporting System

Scopo:

Fornire un'analisi dettagliata dei report di chetoacidosi presenti nell'archivio della Food and Drug Administration (FDA) denominato Adverse Event Reporting System (FAERS) in cui un SGLT2 inibitore era indicato come farmaco sospetto o terapia concomitante

Diapositiva preparata da BENEDETTA MARIA BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Materiali e metodi

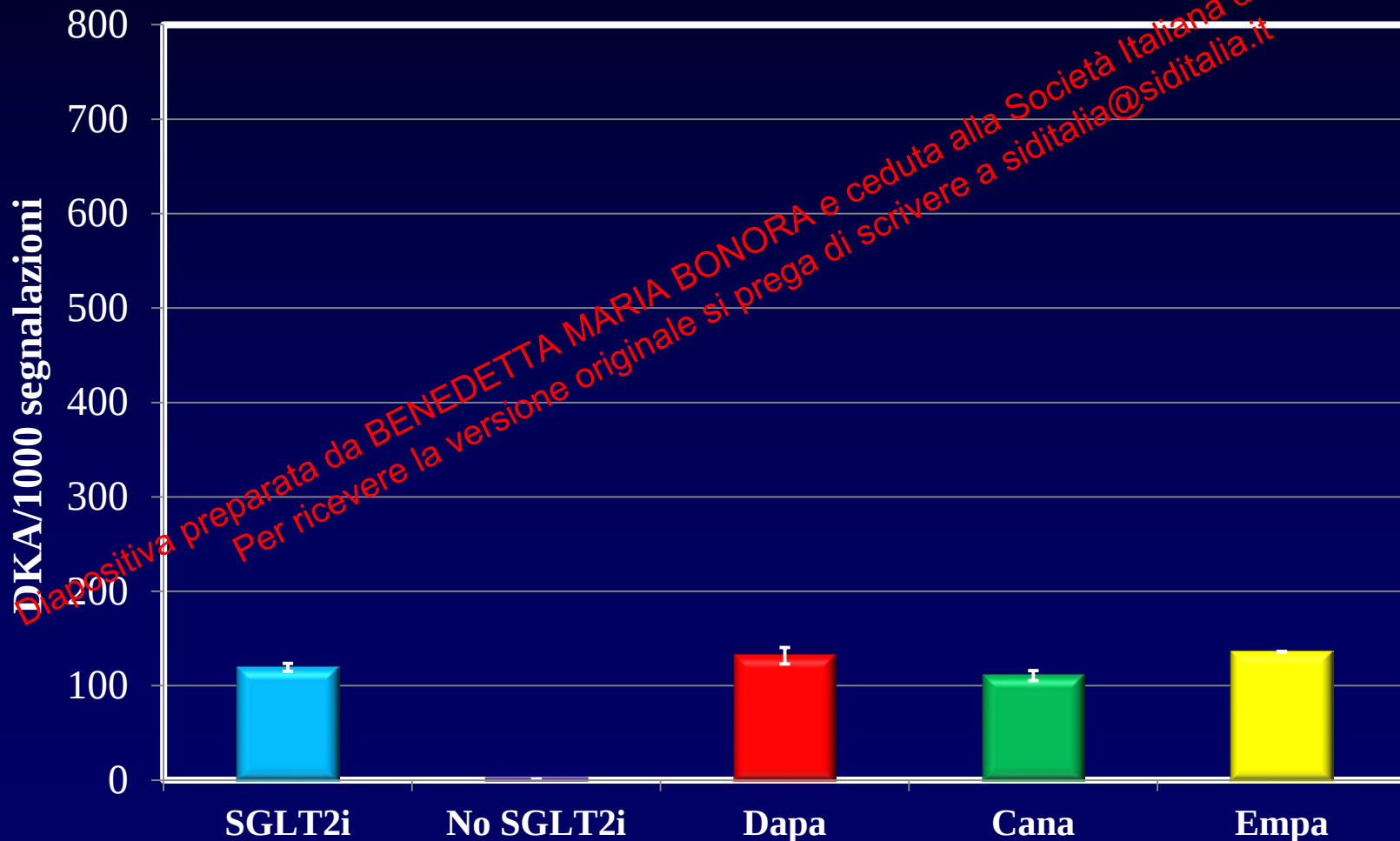
Inibitori SGLT2 e chetoacidosi

- Mediante il software AERSmine abbiamo estratto l'intero database di dati FAERS fino a Q3 del 2016
- Abbiamo cercato tutte le segnalazioni di DKA e raccolto i dati della segnalazione i pazienti in cui un SGLT2i era indicato come farmaco sospetto o terapia concomitante
- Sono stati valutati la percentuale di casi di DKA su tutte le segnalazioni
- Di ogni singolo caso abbiamo raccolto: caratteristiche demografiche, paese di origine, tipo di SGLT2i, indicazione dell'utilizzo, durata del trattamento, tipo di reazione, esito (fatale o non fatale), terapia concomitante

Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (1)

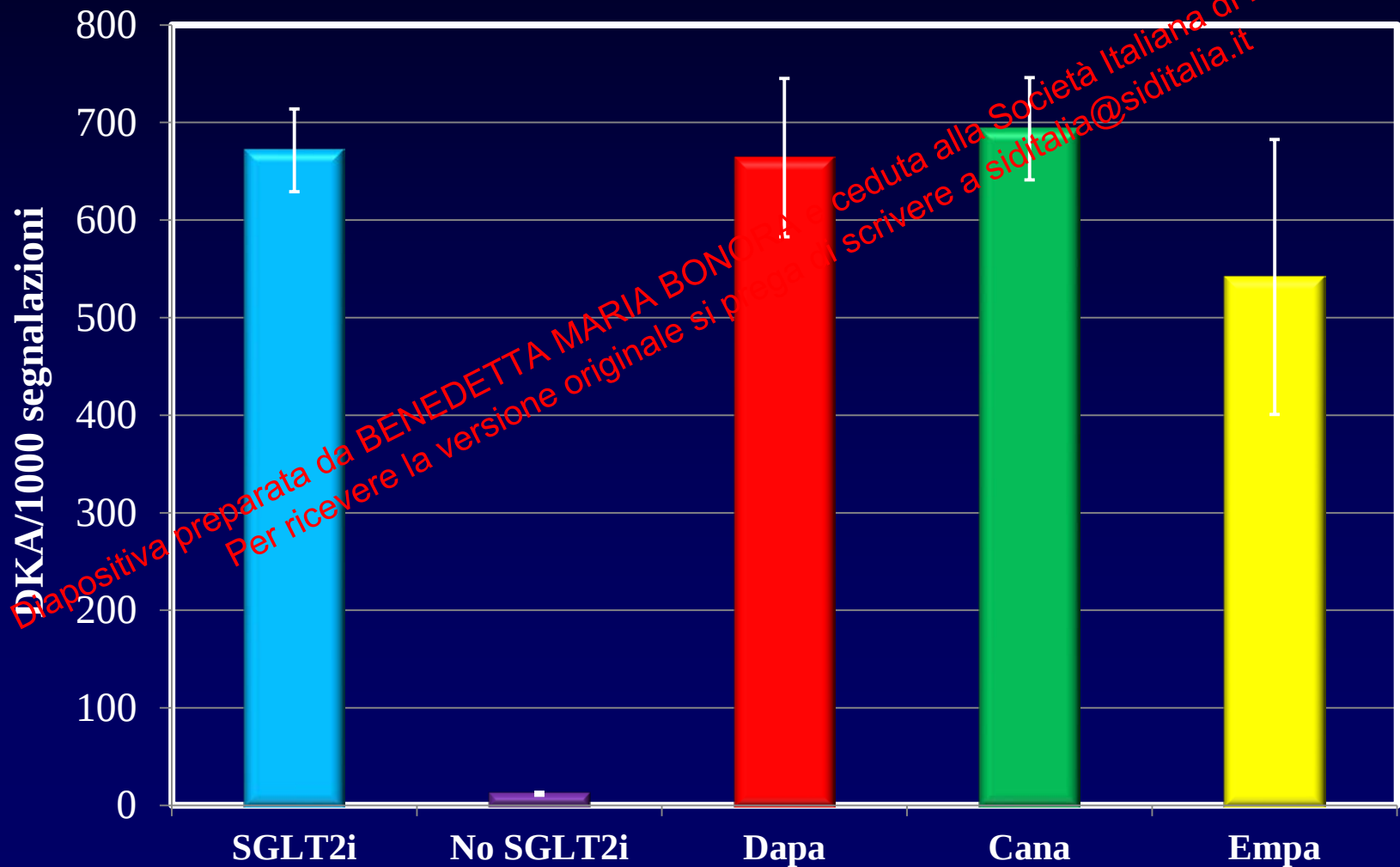
Frequenze di segnalazioni di DKA nelle FAERS: popolazione globale



Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (2)

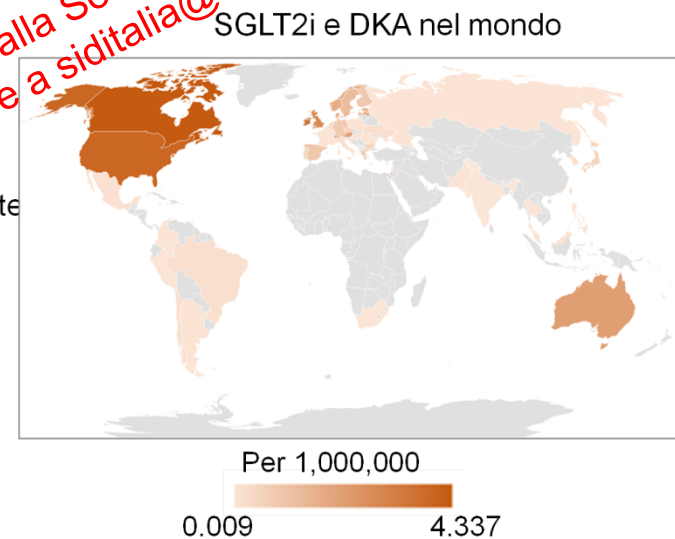
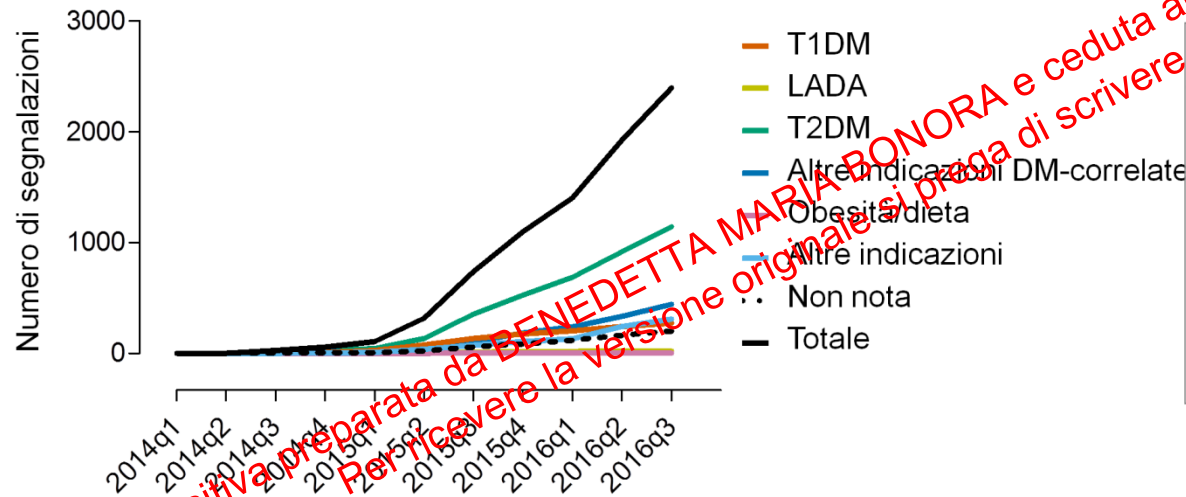
Frequenze di segnalazioni di DKA nelle FAERS: T1DM



Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (3)

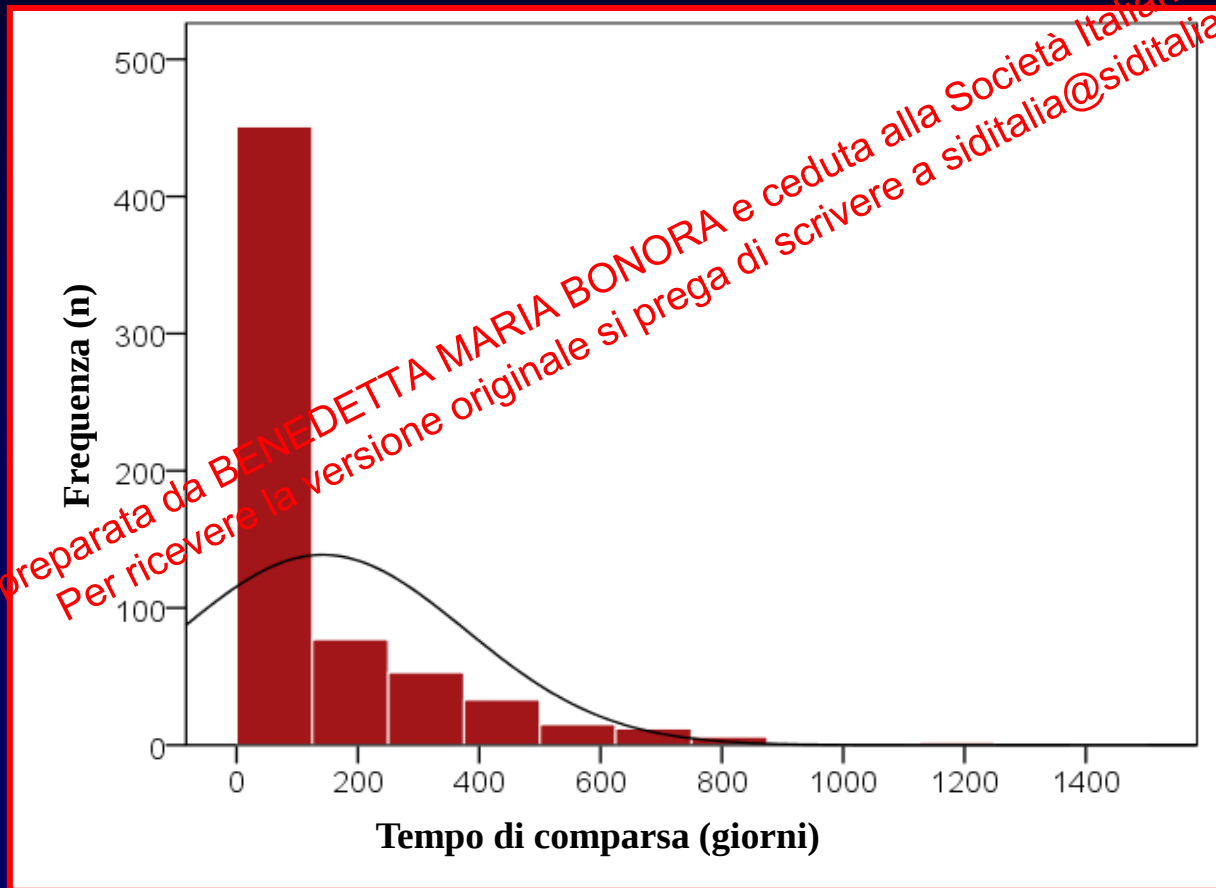
Frequenza e distribuzione delle segnalazioni di DKA associate a SGLT2i



Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (4)

Durata trattamento con SGLT2i prima dell'episodio di DKA



Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (5)

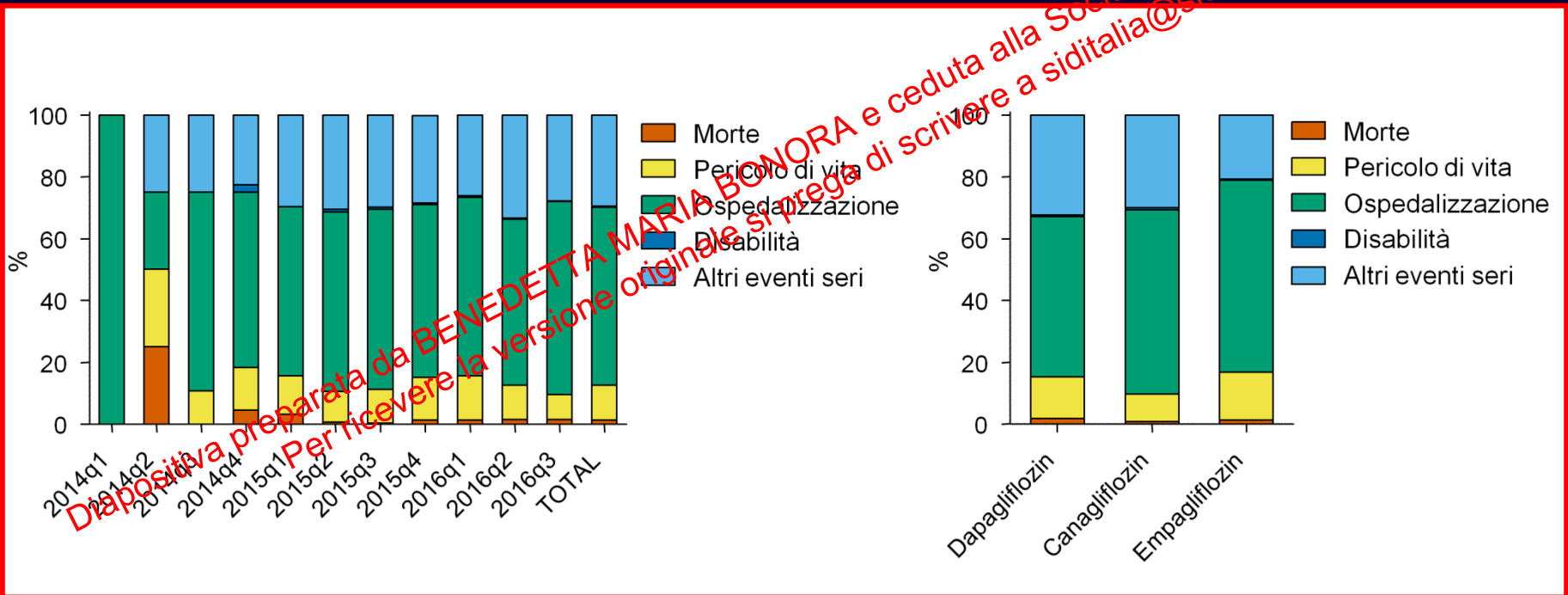
Caratteristiche dei pazienti con DKA associata ad SGLT2i

- Il 47.7% indicazione DMT2, l' 11.4% DMT1, nel 18.9% altre diagnosi correlate al diabete
- Più del 20% delle segnalazioni presentavano un'indicazione diversa dal diabete
- Il 55% delle segnalazioni coinvolgeva donne (rapporto 1.21, $p=0.002$)
- Range età estremamente ampio: 14-90 anni
- Peso molto variabile (31.4-192.3 kg)

Risultati

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (6)

Frequenza e distribuzione degli outcome delle segnalazioni di DKA associate a SGLT2i



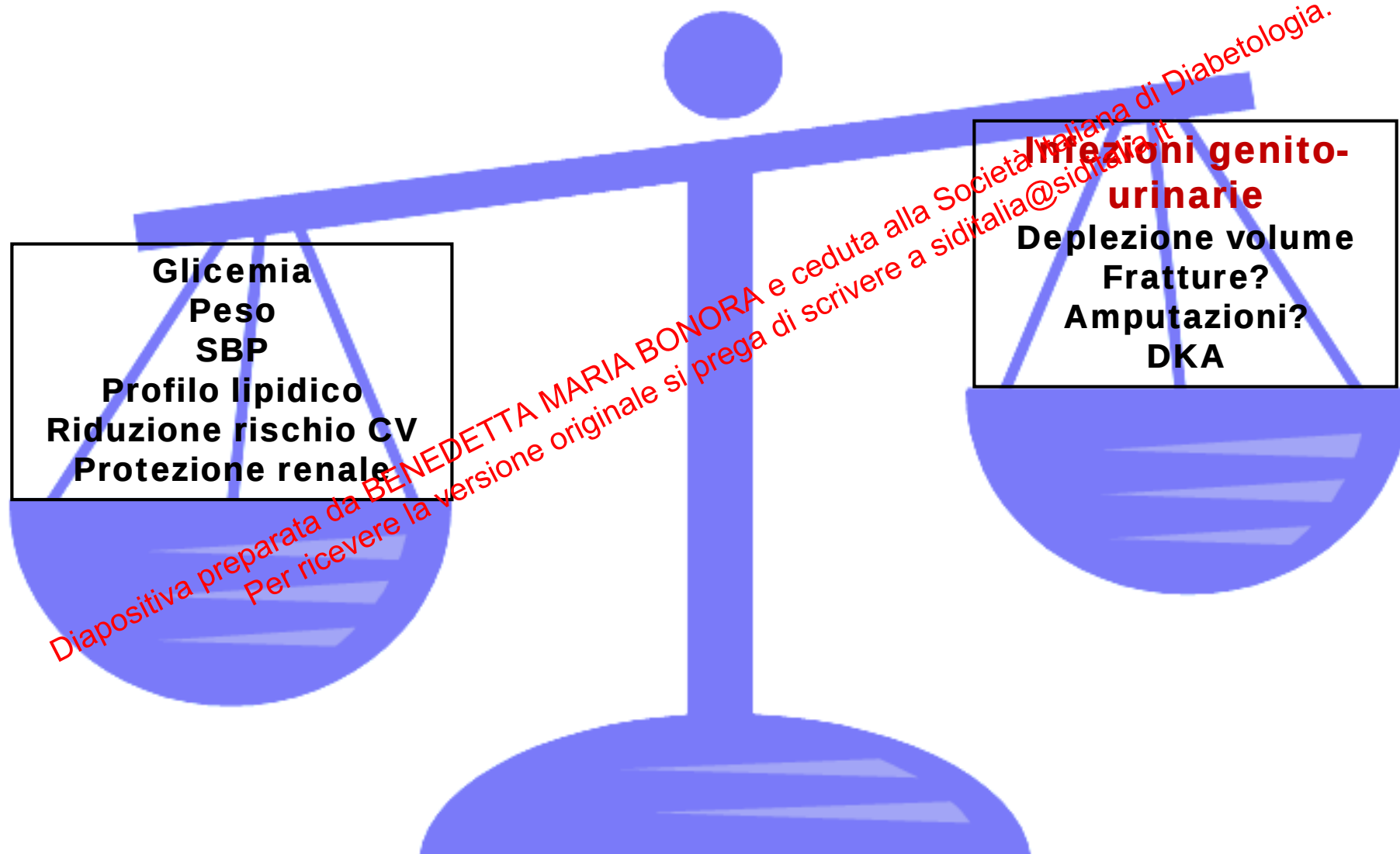
1.54% dei casi è stato fatale

Conclusioni

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (1)

1. I dati FAERS riportano più di 2500 segnalazioni di DKA associate ad un SGLT2i
2. Il tasso di segnalazione di DKA è superiore per gli SGLT2i rispetto ad ipoglicemizzanti diversi dagli SGLT2i
3. Questa sproporzione è ancora più marcata se si vanno a valutare solo le segnalazioni coinvolgenti pazienti con diabete tipo 1
4. Le segnalazioni coinvolgevano un numero maggiore di donne
5. Considerando età e peso corporeo, il fenotipo dei pazienti in cui si è verificata una DKA è molto variabile
6. Variabile è anche la durata del trattamento prima dell'episodio di DKA

SGLT2 inibitori: benefici/rischi



SGLT2 inibitori e infezioni genito-urinarie: dati provenienti dagli RCT e dai FAERS

Scopo:

Valutare se il rischio di infezioni genito-urinarie (GUTI) in pazienti trattati con un SGLT2i viene ridotto dalla contemporanea assunzione di DPP4i

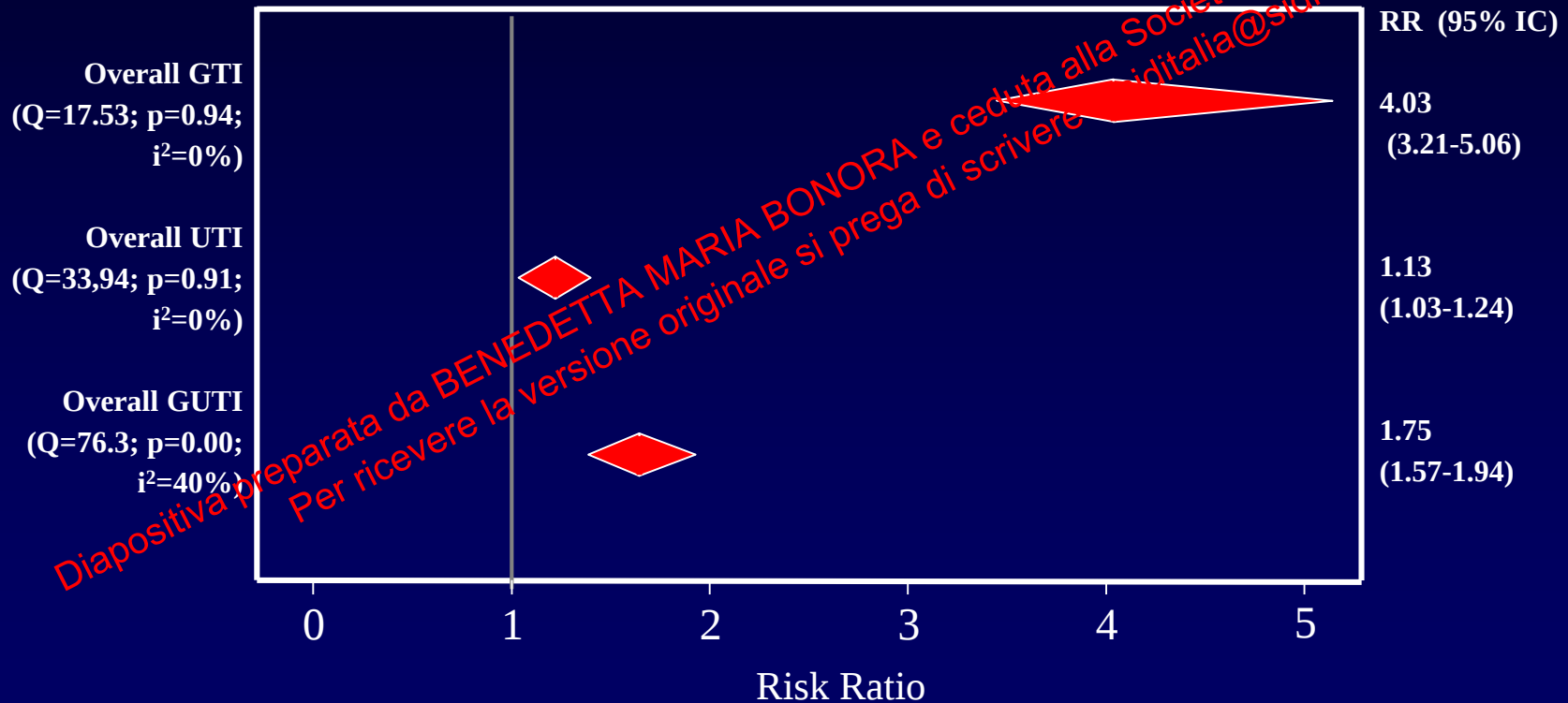
Metodi:

- Revisione sistematica della letteratura per identificare RCT che confrontano la frequenza di GUTI in pazienti in terapia con SGLT2i da solo o combinato con un DPP4i
- Analisi delle segnalazioni di GUTI nei FAERS in pazienti trattati con SGLT2i da solo o in associazione ad un DPP4i

Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (1)

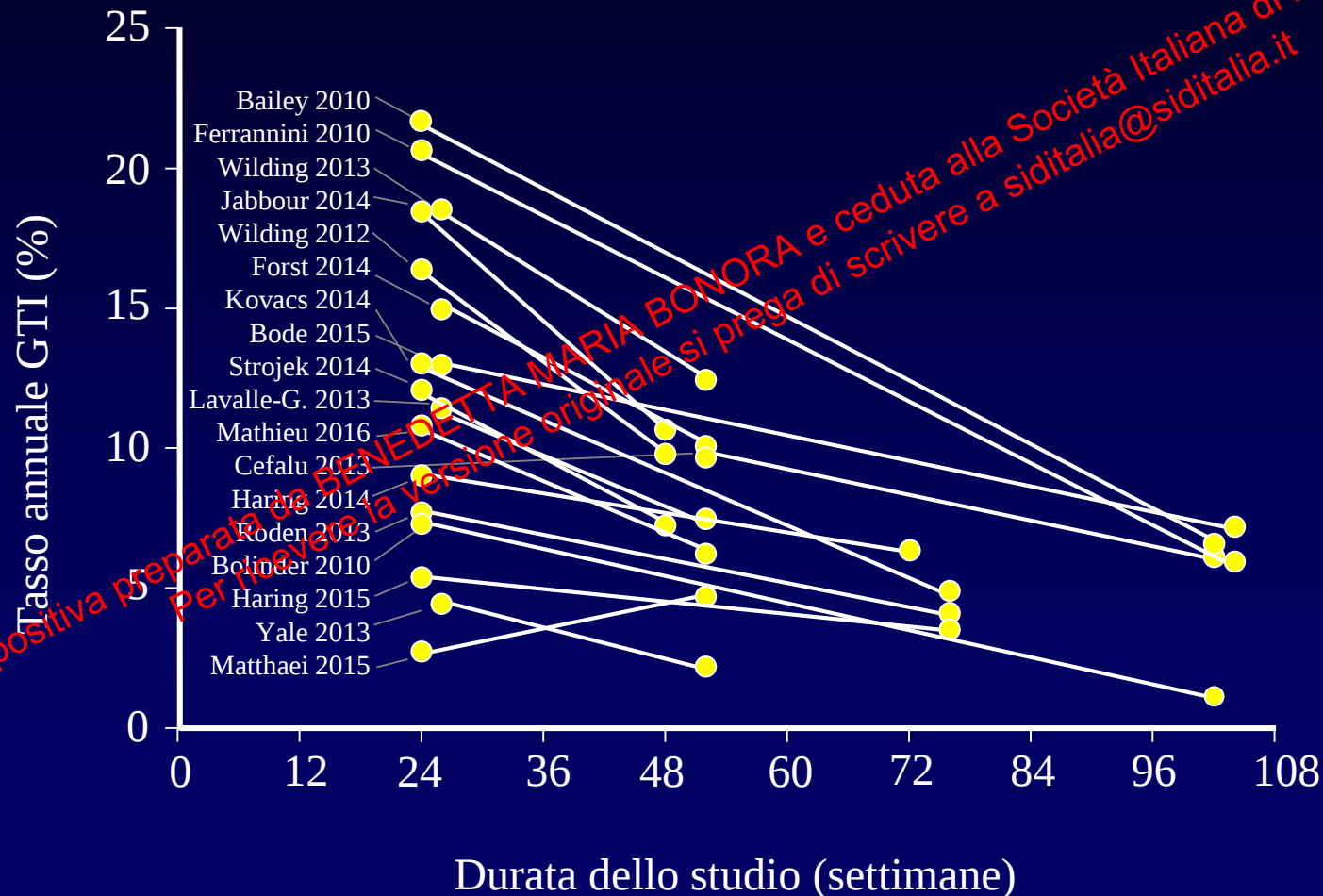
Meta-analisi RCT (28 studi SGLT2i vs PBO)



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (2)

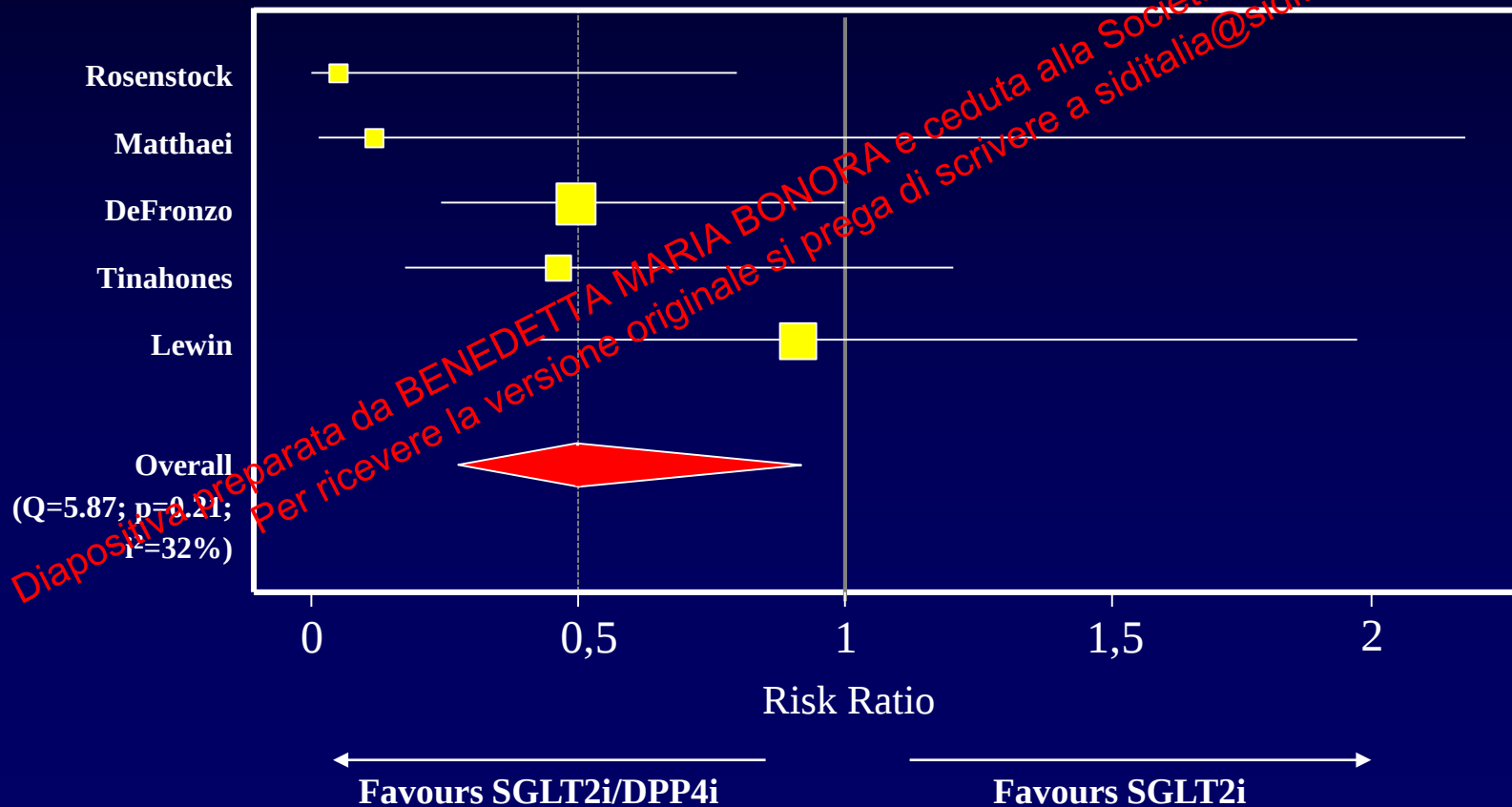
Tasso di infezioni negli studi con extension period



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (3)

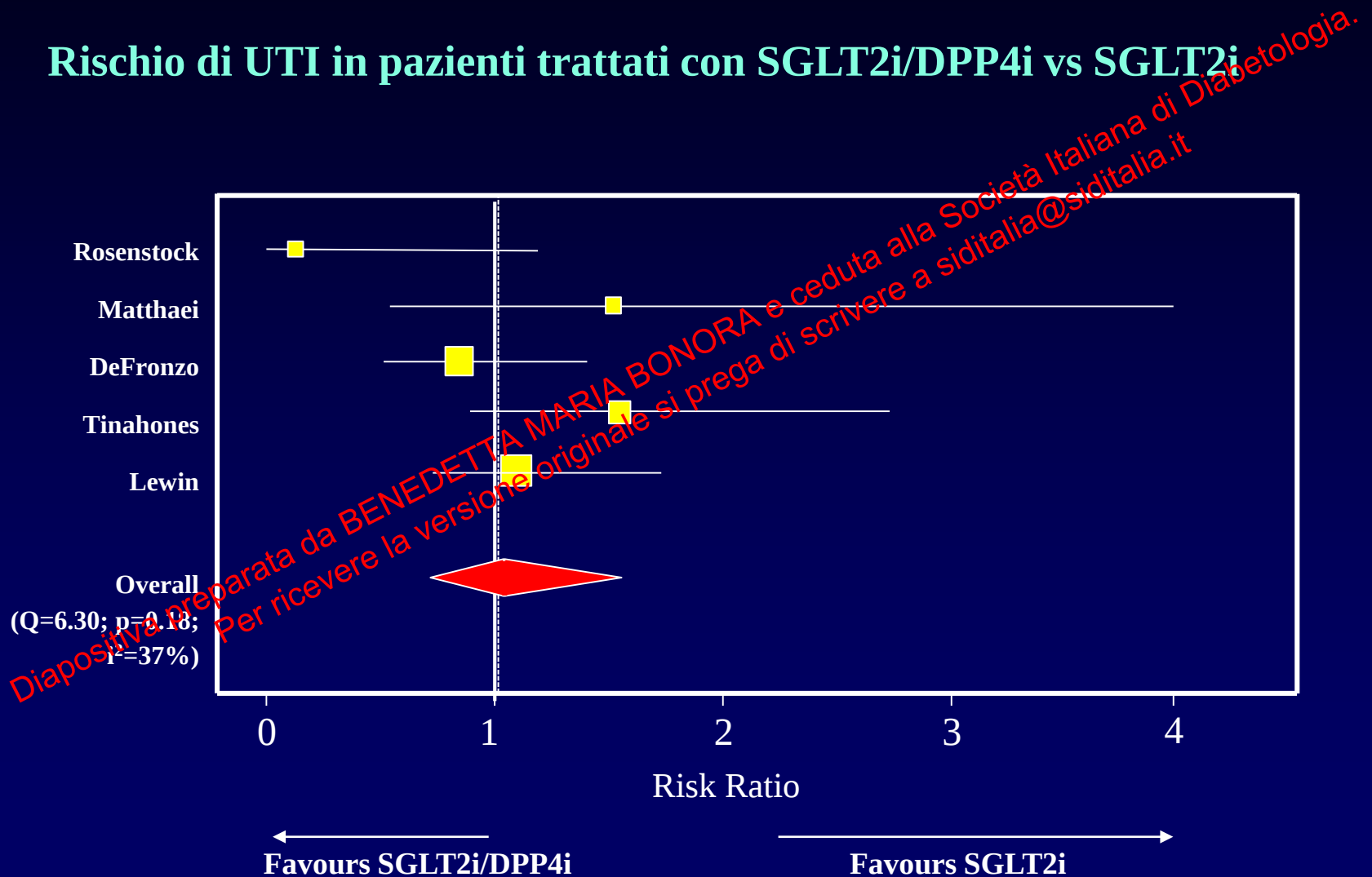
Rischio di GTI in pazienti trattati con SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (4)

Rischio di UTI in pazienti trattati con SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (5)

Rischio di GUTI in pazienti trattati con altre terapie di associazione
vs SGLT2i

	GTI RR (95% IC)	UTI RR (95% IC)
SGLT2i /GLP-1RA vs SGLT2i	0.85 (0.39-1.87)	0.78 (0.35-1.73)
SGLT2i/Met vs SGLT2i	0.99 (0.52-1.87)	0.69 (0.41-1.14)

SGLT2 inibitori e infezioni genito-urinarie: dati provenienti dagli RCT e dai FAERS

Scopo:

Valutare se il rischio di infezioni genito-urinarie (GUTI) in pazienti trattati con un SGLT2i viene ridotto dalla contemporanea assunzione di DPP4i

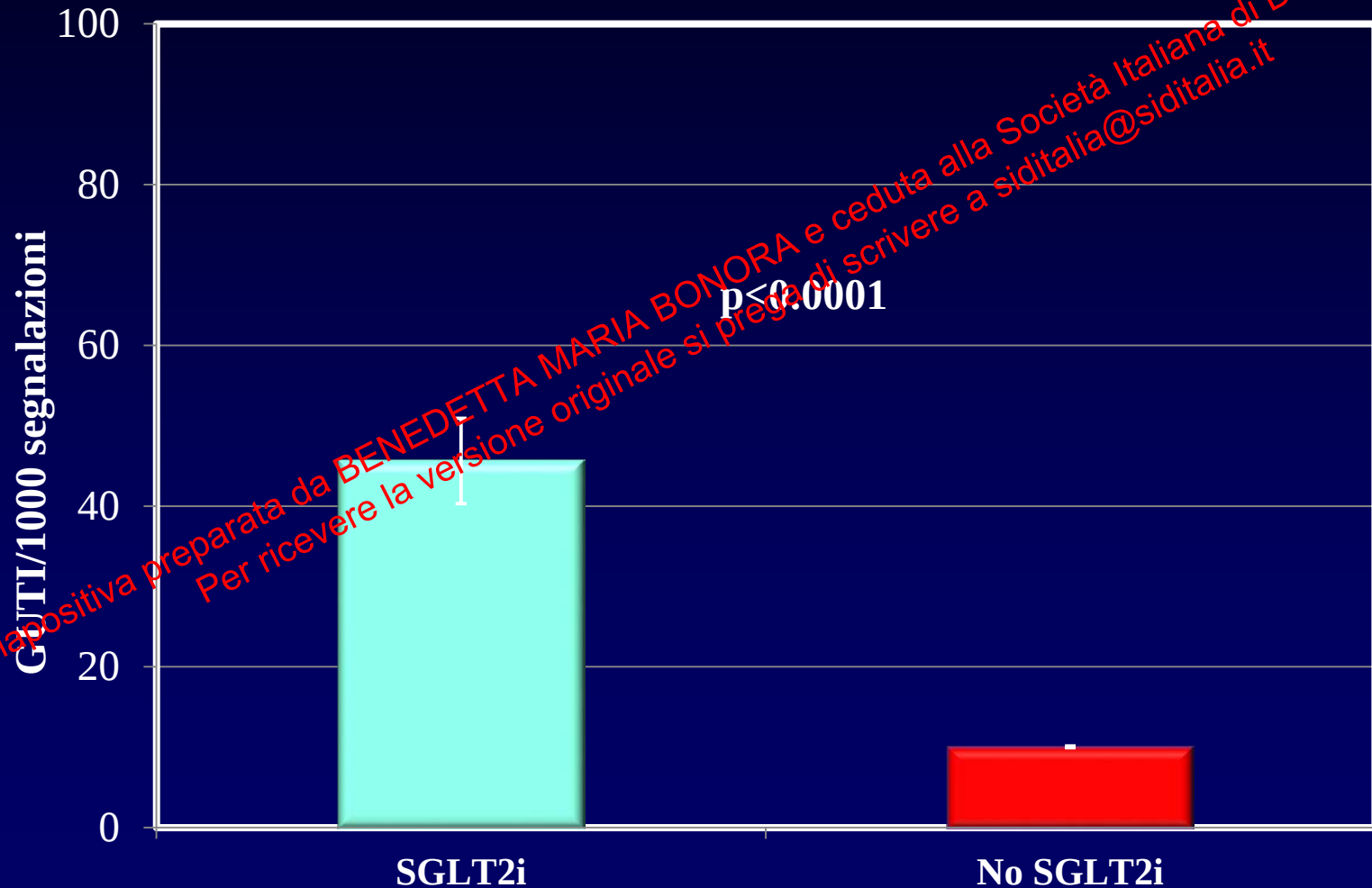
Metodi:

- Revisione sistematica della letteratura per identificare RCT che confrontano la frequenza di GUTI in pazienti in terapia con SGLT2i da solo o combinato con un DPP4i
- Analisi delle segnalazioni di GUTI nei FAERS in pazienti trattati con SGLT2i da solo o in associazione ad un DPP4i

Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (6)

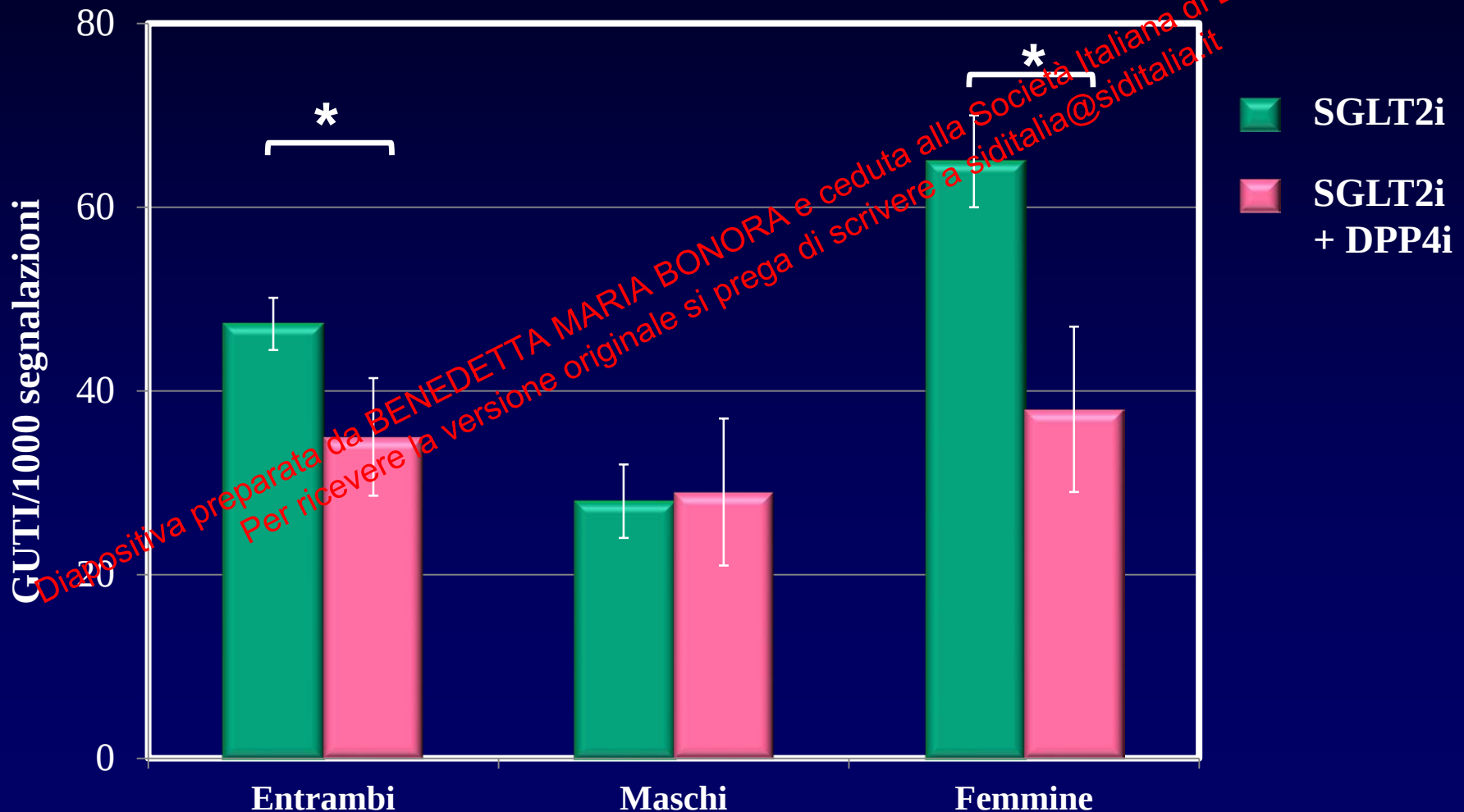
Frequenze di segnalazioni di GUTI nelle FAERS



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (7)

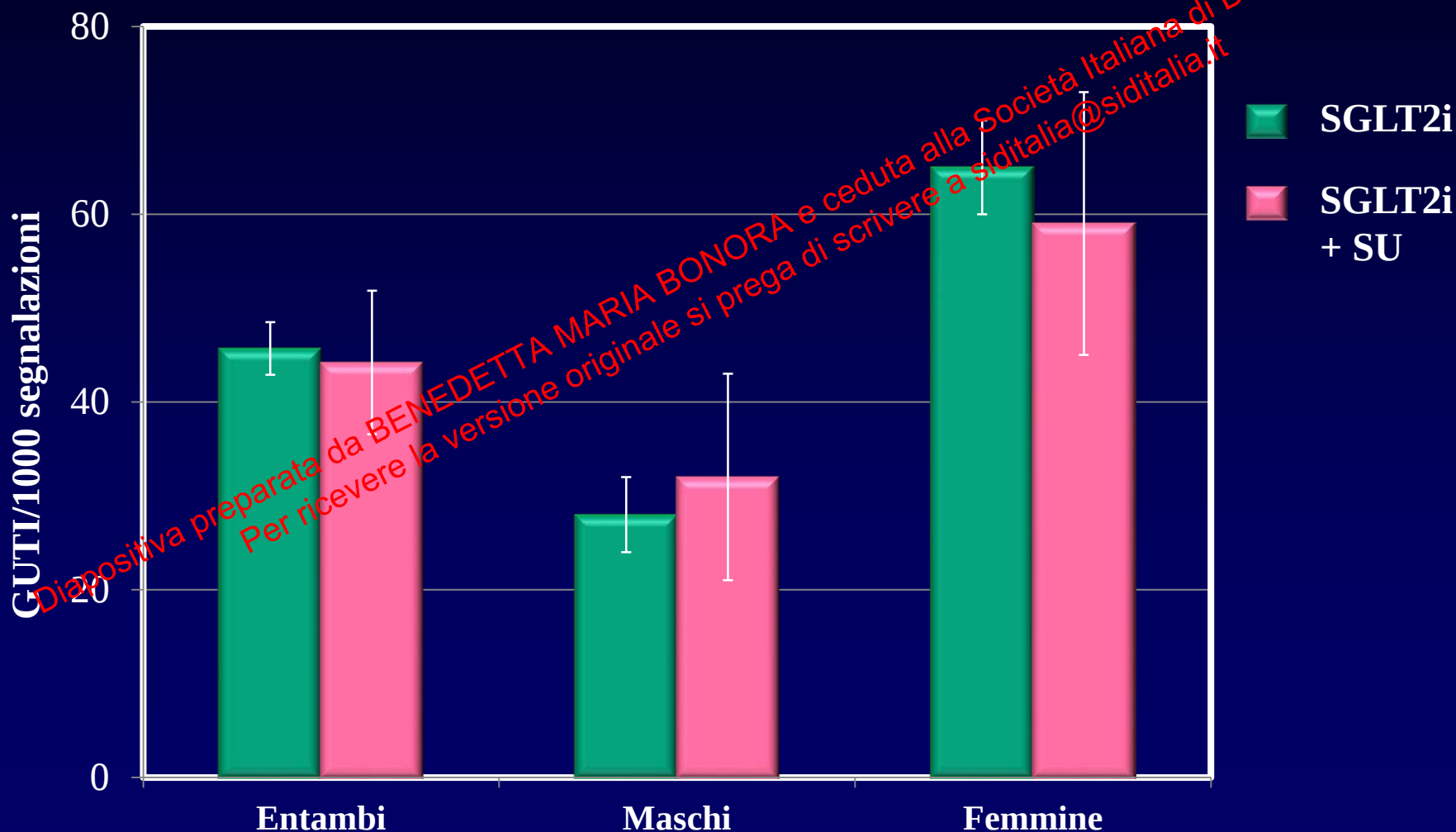
Frequenze di segnalazioni di GUTI nelle FAERS: SGLT2i vs SGLT2i+DPP4i



Risultati

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie (8)

Frequenze di segnalazioni di GUTI nelle FAERS: SGLT2i vs SGLT2i + SU



Conclusioni

Inibitori SGLT2 e infezioni genito-urinarie

- La terapia con inibitori di SGLT2i si associa, negli studi randomizzati controllati, ad un incrementato rischio di infezioni genitourinarie. Infezioni che di solito si verificano nella prima fase del trattamento
- Le segnalazioni FAERS di GUTI riportano più spesso un SGLT2i come farmaco sospetto o terapia concomitante rispetto ad altri ipoglicemizzanti diversi dagli SGLT2i
- Sia i dati dei trial che l'analisi dei FAERS suggeriscono che la combinazione di SGLT2i e DPP4i possa ridurre il rischio di insorgenza di tali infezioni
- I meccanismi coinvolti in tale interazione sembrano indipendenti dal controllo glicemico e necessitano di essere studiati in maggiore dettaglio

Conclusioni

Le OMBRE della terapia con SGLT2i

- Come tutti i farmaci, anche la terapia con SGLT2i è gravata da possibili eventi avversi
- Le infezioni genitali sono l'effetto indesiderato più frequente. Il cui rischio potrebbe essere ridotto dall'assunzione contemporanea di SGLT2i+DPP4i
- Le chetoadidosi, estremamente rare, sono nella maggior parte dei casi legate ad un uso improprio del farmaco e quindi potenzialmente evitabili

Diapositiva preparata da BENEDETTA MARTA BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conclusioni

Le LUCI della terapia con SGLT2i

- La terapia con SGLT2 inibitori ha dimostrato di avere effetti cardiovascolari e renali straordinariamente favorevoli

Effetti che si devono tenere in considerazione nel momento in cui si imposta o si rivaluta la terapia ipoglicemizzante di qualsiasi paziente con diabete tipo 2

- I meccanismi attraverso cui lo fanno sono ancora largamente sconosciuti e non sembrano includere un'azione sul trasporto inverso del colesterolo

Grazie a voi per l'attenzione



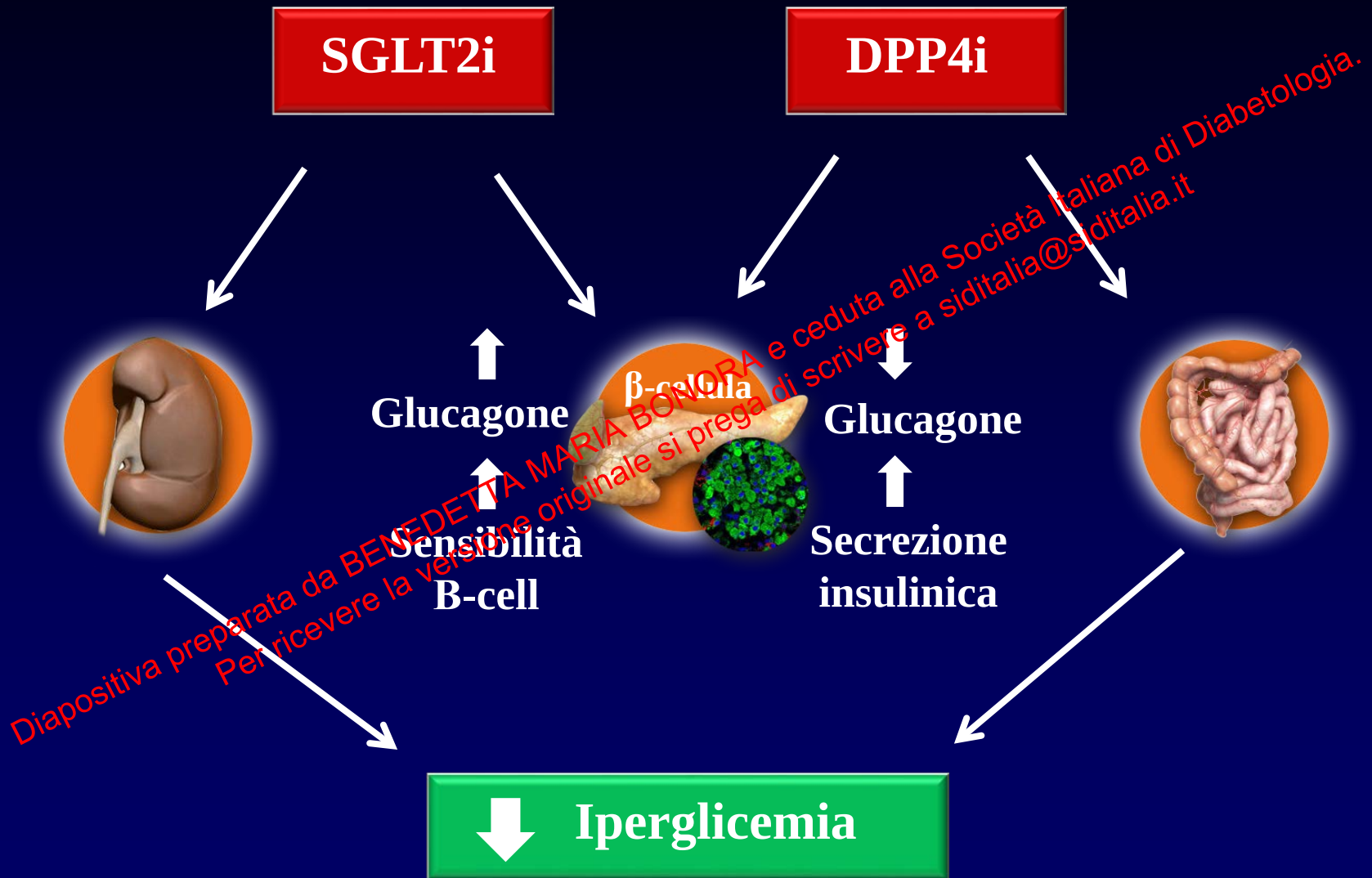
Diapositiva preparata da BENEDETTA MARIA BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Grazie a loro



Diapositiva preparata da **BENEDETTA MARIA BONORA** e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGLT2i e DPP4i



Conclusioni

Inibitori SGLT2 e chetoacidosi (2)

Limiti FAERS

1. La segnalazione non è una dimostrazione di relazione causa-effetto. Il farmaco indicato come “sospetto” è a discrezione del segnalante.
2. Non è disponibile il numero di soggetti esposti → i nostri dati non implicano che il rischio di DKA in pazienti che assumono SGLT2i sia effettivamente aumentato.
3. Molti degli eventi segnalati spontaneamente da pazienti, talvolta senza validazione da parte dei sanitari.
4. Molti report sono incompleti.
5. Maggior parte delle segnalazioni provengono da USA, quindi non necessariamente rappresentativi della popolazione.