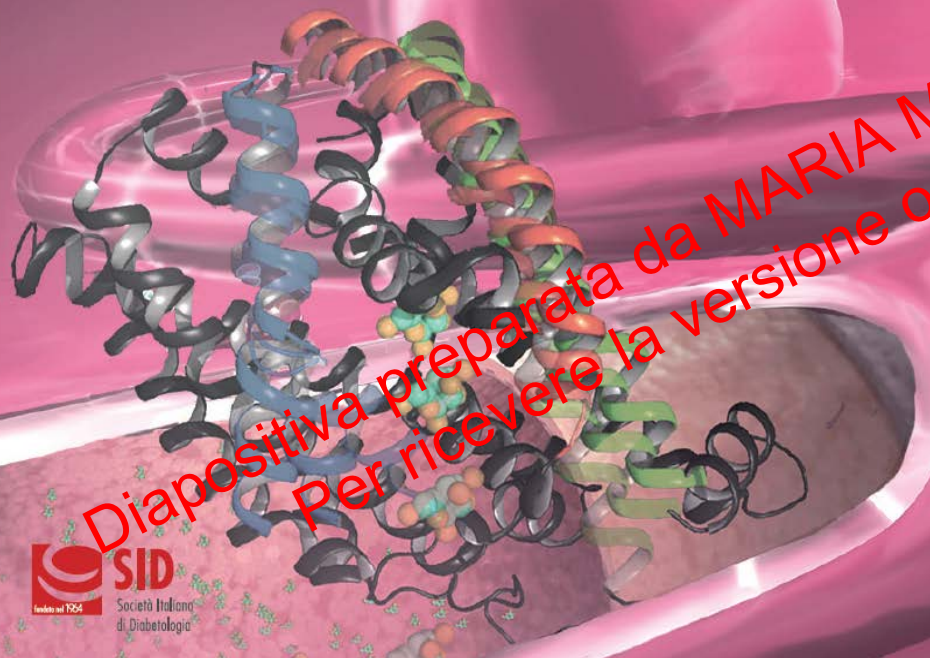


Impatto degli inibitori di **SGLT2** nei pazienti con **DIABETE TIPO 2**

MILANO

26 giugno 2018

HOTEL MICHELANGELO MILAN



Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2

Maria Masulli

**Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università di Napoli Federico II**



Disclosures

La dr.ssa MARIA MASULLI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Abbott, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sanofi Aventis, Sigma Tau

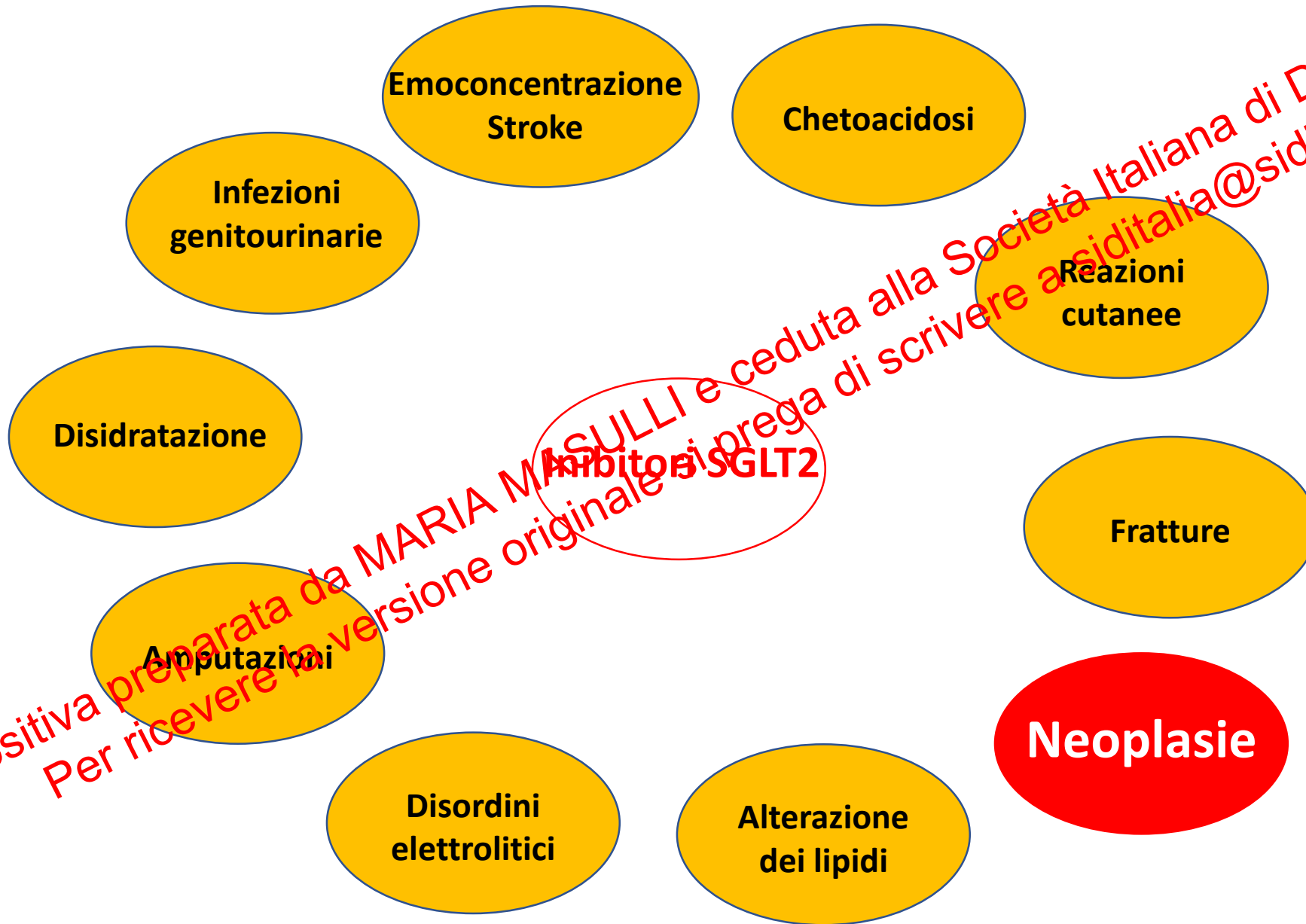
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2



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

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2



Inibitori degli SGLT2 e rischio di cancro

FDA Advisory Committee (2011)
Analisi di 21 trials di fase IIb/III

FDA BRIEFING DOCUMENT

NDA 202293

DAPAGLIFLOZIN ORAL TABLETS, 5 AND 10
MG

SPONSOR: BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tumore alla vescica

- 10 vs 1 casi in dapa vs placebo
- Tutti i casi erano riportati entro 2 anni (1 caso a 3 mesi), avevano manifestato ematuria
- Eterogeneità dei casi

Tumore alla mammella

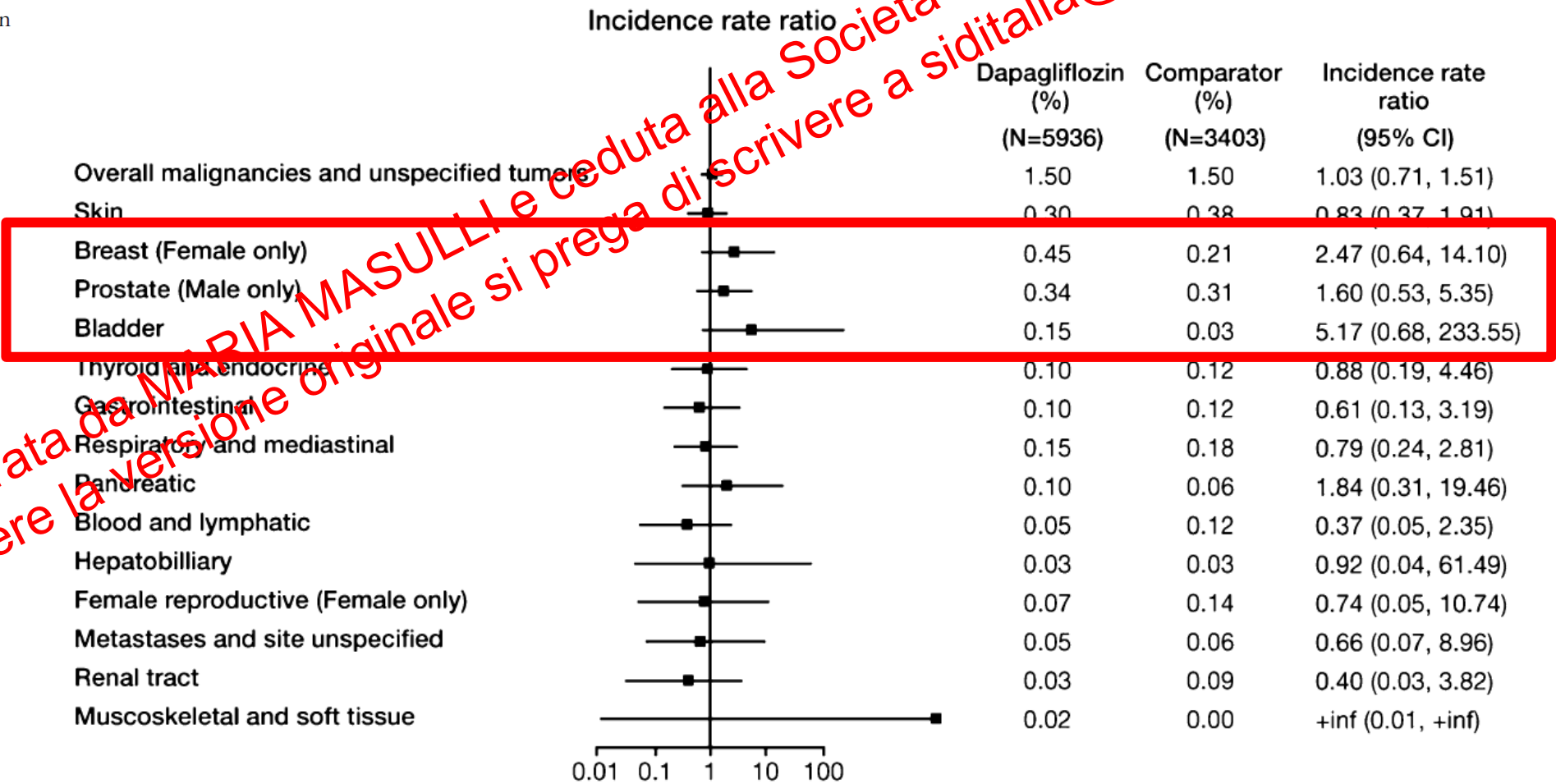
- 12 vs 3 casi in dapa vs placebo
- Incidence rate 0.40/100pts*anno in dapa (95%CI 0.21-0.70)
- Incidence rate 0.19/100pts*anno in placebo (95%CI 0.04-0.56)
- Tutte le donne erano diagnosticate entro 1 anno
- Eterogeneità dei casi

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

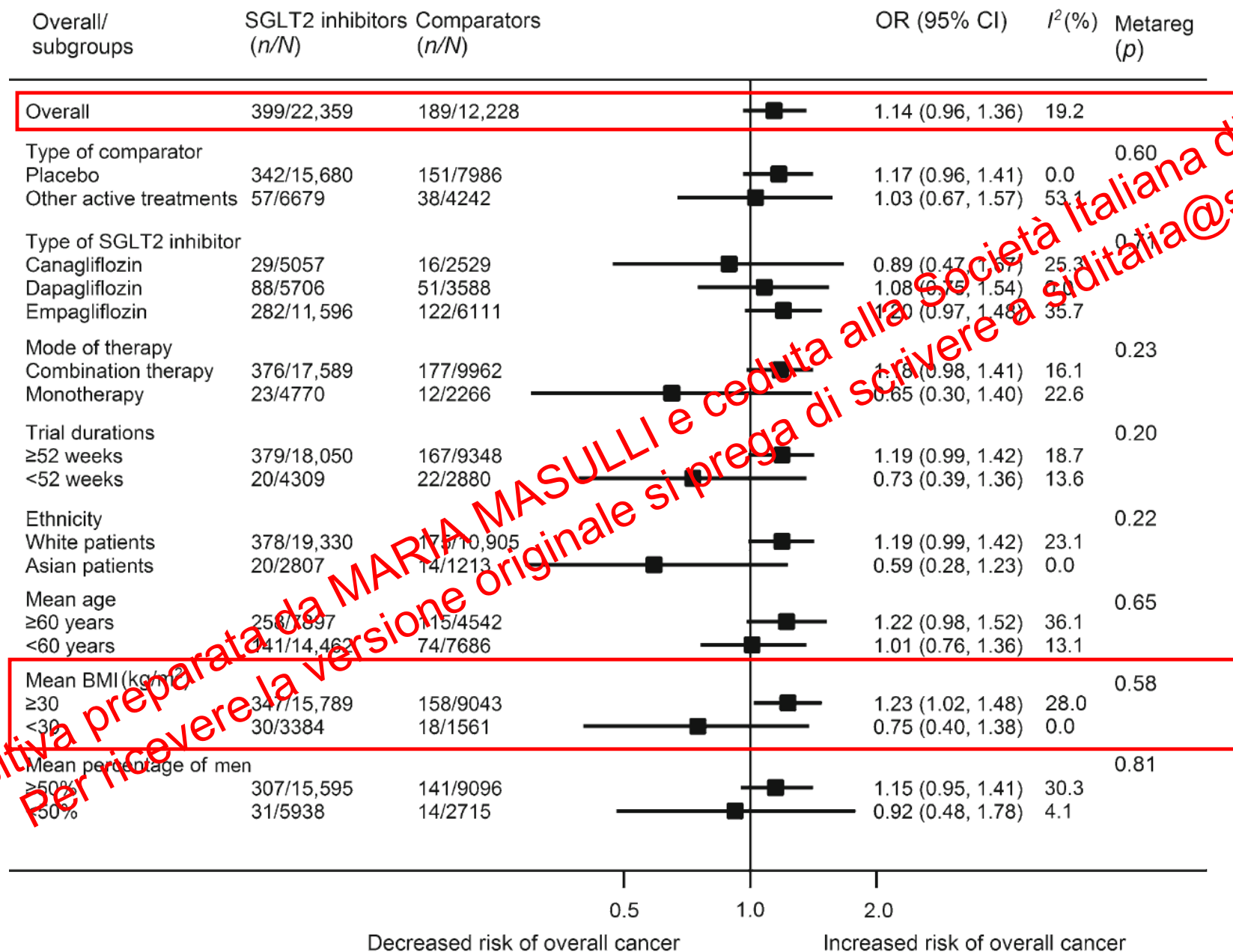
ORIGINAL RESEARCH

Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a ‘Case Study’

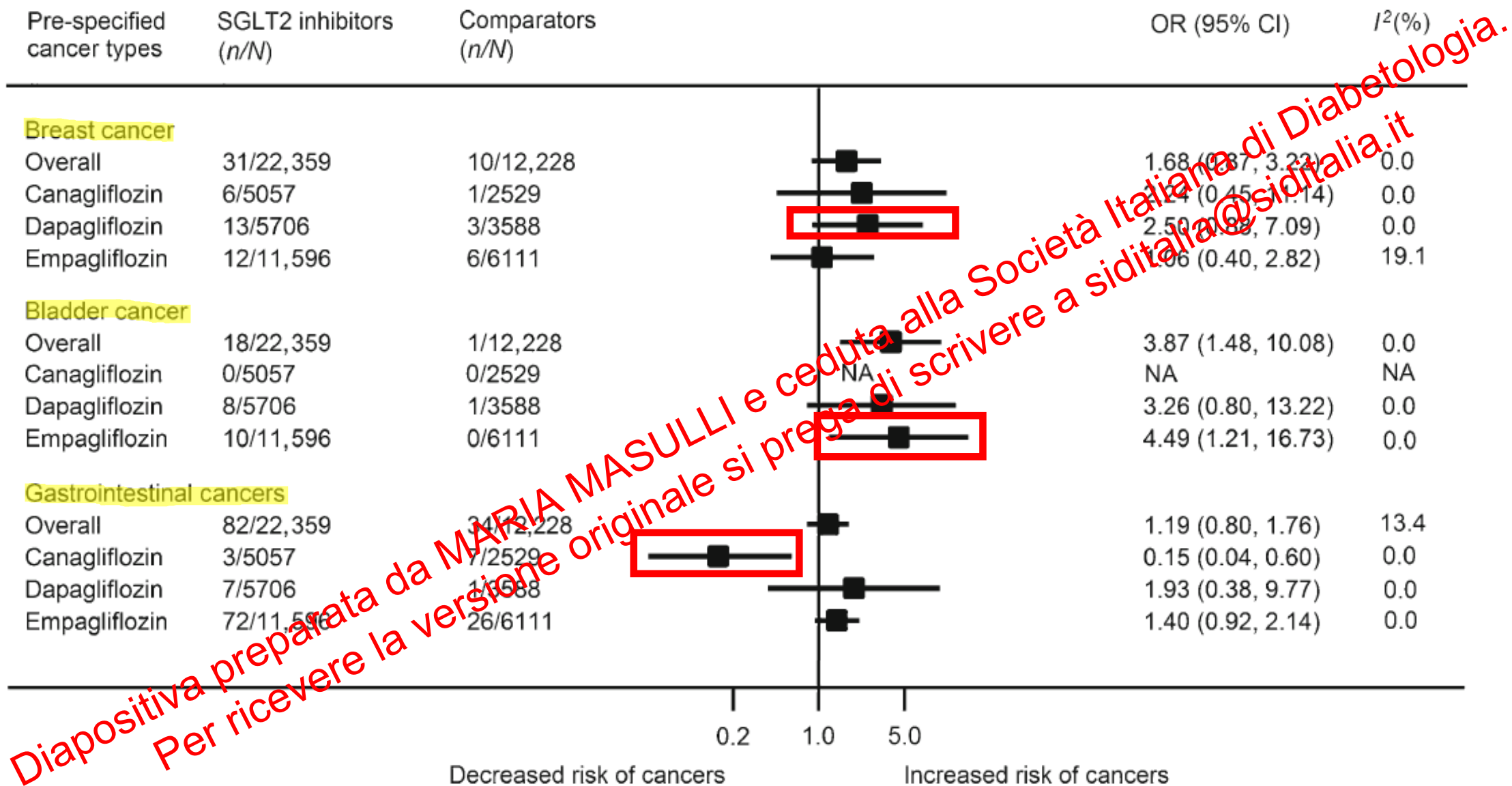
Agata Ptaszynska · Samuel M. Cohen · Edward M. Messing · Timothy P. Reilly · Eva Johnsson · Kristina Johnsson



SGLT2i e cancro. Metanalisi di 46 trials, durata 61 sett, su un totale di 34.569 soggetti.



NON INCLUDE
CANVAS !



Comprende i trials non-CANVAS
Nessuna differenza per Prostate, Respiratory, Renal, Skin cancers

Tang H, et al
Diabetologia 2017

Table 1 Bladder cancer events in the EMPA-REG OUTCOME trial

Events	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 40 mg	Empagliflozin pooled
Events with onset after 6 months' cumulative exposure up to trial termination	<i>n</i> = 2187	<i>n</i> = 2216	<i>n</i> = 2190	<i>n</i> = 4406
Bladder cancer	4 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.3)	10 (0.2)
Bladder cancer	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	5 (0.2)	6 (0.1)
Bladder cancer recurrent	0	0	0	0
Bladder cancer transitional cell carcinoma	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Transitional cell carcinoma	3 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)

Data are *n* (%) with events in patients treated with ≥ 1 dose of study drug

Bladder cancer events were identified based on Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred terms (plus medical review of cases for events coded as transitional cell carcinoma)

Canagliflozin e cancro: lo studio CANVAS

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin <i>event rate per 1000 patient-yr</i>	Placebo	P Value†
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65

Inibitori degli SGLT2 e rischio di cancro

Dapagliflozin: nessun aumento del rischio di cancro nelle pooled analisi e nelle metanalisi, ma segnali verso un aumento del cancro di mammella e vescica

Empagliflozin: lievissimo aumento del rischio di cancro della vescica riportato nell'analisi post-hoc dell'EMPAREG ed in una metanalisi

Canagliflozin: nessun aumento del rischio di cancro, ma riduzione significativa del cancro gastrointestinale in una metanalisi

Risultati non conclusivi per la mancanza di studi ad hoc disegnati, scarsa numerosità dei casi, metodi di raccolta imprecisi, impossibilità a correggere per i confondenti

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2

**Infezioni
genitourinarie**

**Emoconcentrazione
Stroke**

Chetoacidosi

**Reazioni
cutanee**

Disidratazione

Amputazioni

Fratture

**Disordini
elettrolitici**

**Alterazione
dei lipidi**

Neoplasie

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

Inibitori degli SGLT2 e infezioni genitourinarie

TABLE 1 Network meta-analysis results of category effect of SGLT2 inhibitors on UTI (lower triangle) and genital infections (upper triangle)

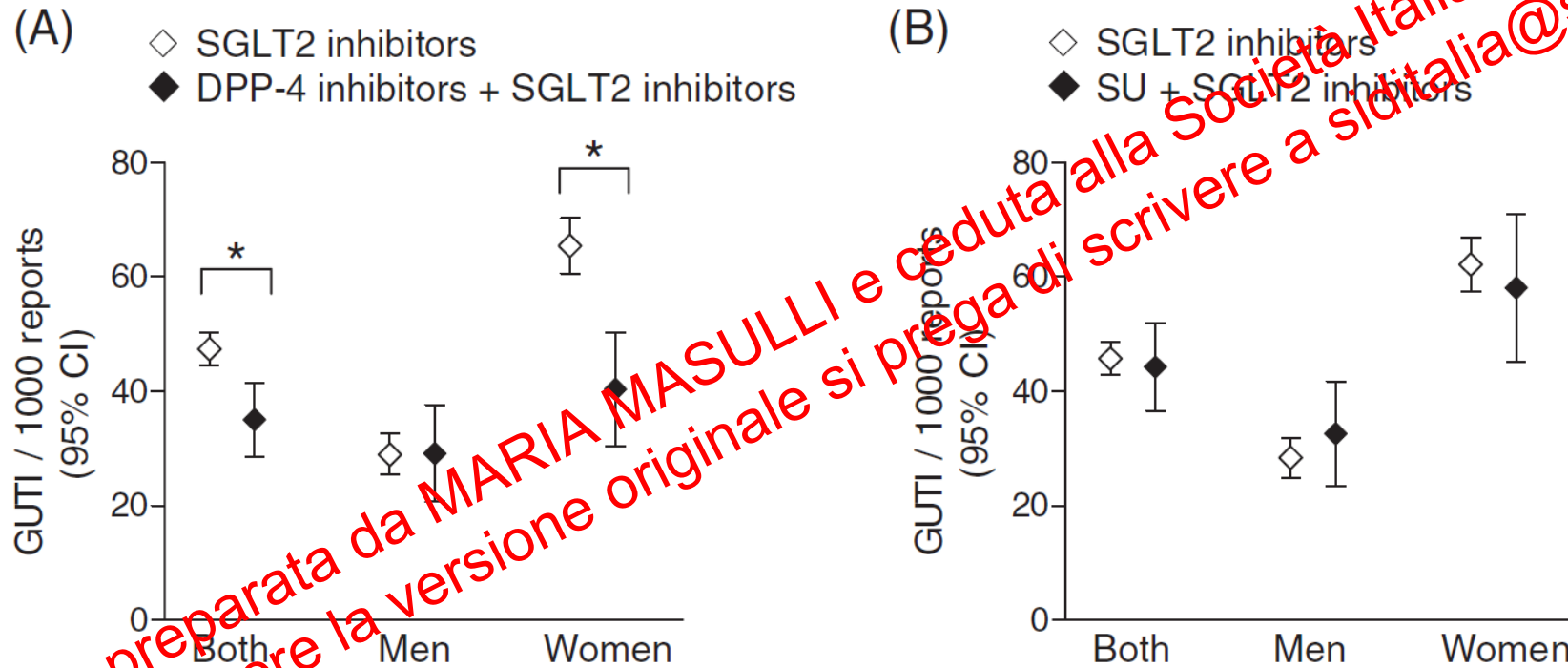
ACT	0.98 (0.02, 50.43)	0.58 (0.02, 14.76)	<u>0.26 (0.19, 0.34)</u>	<u>0.21 (0.15, 0.27)</u>	<u>0.19 (0.14, 0.26)</u>	0.93 (0.70, 1.25)
0.33 (0.06, 1.72)	IPRA	0.60 (0.00, 95.79)	0.26 (0.01, 13.45)	0.21 (0.00, 10.96)	0.19 (0.00, 9.84)	0.95 (0.02, 48.65)
0.63 (0.02, 15.72)	1.87 (0.05, 69.02)	LUSEO	0.44 (0.02, 11.10)	0.36 (0.01, 9.00)	0.32 (0.01, 8.13)	1.60 (0.06, 40.08)
0.99 (0.84, 1.18)	2.97 (0.58, 15.20)	1.59 (0.06, 39.73)	EMPA	0.81 (0.57, 1.14)	0.73 (0.52, 1.03)	<u>3.64 (2.87, 4.63)</u>
<u>0.78 (0.62, 0.98)</u>	2.34 (0.45, 12.07)	1.25 (0.05, 31.45)	<u>0.70 (0.64, 0.97)</u>	DAPA	0.90 (0.62, 1.32)	<u>4.51 (3.37, 6.04)</u>
0.88 (0.71, 1.08)	2.62 (0.51, 13.53)	1.40 (0.06, 35.23)	0.86 (0.72, 1.08)	1.12 (0.87, 1.45)	CANA	<u>4.99 (3.74, 6.67)</u>
1.00 (0.84, 1.20)	3.00 (0.59, 15.31)	1.60 (0.06, 40.08)	1.01 (0.91, 1.12)	<u>1.28 (1.06, 1.54)</u>	1.14 (0.94, 1.39)	PLA

Comparisons between treatments should be read from left to right and the estimate shown as OR with 95% CI is in the common cell between the column-defining treatment and the row-defining treatment. ORs < 1 favour the column-defining treatment. Statistically different results are in bold and underscored.

ACT, active treatments; CANA, canagliflozin; DAPA, dapagliflozin; EMPA, empagliflozin; IPRA, ipragliflozin; LUSEO, luseogliflozin; PLA, placebo.

Dapa si associa ad aumentato rischio di UTI solo al dosaggio di 10 mg ma non a 5 o 2,5 mg

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors



Dati derivati dalle segnalazioni degli eventi avversi all'FDA da tutto il mondo

Inibitori degli SGLT2 e infezioni genitourinarie: meccanismi proposti

- La glicosuria indebolisce il sistema immune locale
- La glicosuria alimenta le infezioni
- L'associazione con inibitori DPP4, riducendo la glicemia e quindi la glicosuria, potrebbe avere effetto protettivo sulle infezioni genitali
- Speculazioni su attività antibatterica diretta degli inibitori DPP4, rilascio di citochine antinfiammatorie

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

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2



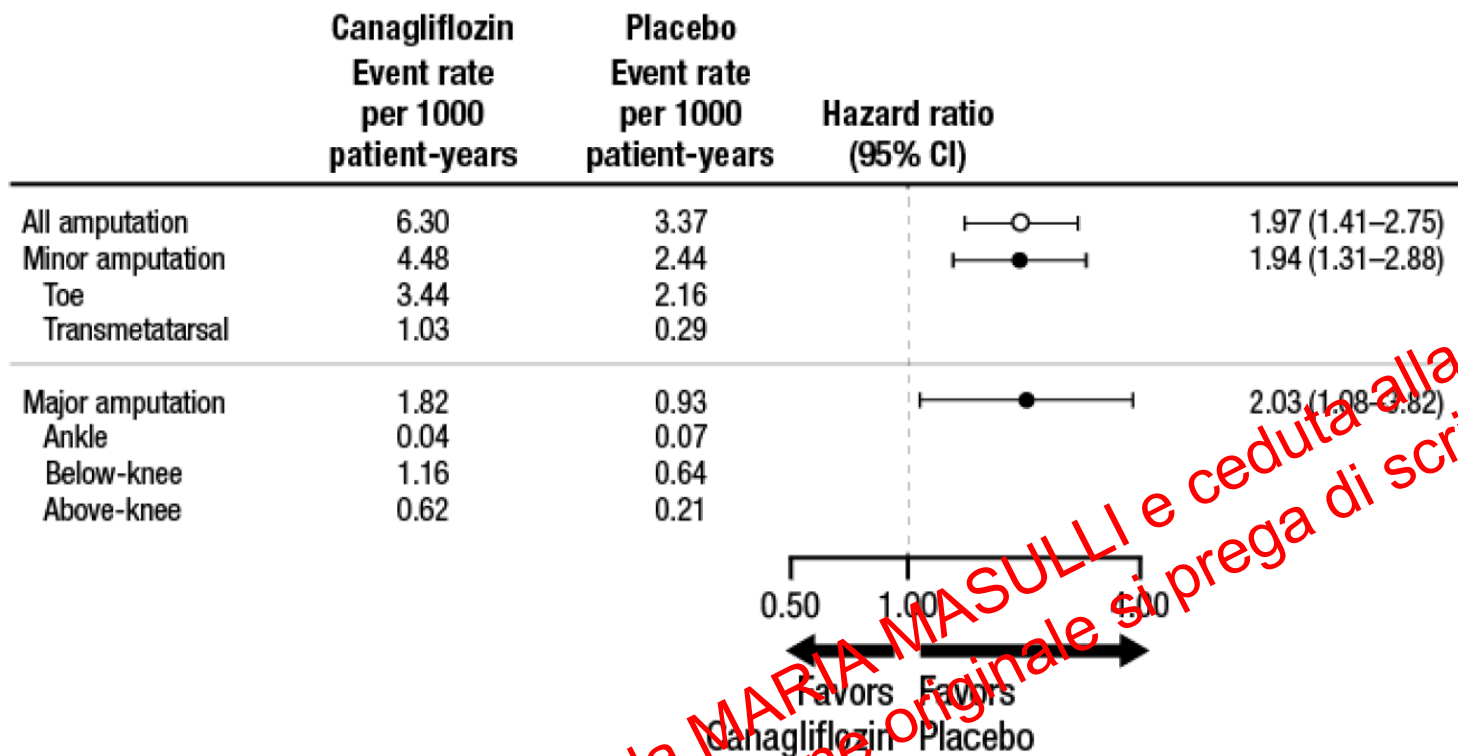
Diapositiva
Per i

Inibitori degli SGLT2 e rischio di amputazione

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.6	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001

Canagliflozin ed amputazioni: lo studio CANVAS



	Canagliflozin Per 1000 patient-years	Placebo Per 1000 patient-years	Hazard ratio (95% confidence interval)
History of amputation			
Yes	96.30	59.16	2.15 (1.11–4.19)
No	4.68	2.48	1.88 (1.27–2.78)
History of peripheral vascular disease			
Yes	12.09	8.16	1.39 (0.80–2.40)
No	5.20	2.41	2.34 (1.53–3.58)

Table 1. CANVAS Amputations

	Placebo N=1,441	Canagliflozin 100 mg N=1,445	Canagliflozin 300 mg N=1,441	Canagliflozin (pooled) N=2,886
Patients with an amputation, n (%)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	95 (3.3)
Total amputations*	33	83	79	162
Amputation incidence rate (per 1,000 patient-years)	2.8	6.2	5.5	5.9
Hazard ratio (95% CI)	—	2.24 (1.36, 3.69)	2.01 (1.20, 3.34)	2.12 (1.34, 3.38)

* Some patients had more than one amputation.

Table 2. CANVAS-R Amputations

	Placebo N=2,903	Canagliflozin 100 mg (with up-titration to 300 mg) N=2,904
Patients with an amputation, n (%)	25 (0.9)	45 (1.5)
Total amputations*	36	59
Amputation incidence rate (per 1,000 patient-years)	4.2	7.5
Hazard ratio (95% CI)	—	1.80 (1.10, 2.93)

* Some patients had more than one amputation.



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

Drug Safety Communications

FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)

This information is an update to the [FDA Drug Safety Communication: Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin \(Invokana, Invokamet\); FDA to investigate](#) issued on May 18, 2016.

Safety Announcement

[5-16-2017] Based on new data from two large clinical trials, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has concluded that the type 2 diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) causes an increased risk of leg and foot amputations. We are requiring new warnings, including our most prominent **Boxed Warning**, to be added to the canagliflozin drug labels to describe this risk.

Health care professionals should, before starting canagliflozin, consider factors that may predispose patients to the need for amputations. These factors include a history of prior amputation, peripheral vascular disease, neuropathy, and diabetic foot ulcers. Monitor patients receiving canagliflozin for the signs and symptoms described above and discontinue canagliflozin if these complications occur.

Inibitori degli SGLT2 e rischio di amputazione: meccanismi ipotizzati

- Ipovolemia
- Ridotta perfusione, in pazienti con alterata risposta arteriolare, può facilitare la necrosi
- Effetto diretto sulla funzione vascolare
- Aumentata viscosità
- L'improvvisa sospensione dei farmaci potrebbe portare modifiche emodinamiche con spasmo ed ischemia distale

**... ma questo è un effetto di classe oppure della
singola molecola?**

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



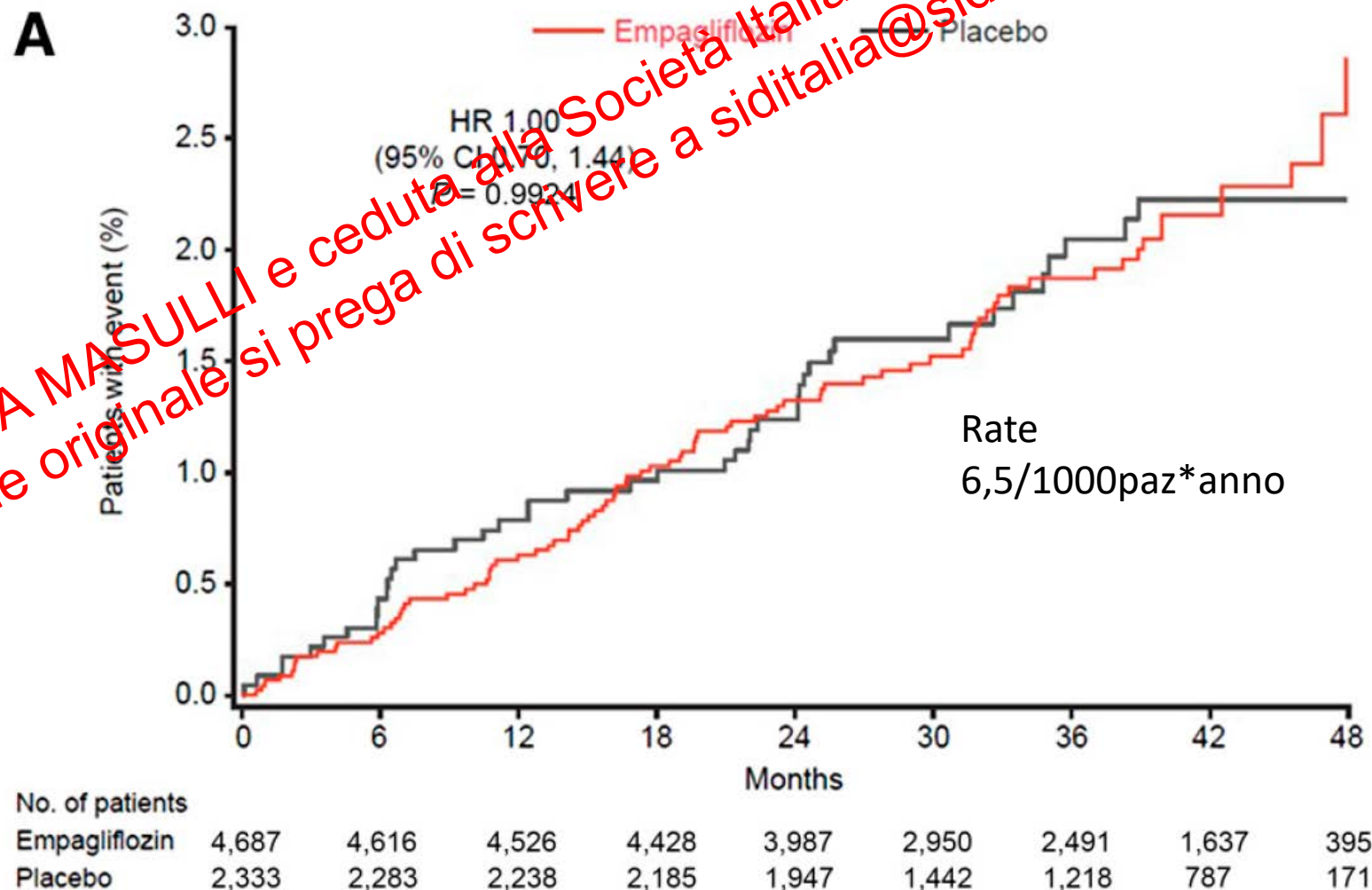
Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial

Diabetes Care 2018;41:e4–e5 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>

Silvio E. Inzucchi,¹ Hristo Iliev,²
Egon Pfarr,² and Bernard Zinman³

Limiti:

- Analisi post hoc
- Eventi ricercati manualmente tra le segnalazioni di EAG



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

Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials

Serge Jabbour MD¹ | Jochen Seufert MD, PhD, FRCPE² | Andre Scheen MD, PhD³ |
Clifford J. Bailey PhD⁴ | Cathrina Karup MD⁵ | Anna M. Langkilde MD, PhD⁶

Amputation	Placebo/comparator-controlled 30 study pool	
	Control (N = 4629; 4177 patient-years)	Dapagliflozin total (N = 9195; 8059 patient-years)
Patients with lower-limb amputation, n (%)	7 (0.2)	8 (0.1)

Su raccomandazione dell'EMA, lo studio DECLARE ha dovuto raccogliere sistematicamente e in maniera strutturata i dati relativi alle amputazioni

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

Differenze tra EMPAREG – CANVAS - DECLARE

EMPA-REG Empagliflozin	CANVAS Canagliflozin	DECLARE Dapagliflozin
Empagliflozin vs Placebo per 3.1 anni	Canagliflozin vs Placebo per 3 anni e mezzo	Dapagliflozin vs Placebo
7020 pazienti	Oltre 10.000 pazienti	Oltre 17.000 pazienti
100% in prevenzione secondaria	65 % in prevenzione secondaria	40% in prevenzione secondaria
22% con vasculopatia periferica	20% con vasculopatia periferica	15% con vasculopatia periferica
Pubblicato a novembre 2015	Pubblicato a giugno 2017	Risultati attesi a breve
Discontinuazione della terapia 25%	Discontinuazione della terapia 29%	Risultati attesi a breve
Ipovolemia simile in empa vs placebo	Ipovolemia maggiore in cana vs placebo	Risultati attesi a breve
Non ha evidenziato differenze nel rischio di amputazioni rispetto a placebo, ma questo studio non è stato disegnato in modo da valutare questo outcome	Maggior rischio di amputazioni delle dita del piede, del piede o della gamba con Canagliflozin vs placebo: 6,3 vs 3,4 pazienti per 1000/anno	Studio sulla sicurezza CV di Dapagliflozin, è ancora in corso ed EMA ha richiesto di iniziare a raccogliere sistematicamente i dati delle amputazioni

Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor

Results From the EASEL Population-Based Cohort Study
(Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World)

Circulation

Population-based cohort study among patients with type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease newly initiated on antihyperglycemic agents within the US Department of Defense Military Health System between April 1, 2013, and December 31, 2016

	Non-SGLT2i (N=12,629)		SGLT2i (N=12,629)		Hazard ratio (95% CI)	P value
	Events (n)	Incidence rate per 100 patient-years	Events (n)	Incidence rate per 100 patient-years		
Composite of ACM and HHF	626	3.01	363	1.73		<0.0001
ACM	475	2.26	272	1.29		<0.0001
HHF	188	0.99	108	0.51		<0.0001
MACE	714	3.45	483	2.31		<0.0001
Nonfatal stroke	125	0.60	108	0.51		0.2190
Nonfatal myocardial infarction	218	0.71	121	0.58		0.0888
Composite of MACE and HHF	845	4.11	567	2.72		<0.0001
BJA*	35	0.09	35	0.17		0.0183

0.25 0.50 1.00 2.00 4.00

Favors SGLT2i Favors Non-SGLT2i

Supplemental Table V. Number and Rate of BKA Outcomes by SGLT2i Medication and Non-SGLT2i Matches in the Propensity-Matched Cohort*

Analytic Approach	Canagliflozin matched cohort		Dapagliflozin matched cohort		Empagliflozin matched cohort	
	Canagliflozin	Non-SGLT2i	Dapagliflozin	Non-SGLT2i	Empagliflozin	Non-SGLT2i
	(n=7,333)	(n=7,333)	(n=1,955)	(n=1,955)	(n=3,341)	(n=3,341)
Intent-to-treat[†], n	29	9	3	4	3	5
Follow-up, y	15,045.7	12,247.0	3,448.2	3,290.8	2,567.9	5,445.0
Incidence rate per 100 person-years	0.19	0.07	0.09	0.12	0.12	0.09
On- treatment[†], n	12	4	2	2	3	3
Follow-up, y	8,217.9	7,122.9	2,020.3	1,931.0	1,898.4	3,193.5
Incidence rate per 100 person-years	0.15	0.06	0.10	0.10	0.16	0.09

Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D)

Patrick B. Ryan PhD¹ | John B. Buse MD² | Martijn J. Schuemie PhD¹ |
Frank DeFalco BA³ | Zhong Yuan MD, PhD¹ | Paul E. Stang PhD¹ | Jesse A. Berlin ScD⁴ |
Norman Rosenthal MD³

POSTER PRESENTED AT THE 78TH SCIENTIFIC SESSIONS OF
THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA)

JUNE 22-26, 2018; ORLANDO, FLORIDA

Diabetes Obes Metab. 2018;1-13

OBJECTIVE

- To examine the comparative effects of CANA versus other SGLT2i and non-SGLT2i AHAs on the risk of HHF and BKLE amputation in patients with T2D, overall and in the subpopulation with established cardiovascular disease, across 4 US administrative claims databases

METHODS

Registration

- The study protocol was reviewed by the US Food and Drug Administration prior to execution and registered on ClinicalTrials.gov (NCT03492580)

Data Sources

- De-identified patient-level data were used from the following 4 databases:
 - Truven MarketScan® Commercial Claims and Encounters (CCAE)
 - Truven MarketScan® Multi-state Medicaid (MDCD)
 - Truven MarketScan® Medicare Supplemental Beneficiaries (MDCR)
 - OptumInsight's Clinformatics® Datamart (Optum)

Exposure Cohorts

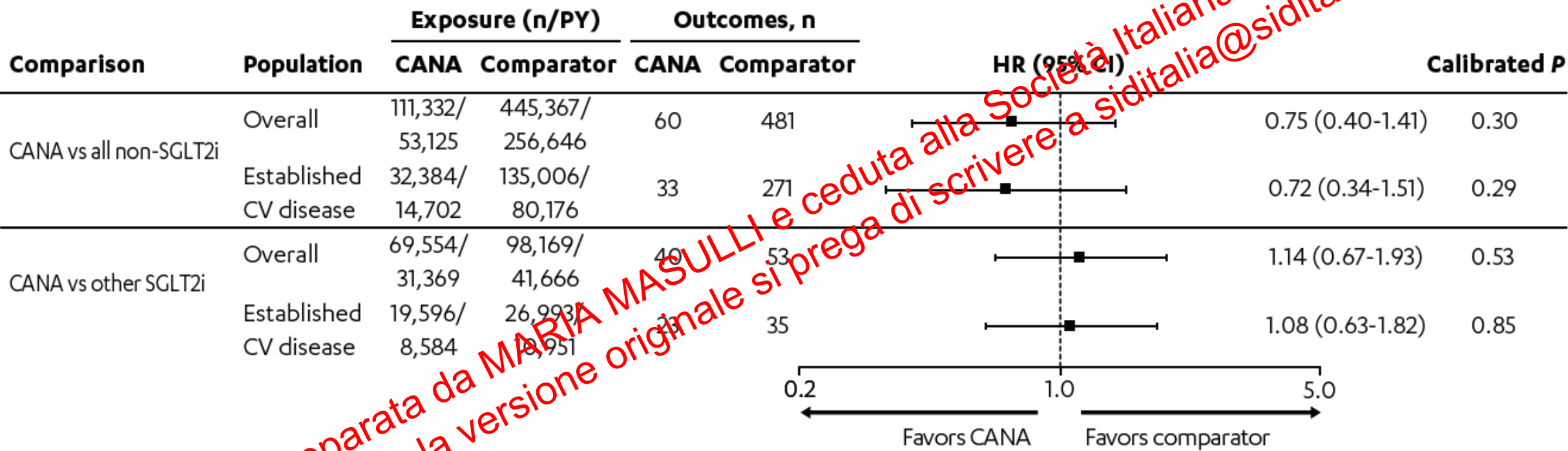
- Exposure cohorts consisted of patients who were new users of:
 - CANA
 - Other SGLT2i (EMPA or dapagliflozin)
 - All non-SGLT2i (any dipeptidyl peptidase-4 inhibitor [DPP-4i], glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonist, thiazolidinedione, sulfonylurea, insulin, or other AHA [acarbose, bromocriptine, miglitol, nateglinide, and repaglinide])

Exposure Time and Meta-analysis

- Across the 4 databases, there were 3 exposure cohorts: 143,037 new users of CANA, 71,053 new users of other SGLT2i, and 463,953 new users of all non-SGLT2i (**Table 1**)

- The subpopulation with established CV disease consisted of 43,115 new users of CANA, 31,056 new users of other SGLT2i, and 116,353 new users of all non-SGLT2i across the 4 databases

Figure 3. Meta-analytic estimate of the risk of BKLE amputation in the on-treatment population.



Limiti dello studio OBSERVE 4-D

- Basso numero di eventi
- Corto follow-up (mediana 6 mesi)
- Limiti intrinseci degli studi osservazionali

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

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2



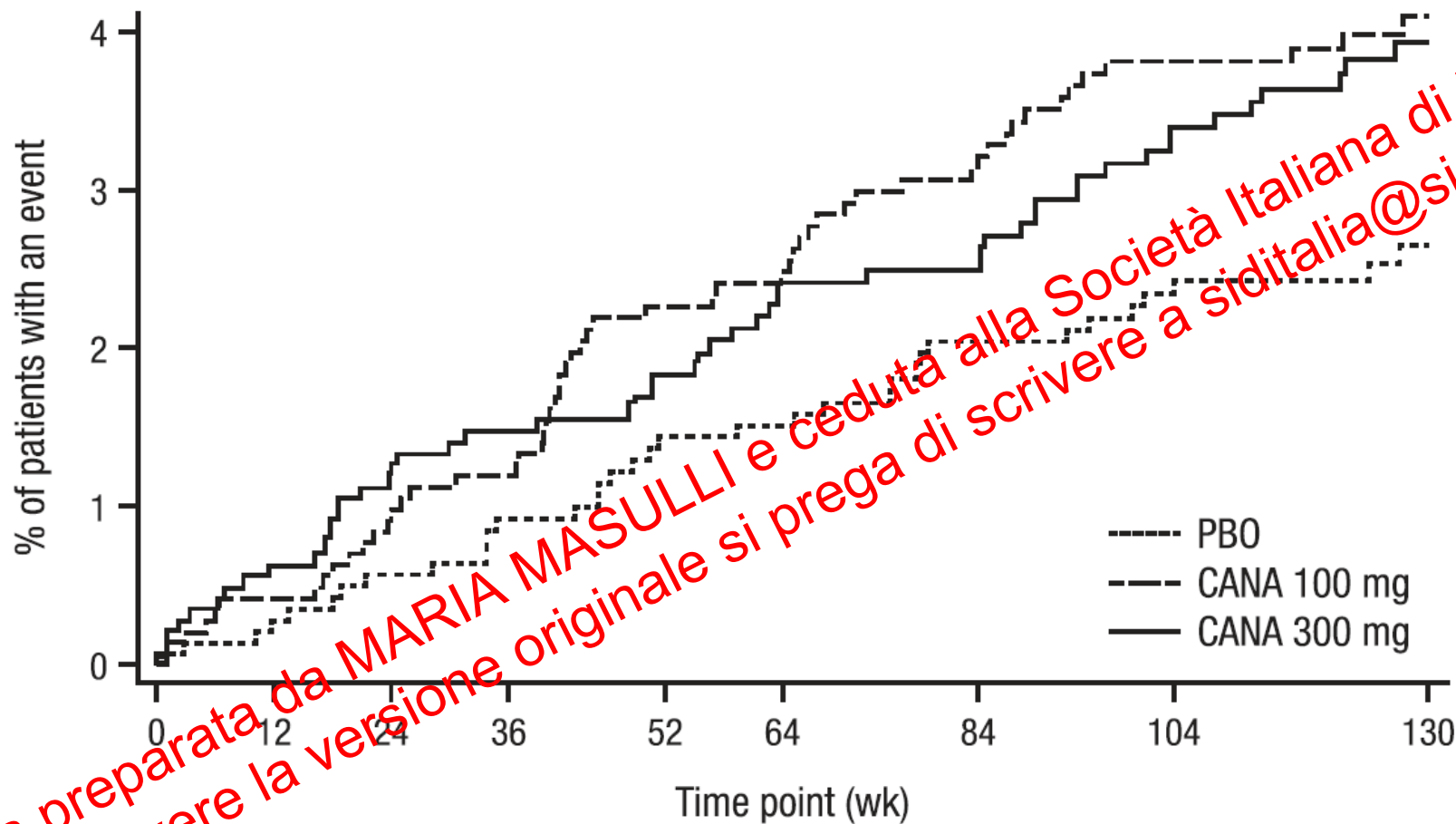
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a asiditalia@siditalia.it

Inibitori degli SGLT2 e fratture: canagliflozin

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin event rate per 1000 patient-yr	Placebo	P Value†
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06

Inibitori degli SGLT2 e fratture: canagliflozin



Patients, n	0	12	24	36	52	64	84	104	130
PBO	1441	1417	1391	1372	1349	1330	1287	1240	750
CANA 100 mg	1445	1426	1406	1394	1363	1344	1308	1262	779
CANA 300 mg	1441	1419	1398	1381	1364	1340	1305	1255	767

Fractures:

The committee will discuss supplemental new drug application (sNDA) 204629, empagliflozin (**JARDIANCE**) tablets, and sNDA 206111, empagliflozin and metformin hydrochloride (**SYNJARDY**) tablets. Both sNDAs are sponsored by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., for the proposed additional indication in adult patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk to reduce the risk of all-cause mortality by reducing the incidence of cardiovascular death and to reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure.

FDA Briefing Document

Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting

June 28, 2016

Table 28: Incidence of fractures

	Placebo N=2333 N (%)	All Empa N=4687 N (%)
Overall fractures	91 (3.9)	179 (3.8)
– Upper limb ¹	12 (0.5)	45 (1)
– Lower limb ²	25 (1.1)	33 (0.7)

OPEN

see commentary on page 745

Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control

Donald E. Kohan¹, Paola Fioretto², Weihua Tang³ and James F. List³

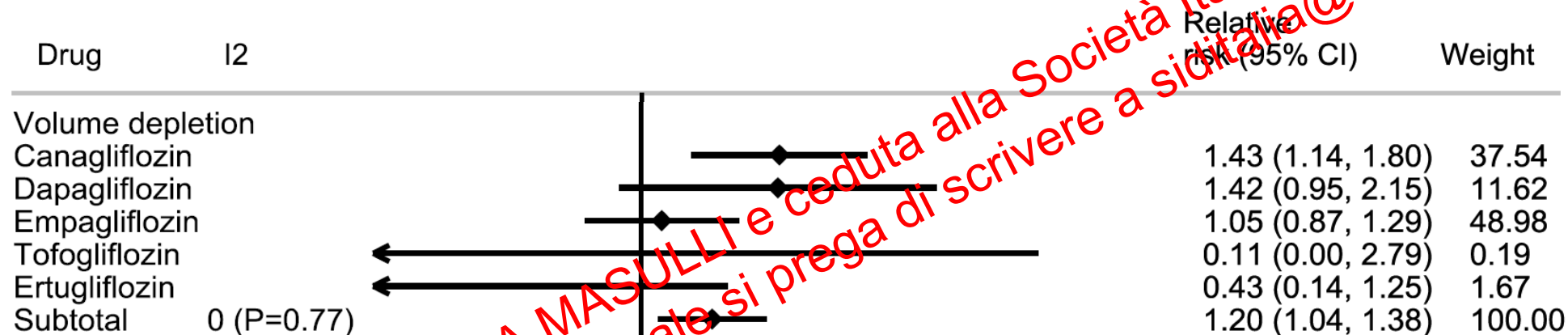
¹Division of Nephrology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, Utah, USA; ²Department of Medicine, University of Padua, Padua, Italy and ³Research and Development, Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, USA

Table 5 | Adverse and special interest events through week 104

	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
<i>n</i>	84	83	85
Adverse event	77 (91.7)	80 (96.4)	77 (90.6)
Related adverse event	39 (46.4)	39 (47.0)	41 (48.2)
Adverse event leading to discontinuation	22 (26.2)	16 (19.3)	11 (12.9)
At least one serious adverse event	26 (31.0)	21 (25.3)	26 (30.6)
Deaths	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.5)
<i>Adverse events of special interest</i>			
Suggestive of urinary tract infection	12 (14.3)	11 (13.3)	12 (14.1)
Suggestive of genital tract infection	3 (3.6)	8 (9.6)	7 (8.2)
Renal impairment or failure (total)	6 (7.1)	2 (2.4)	8 (9.4)
Blood creatinine increased	3 (3.6)	0	5 (5.9)
Renal impairment	0	1 (1.2)	2 (2.4)
Renal failure chronic	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Renal failure	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Renal failure acute	1 (1.2)	0	0
Hypotension/dehydration/hypovolemia	5 (6.0)	8 (9.6)	11 (12.9)
Fracture	0	5 (6.0)	8 (9.4)
Hypertension	8 (9.6)	5 (6.0)	5 (5.9)
Micturition urgency	0 (0)	5 (6.0)	2 (2.4)
Hyperkalemia	13 (15.5)	10 (12.0)	8 (9.4)
<i>Events of hypoglycemia</i>			
Total patients with hypoglycemia	43 (51.2)	38 (45.8)	33 (38.8)
Major episode of hypoglycemia ^a	4 (4.8)	0	2 (2.4)

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

Inibitori degli SGLT2 e deplezione di volume



Fattori di rischio per deplezione di volume sono età > 75 anni, eGFR < 60 ml/min/1.73m² e uso di diuretici dell'ansa

Canagliflozin e cadute

Volume depletion:

CANVAS: incidenza 5.3% con cana 100
 6.9% con cana 300
 3.9% con placebo
HR 1.32 (95%CI 0.94-1.87) con cana 100
HR 1.76 (95%CI 1.27-2.44) con cana 300

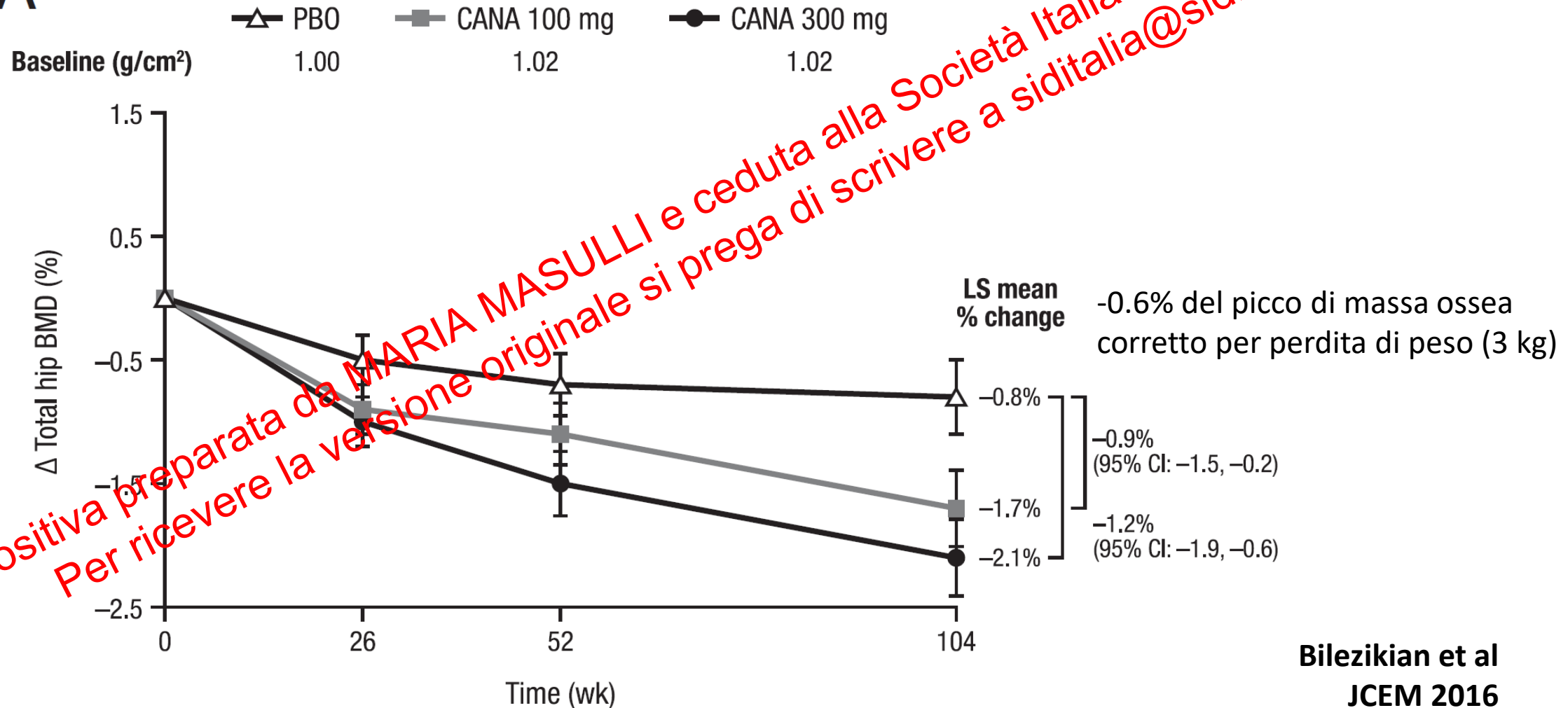
Cadute:

CANVAS: incidenza 1.9% con cana 100
 3.3% con cana 300
 1.5% con placebo
HR 1.24 (95%CI 0.71-2.17) con cana 100
HR 2.12 (95%CI 1.28-3.51) con cana 300

Canagliflozin e osso

Trial randomizzato controllato di 104 settimane in soggetti con T2DM ed età 55-80 anni

A



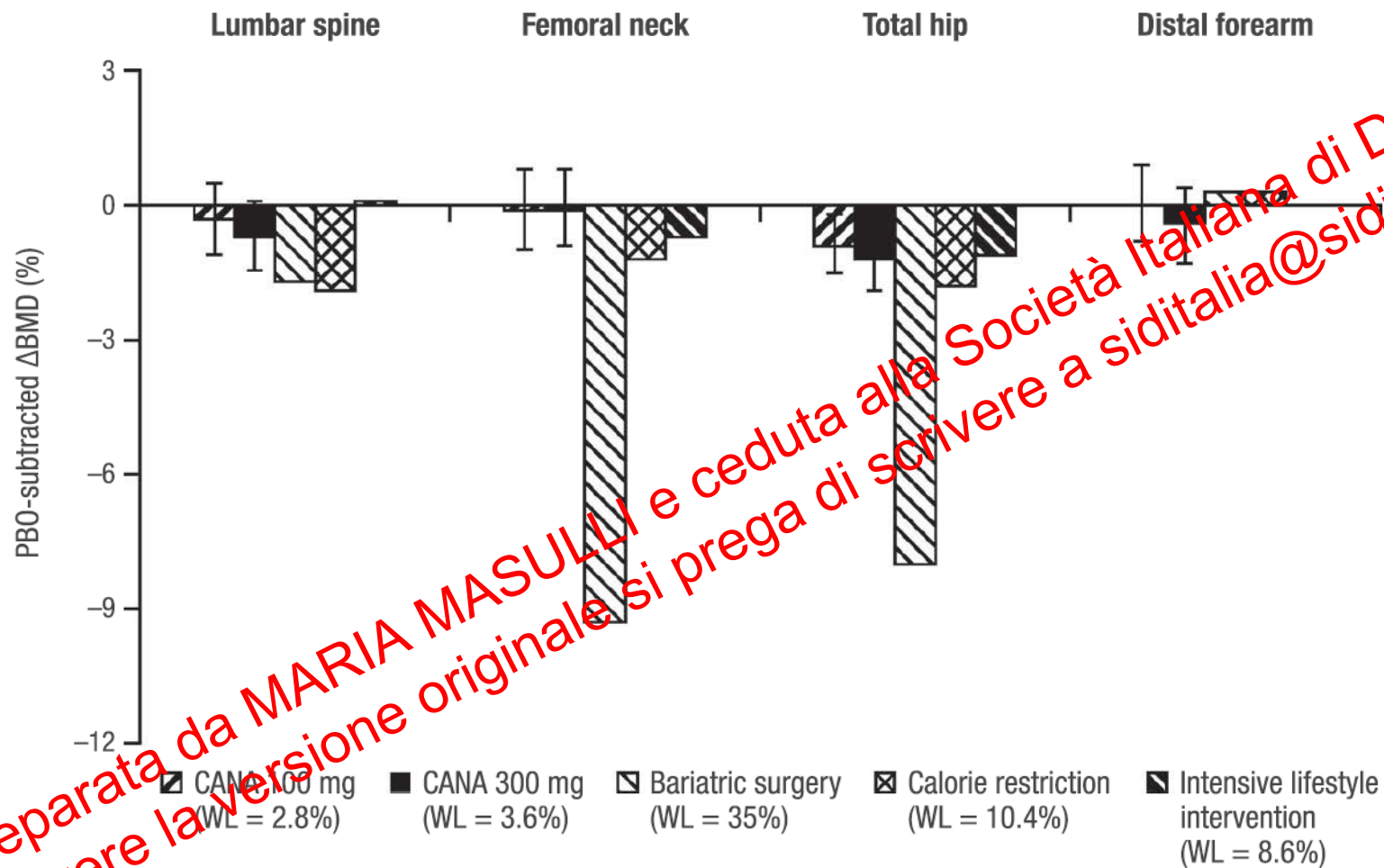
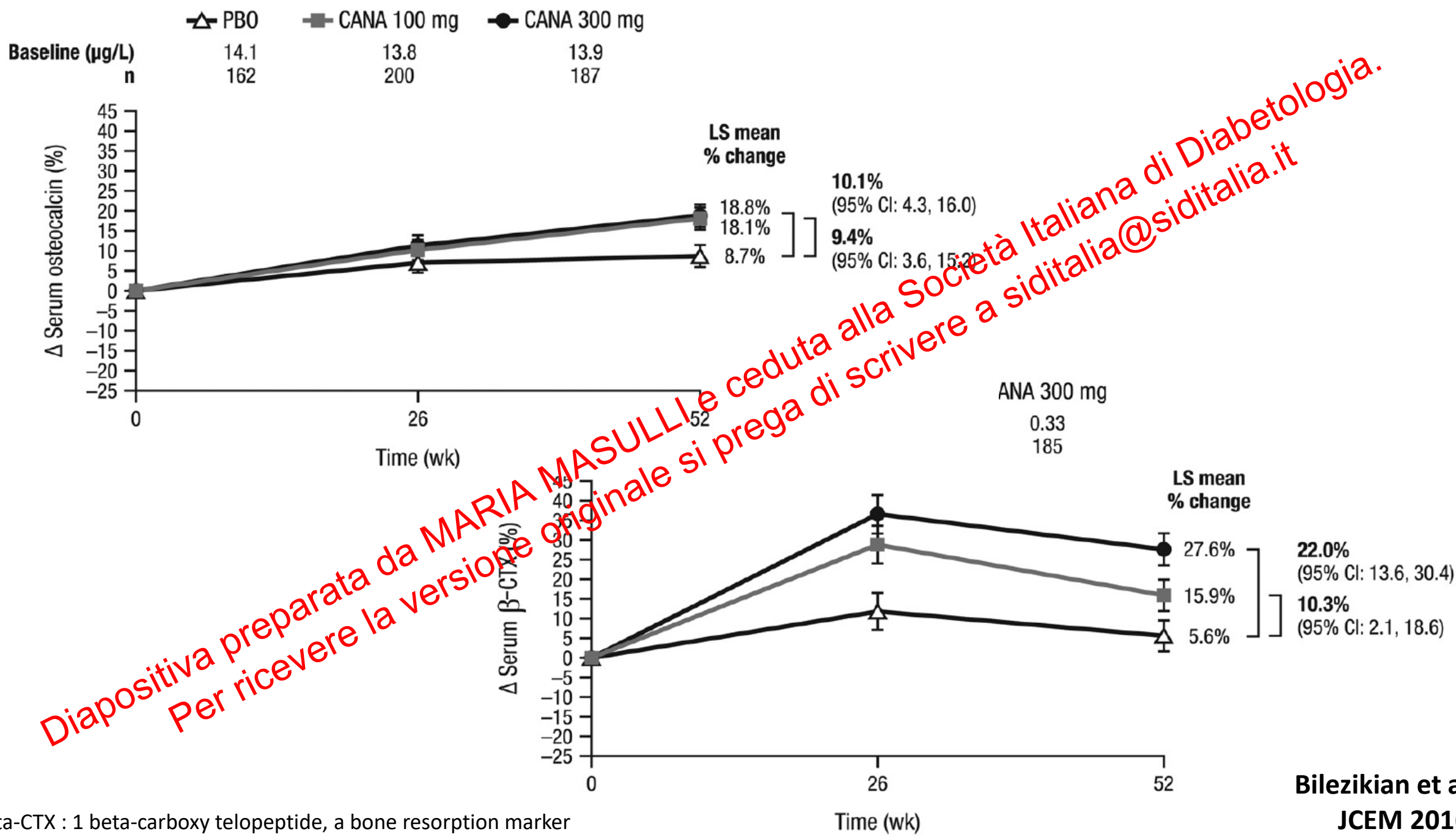


Figure 2. Changes in BMD associated with canagliflozin and weight loss interventions [58,61,62,69].

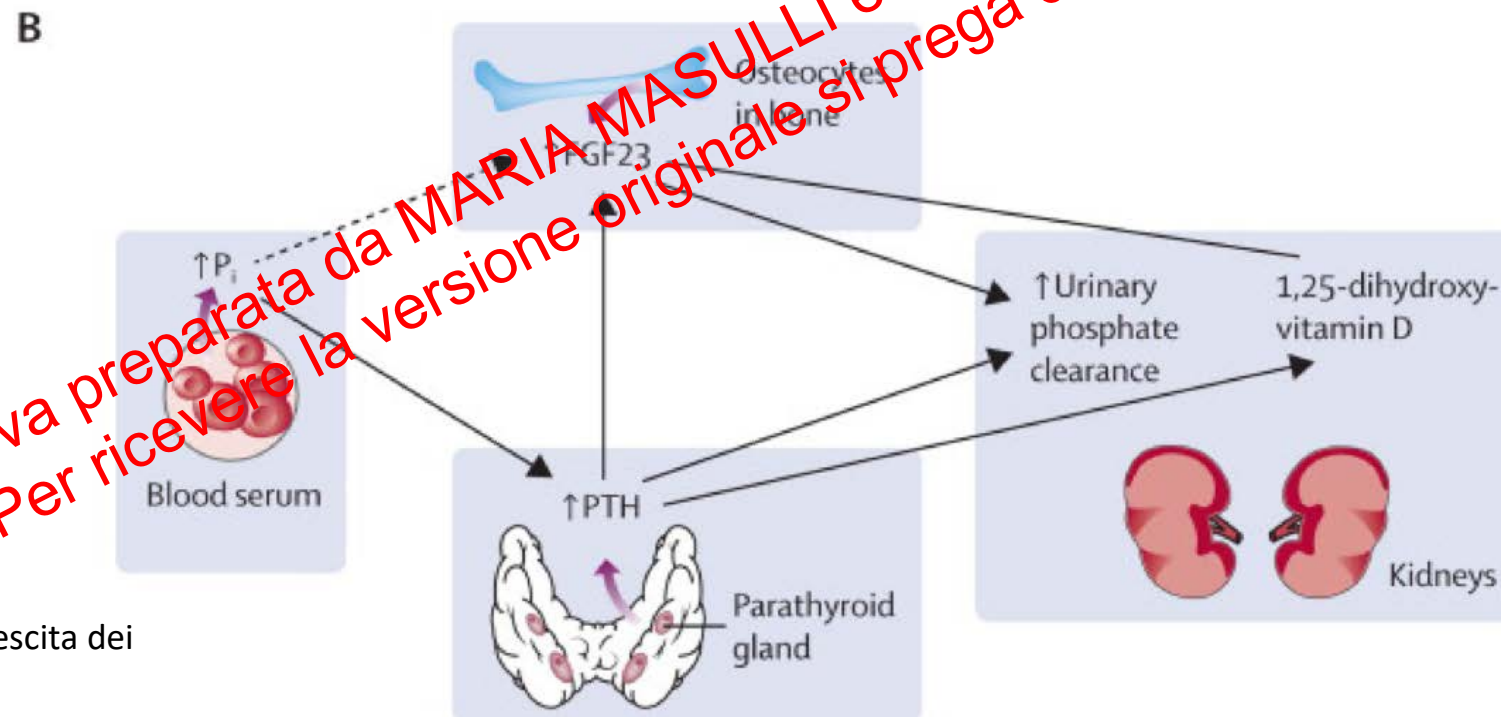
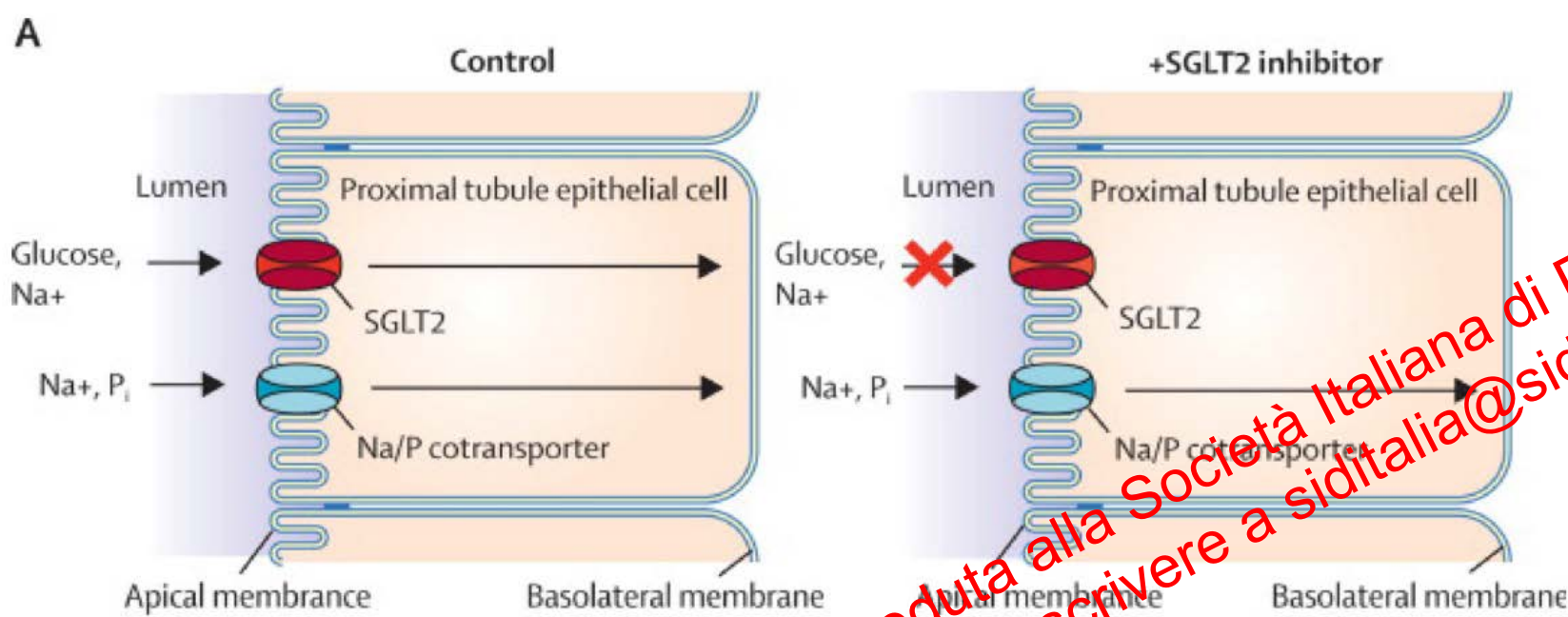
BMD: bone mineral density; PBO: placebo; CANA: canagliflozin; WL: weight loss.

Figure adapted from Alba M, et al. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research & Opinion*. 2016;32(8):1375–1385. Reprinted with permission of the publisher (Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>).

C



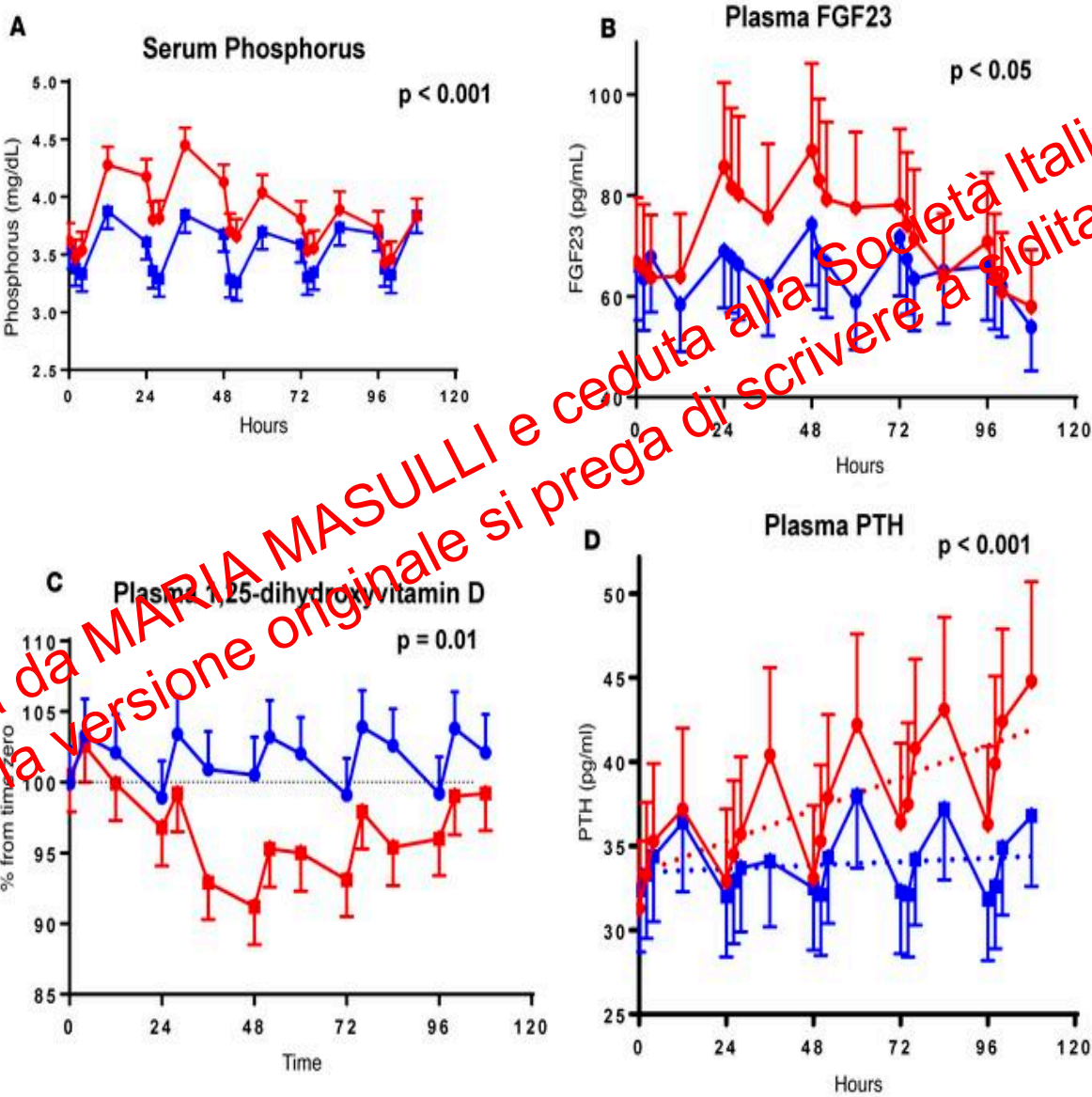
beta-CTX : 1 beta-carboxy telopeptide, a bone resorption marker



FGF23: fattore di crescita dei fibroblasti 23

Taylor SI, et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2015

Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study



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

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2: conclusioni

- Gli inibitori SGLT2 sono farmaci nuovi, efficaci e maneggevoli
- Si associano ad aumento delle **infezioni genitali**, ma non quelle urinarie (eccetto dapagliflozina 10 mg)
- Pochi dati sul **rischio di cancro**, dato il breve follow-up degli studi e lo scarso numero di eventi. Qualche segnale di aumento del rischio di cancro alla vescica per dapagliflozina e empagliflozina, riduzione del rischio di tumori GI per canagliflozina
- Lo studio CANVAS ha mostrato un aumentato **rischio di amputazioni** con canagliflozina, che nella real-world è stato confermato (studio EASEL) o sconfutato (studio OBSERVE 4-D)
- Si associano ad aumentato **rischio di fratture**, probabilmente a causa dell'**ipovolemia**
→ **cadute** e/o di modifiche della massa ossea e dei marcatori di turnover osseo (dimostrati in canagliflozina)

Grazie per l'attenzione

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

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

Effetti meno frequenti dei farmaci inibitori degli SGLT2

**Emoconc.
stroke**

Chetoacidosi

**Infezioni
genitourinarie**

**Reazioni
cutanee**

Disidratazione

Fratture

Amputazioni

Neoplasie

**Disordini
elettrolitici**

**Alterazione
dei lipidi**

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

Ipotesi della emoconcentrazione

- 1) Effetto diuretico
- 2) Aumento della produzione di eritropoietina da parte dei fibroblasti a livello del tubulo renale prossimale

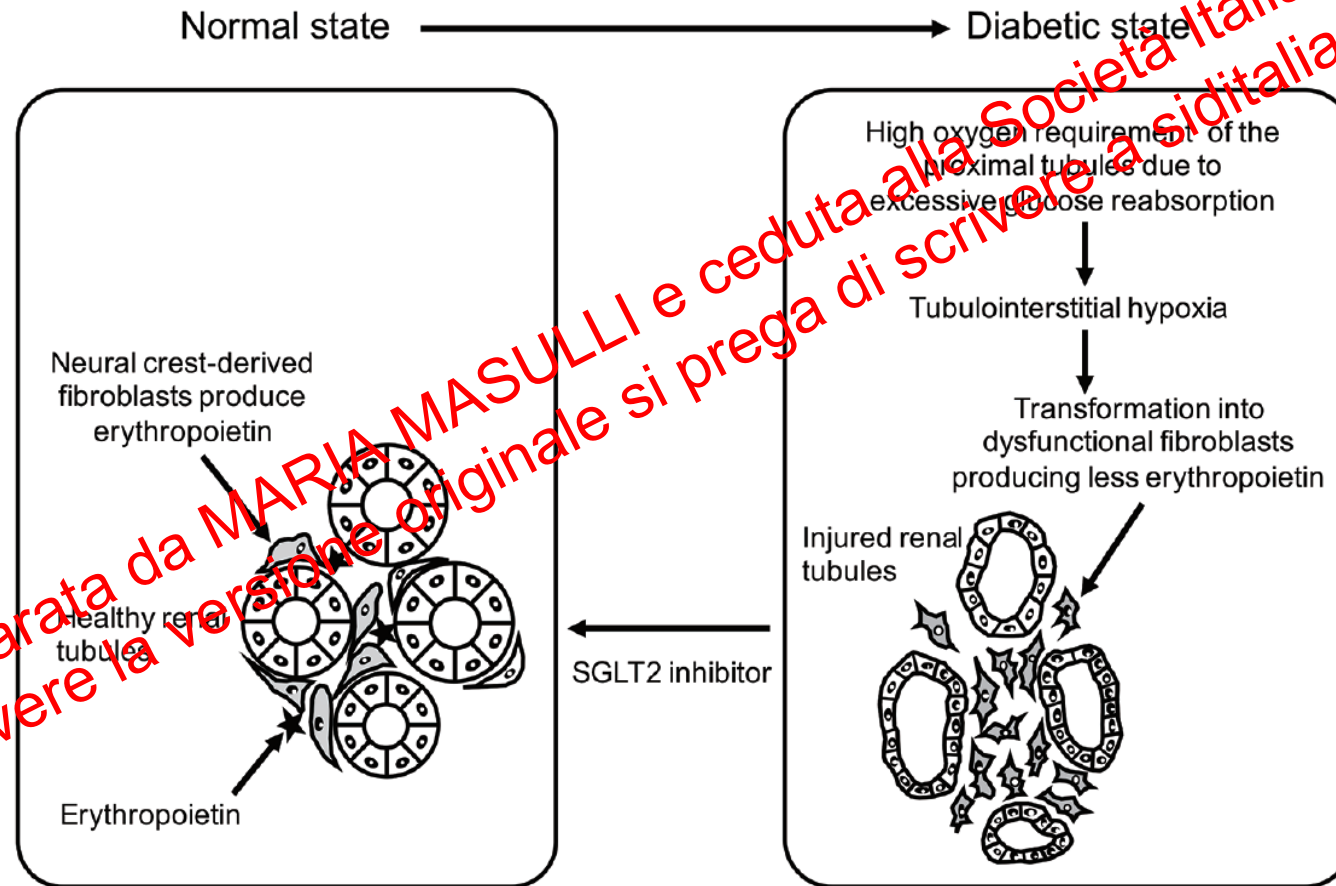
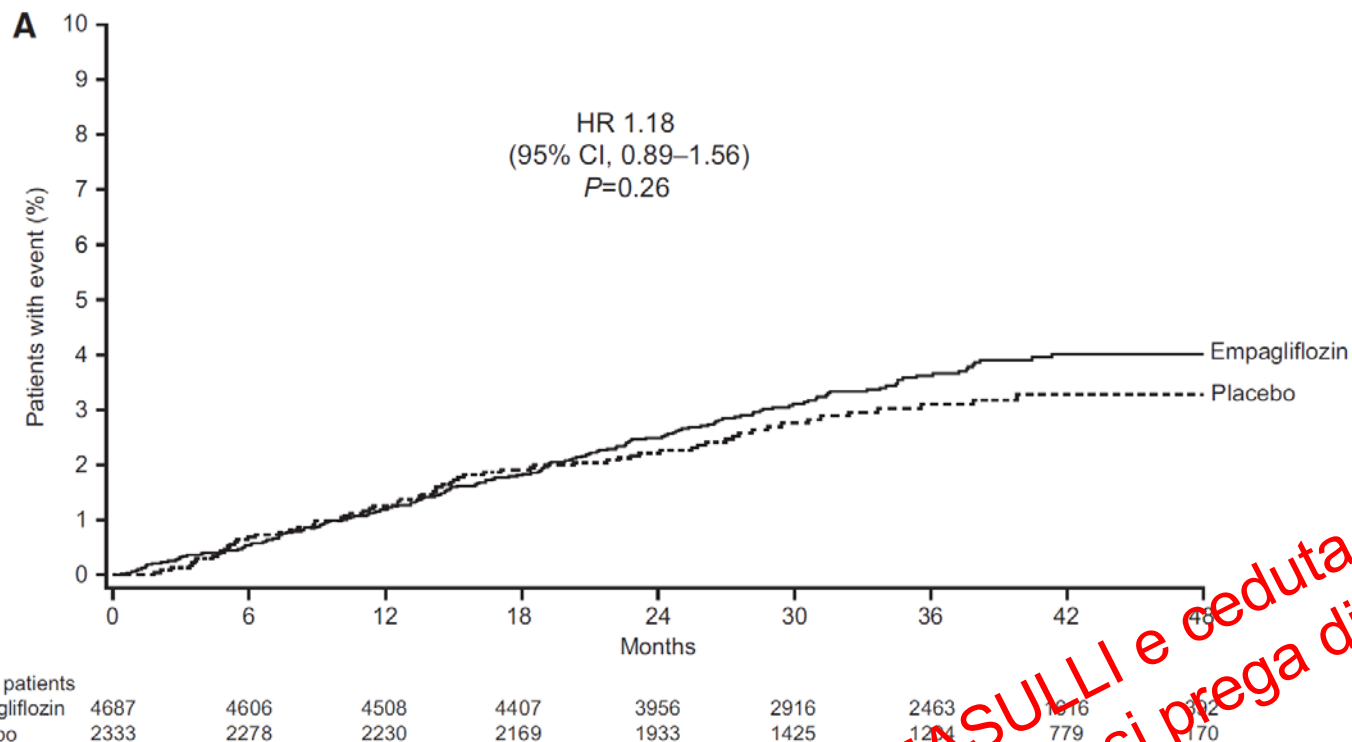


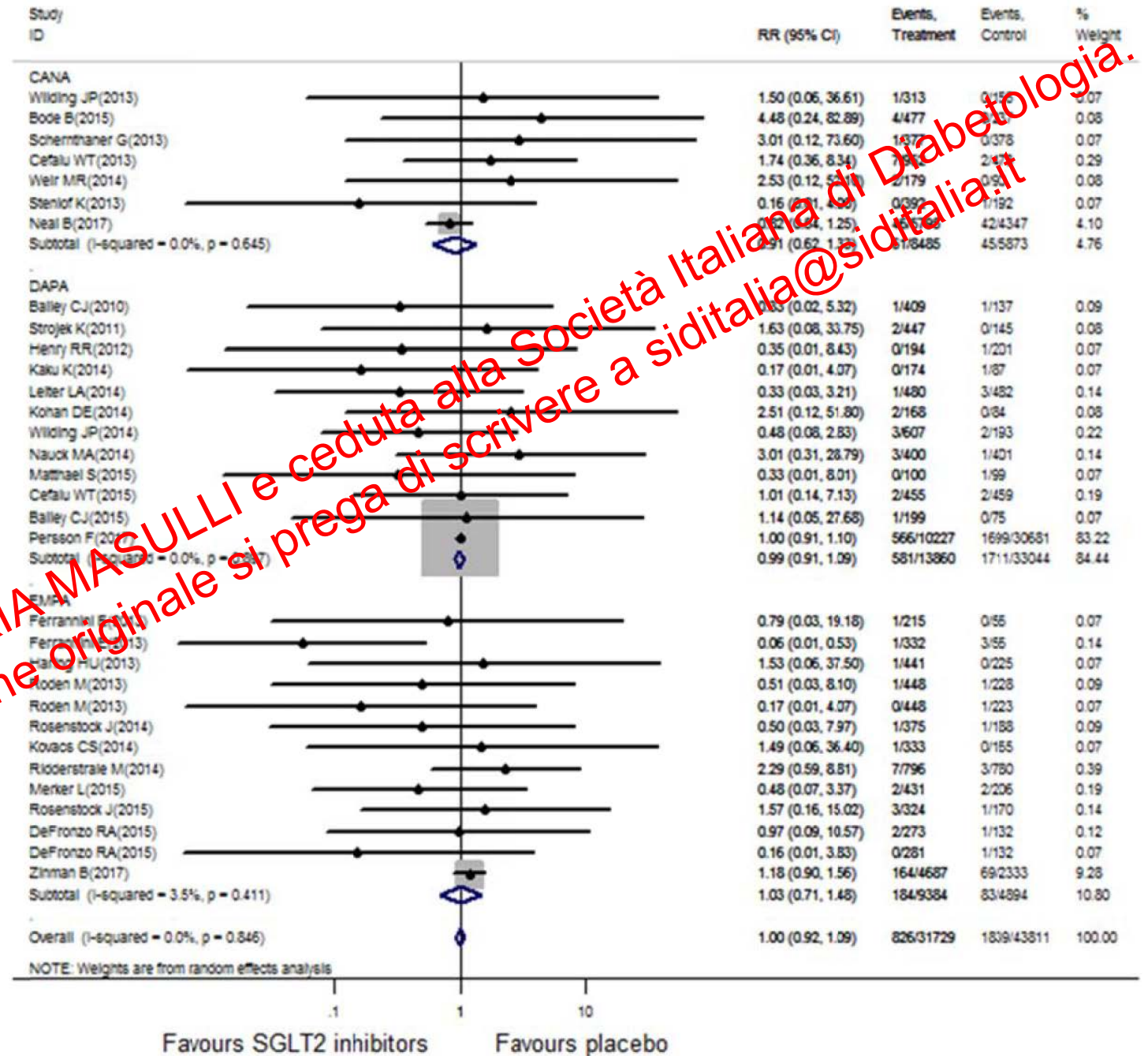
Figure 2. Functional recovery of tubulointerstitial fibroblasts with SGLT2 inhibitor therapy (reverse remodeling). SGLT2 inhibitor therapy suppresses oxygen consumption by the proximal tubules and improves tubulointerstitial hypoxia.



Supplementary Table V. Time to first fatal or non-fatal stroke by maximum increase from baseline in hematocrit or maximum decrease from baseline in systolic blood pressure based on data prior to or on date of first fatal or non-fatal stroke. Post-hoc analyses.

	Placebo	Empagliflozin
	n with event/ n analyzed (%)	n with event/ n analyzed (%)
Incidence of stroke by maximum increase from baseline in hematocrit before or on date of first stroke (in patients with stroke) or censoring (in patients without stroke)		
Patients with increase from baseline in hematocrit $\geq 90^{\text{th}}$ percentile	1/75 (1.3)	11/705 (1.6)
Patients with increase from baseline in hematocrit $< 90^{\text{th}}$ percentile	65/2211 (2.9)	133/3862 (3.4)

SGLT2i e stroke



Guo M, et al

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