SEMI
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

XXXV
Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

19-21 de Noviembre de 2014
Auditorio y Centro de Congresos
Víctor Villegas. Murcia

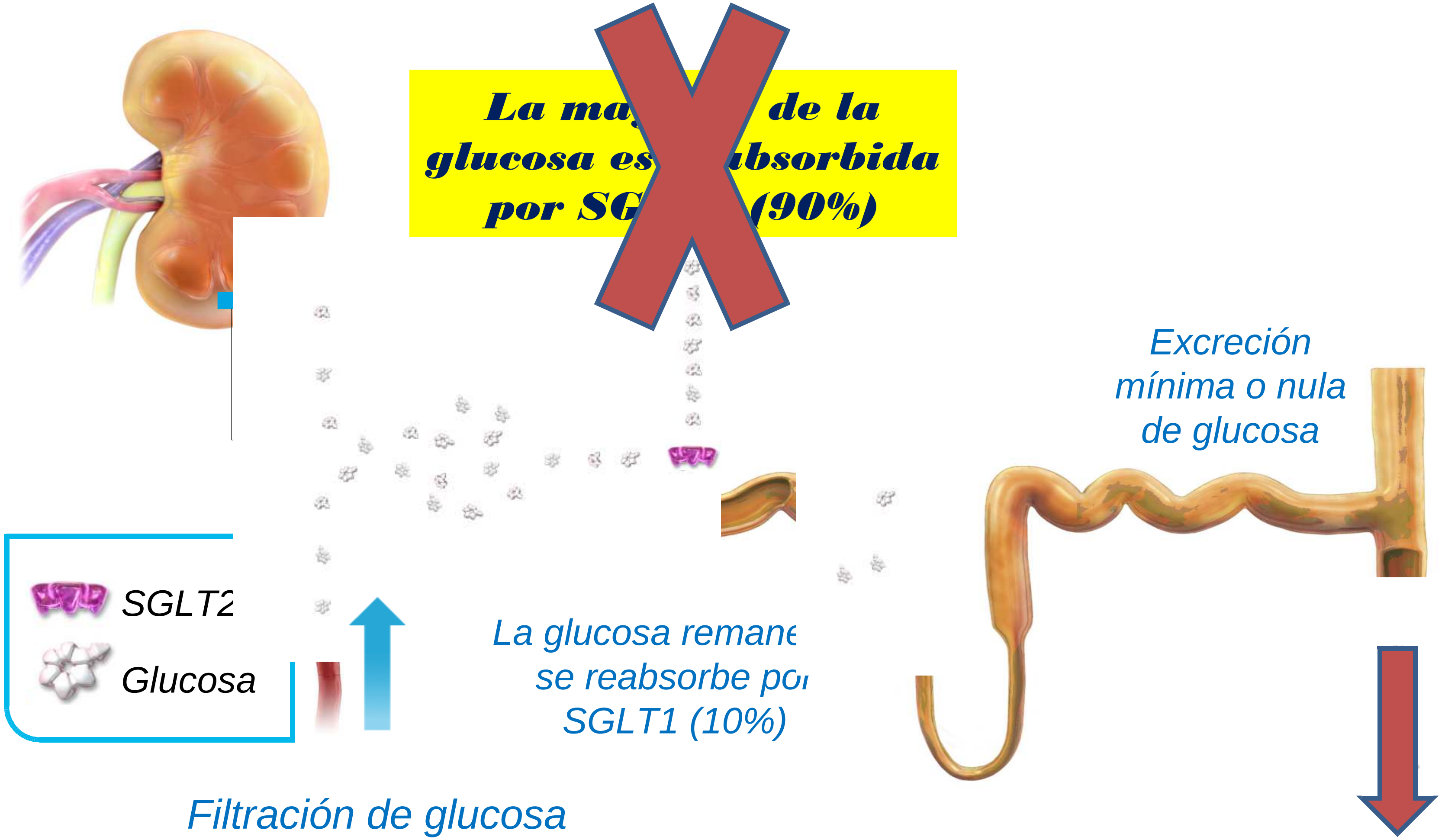
Sociedad Murciana de Medicina Interna

SRMI

ENCUENTRO CON EL EXPERTO 5

PAPEL DE LA SGLT2 EN LA TERAPIA DE LA DIABETES TIPO 2

Mecanismo de acción



La ma de la glucosa es bsorbida por SG (90%)

Excreción mínima o nula de glucosa

SGLT2

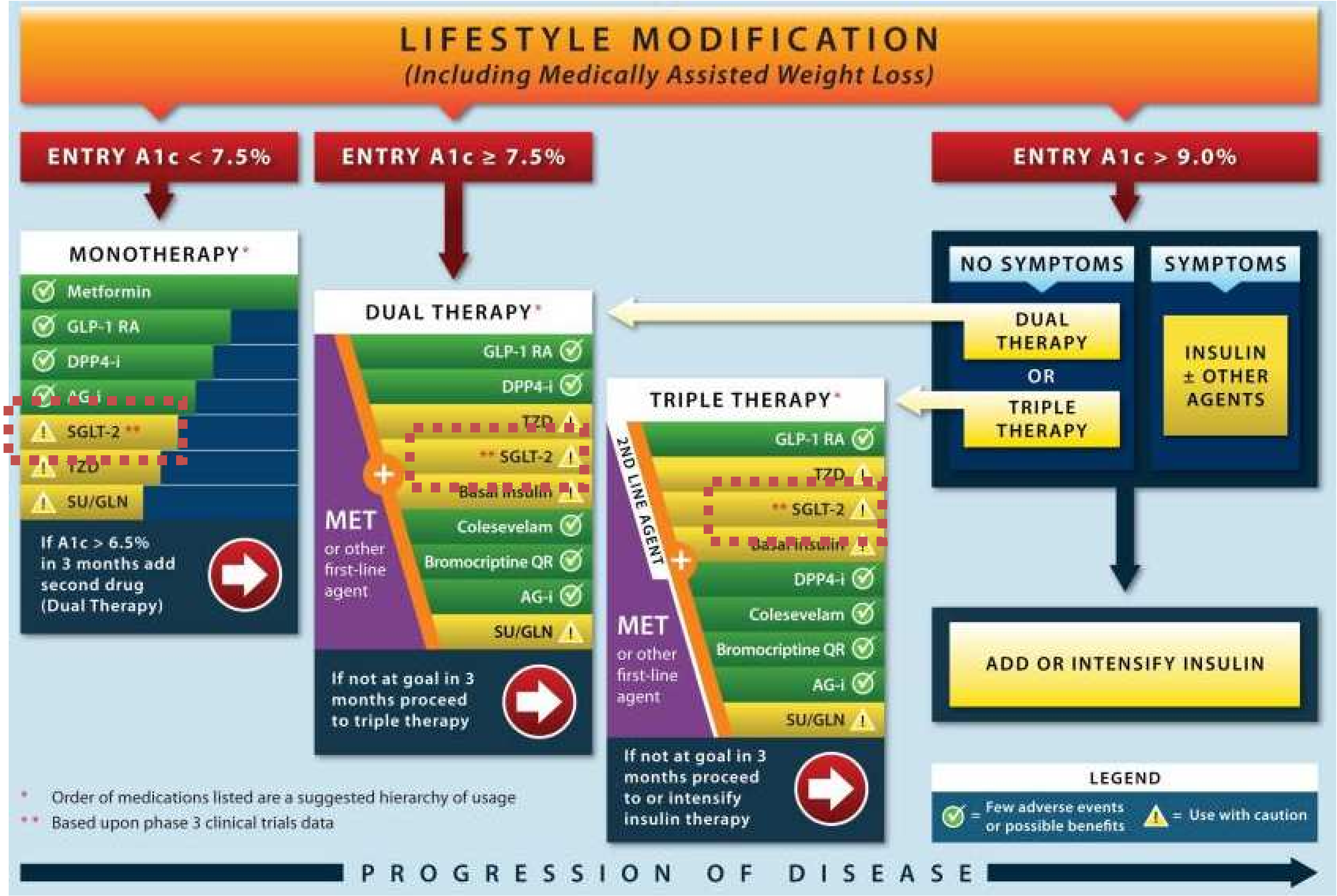
Glucosa

La glucosa remane se reabsorbe po SGLT1 (10%)

Filtración de glucosa

Incrementa la excreción urinaria de glucosa en hasta 85 g/día (340 kcal/día; 375 ml diuresis)

Posicionamiento en el algoritmo



LIFESTYLE MODIFICATION

(Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-i
- ✓ AG-i
- ⚠ SGLT-2 **
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5% in 3 months add second drug (Dual Therapy)

ENTRY A1c ≥ 7.5%

DUAL THERAPY*

MET or other first-line agent +

- GLP-1 RA ✓
- DPP4-i ✓
- TZD ⚠
- ** SGLT-2 ⚠
- Basal insulin ⚠
- Colesevelam ✓
- Bromocriptine QR ✓
- AG-i ✓
- SU/GLN ⚠

If not at goal in 3 months proceed to triple therapy

TRIPLE THERAPY*

MET or other first-line agent + 2ND LINE AGENT +

- GLP-1 RA ✓
- TZD ⚠
- ** SGLT-2 ⚠
- Basal insulin ⚠
- DPP4-i ✓
- Colesevelam ✓
- Bromocriptine QR ✓
- AG-i ✓
- SU/GLN ⚠

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

ENTRY A1c > 9.0%

NO SYMPTOMS

DUAL THERAPY

OR

TRIPLE THERAPY

SYMPTOMS

INSULIN ± OTHER AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

LEGEND

✓ = Few adverse events or possible benefits

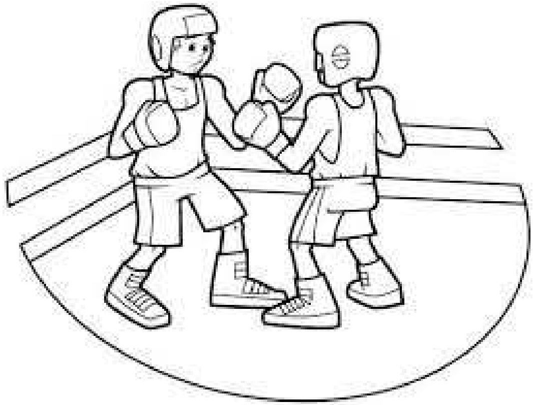
⚠ = Use with caution

* Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage

** Based upon phase 3 clinical trials data

PROGRESSION OF DISEASE

Garber AJ, et al. Endocr Pract. 2013;19:327-36



Dr. Javier Ena Muñoz

- Servicio de Medicina Interna
  Hospital de la Marina Baixa
  Villajoyosa, Alicante

Dr. Alberto Tejedor Jorge

- Servicio de Nefrología
  Hospital "Gregorio Marañón"
  Madrid

Preguntas a la audiencia (I)

- Varón de 62 años diagnosticado de DM-2 hace 10 meses. A pesar de hacer cambios en su estilo de vida y del uso de metformina, su HbA1c es de 7,3%. IMC de 31,2 kg/m^2 y tiene historia de HTA, tratada con IECA. Presenta microalbuminuria. Tras discutir las opciones terapéuticas con el paciente, accede a recibir tratamiento con dapagliflozina, pero quiere conocer mejor cómo funciona el fármaco. Le explicamos que:

1. Dapagliflozina corrige un defecto en la función renal relacionado con la absorción de glucosa

2. Dapagliflozina aumenta la actividad de los IECA a nivel renal

3. Dapagliflozina protege al riñón frente a niveles altos de glucosa

[✓ 4.] Dapagliflozina desvía el exceso de glucosa de la sangre hacia la orina

Preguntas a la audiencia (II)

- El paciente regresa un mes después de iniciar el tratamiento con dapagliflozina. Lo tolera bien, pero nota menos apetito. Su presión arterial sistólica ha caído en 4 mmHg. Su glucemia basal es de 82 mg/dl. Ha perdido 2 kg de peso. Su cociente albúmina/creatinina en orina se ha reducido desde 260 µg/mg hace 1 mes hasta 110 µg/mg. Cuando analizamos estos cambios, el que probablemente sea menos achacable al tratamiento con dapagliflozina es:

  1. El descenso de apetito
  2. La pérdida de peso
  3. La reducción del cociente albúmina/creatinina
  4. El descenso en la presión arterial

Preguntas a la audiencia (III)

- Tenemos otra paciente de 58 años, con DM-2 de 3 años de evolución. Con tratamiento dual, no alcanza objetivos de glicada. Su endocrinólogo recomienda añadir dapagliflozina. La paciente relata haber tenido vulvovaginitis de joven, pero no en los últimos 15 años. Lo que le recomendaremos, será:

1. Evitar inhibidores SGLT2, por la historia antigua de infecciones vulvovaginales
    2. Nada especial: no hay correlación entre el uso de inhibidores de SGLT2 e infecciones vulvovaginales
    3. Prescribir pautas periódicas de antibióticos como profilaxis para infecciones relacionadas con el fármaco
4. Recalcar la importancia de una higiene adecuada, manteniendo bien seca la zona perineal

Caso 1. ¿Opciones terapéuticas?

- Agnes es una viuda de 51 años. Hipertensa y con DM-2 de más de 10 años. Su HbA1c llegó a ser de 9,0%. En los dos últimos años, ha tomado metformina 850 mg/12h. Mantiene su peso en 75 kg, pero le resulta muy complicado perder más peso, a pesar de ir al gimnasio a caminar en la cinta rodante tres veces por semana y de seguir dieta.
- Tiene fobia a las agujas. Le preocupan las hipoglucemias (vive sola) y la posible ganancia de peso.
- HTA: IECA+*tiazidas* (122/74 mmHg). Toma estatinas; LDL-Ch: 85 mg/dl, HDL-Ch: 62 mg/dl. HbA1c: 8,0% (objetivo <7,0%). $[Na]_s$: 133 meq/L. $[K]_s$: 3,2 meq/L.
- ¿Siguiente paso en el tratamiento?

Caso 1. Resumen

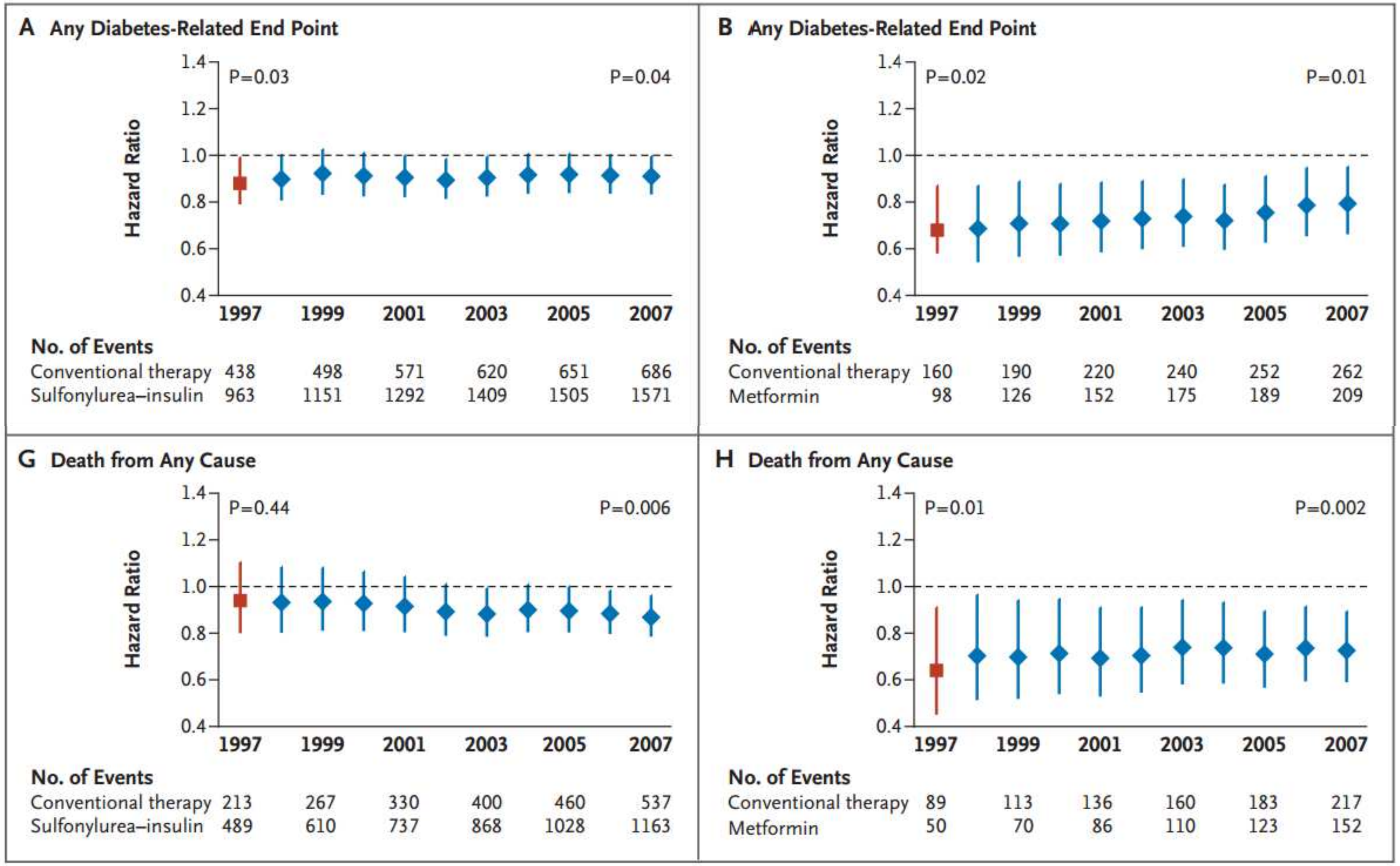
- **Paciente**
  - 51 años. Viuda
  - Mujer
  - Sobrepeso-obesidad
  - No eventos CV
  - 10 años de evolución DM2
  - Esperanza de vida > 10 años
- **Grado de control HbA1c 8%**
- **Tratamiento actual**
  - Metformina 850 mg BID
  - Fobia a las agujas
- **Objetivo de control**
  - HbA1c < 7%

Caso 1. Resumen

- **Paciente**
  - 51 años. Viuda
  - Mujer
  - Sobrepeso-obesidad
  - No eventos CV
  - 10 años de evolución DM2
  - Esperanza de vida > 10 años
- **Grado de control HbA1c 8%**
- **Tratamiento actual**
  - Metformina 850 mg BID
  - Fobia a las agujas
- **Objetivo de control**
  - HbA1c < 7%

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.



N Engl J Med 2008;359:1577-89

Caso 1.Tratamientos Hipoglucemiantes

Incremento de peso

- Sulfoniurea
- Glinidas
- Pioglitazona
- Insulina

Neutros para el peso

- Acarbosa
- Inh. DPP-4
- Metformina

Reductores de peso

- **Inh. SGLT-2**
- Agonistas GLP-1

Caso 1. La evidencia

- **Inh. SGLT2 vs. Agonistas GLP-1: Sin datos**

- **Inh. SGLT2 vs. Acarbosa: Sin datos**

- **Inh. SGLT2 vs. Sitagliptina**
  - Rosenstock J. Diabetes Obesity Metabolism. 2013

- **Inh. SGLT2 vs. Sulfonilurea en pacientes con metformina**
  - Nauck MA. Diabetes Care. 2011 (FU 52 wks)
  - Nauck M. Dtsch Med Wochenschr. 2013 (duplicado)
  - Nauck MA. Diabetes Obes Metab. 2014 (triplicado) (FU 104 wks) (lost to follow-up 47% of patients)

Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin

A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial

- **Pacientes:**
  - > 18 años
  - HbA1c 6.5 – 10%
  - Metformina o Metformina + otro ADO
  - Exclusión: GBA > 270 mg/dl, Péptido C > 0.33 nmol/L

- **Intervención:**
  - Grupo intervención (n = 406): Metformina 1750 ó 2000 mg/d + Dapagliflozina 10 mg/d
  - Grupo control (n = 408): Metformina 1750 ó 2000 mg/d + Glipizida 20 mg/d
  - Doble-ciego-No inferioridad (Δ HbA1c < 0.35%)

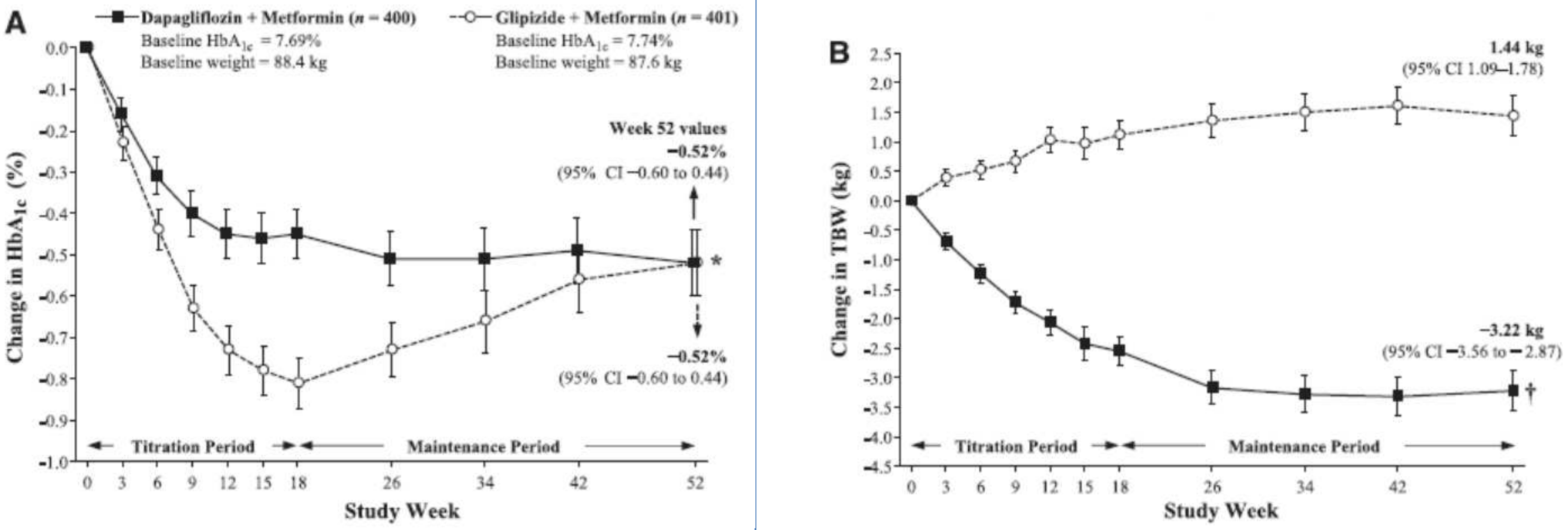
- **Desenlaces:**

  - Peso corporal
  - Hipoglucemia
  - Reducción HbA1c
  - Discontinuación

Nauck MA. Diabetes Care. 34:2015–2022, 2011

Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin

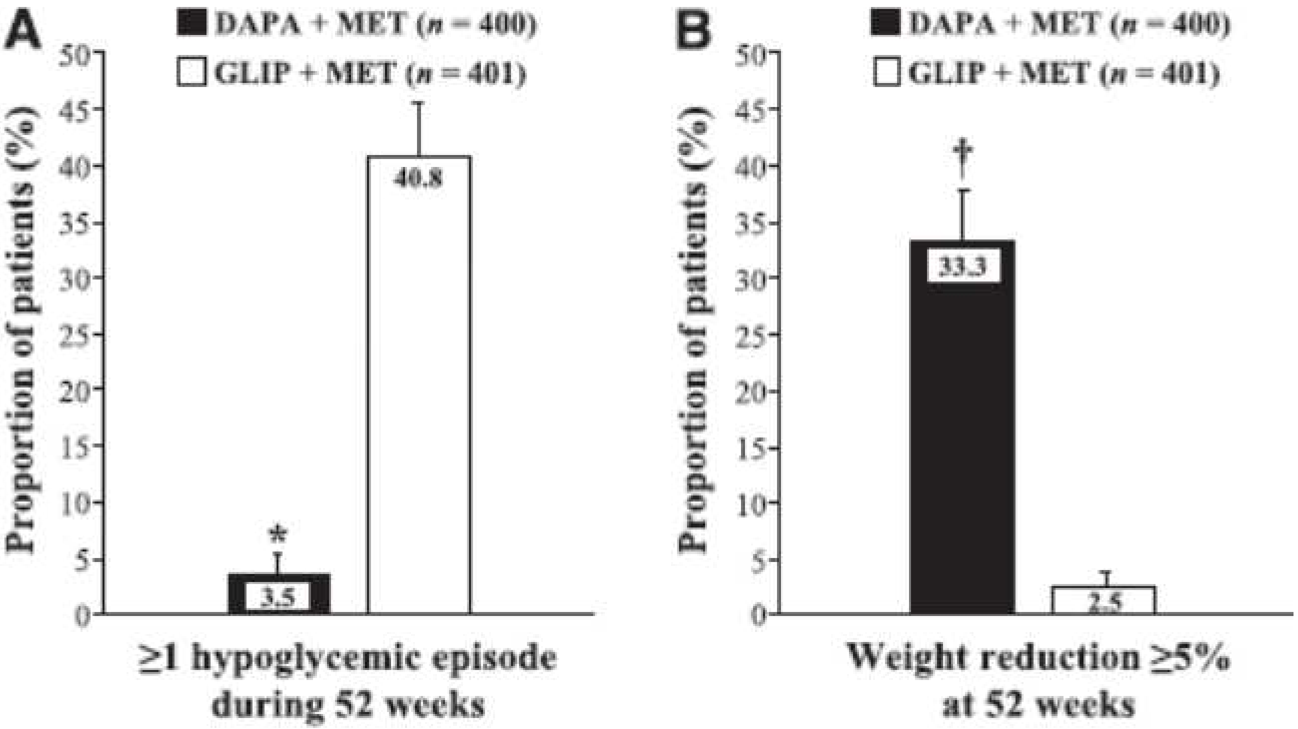
A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial



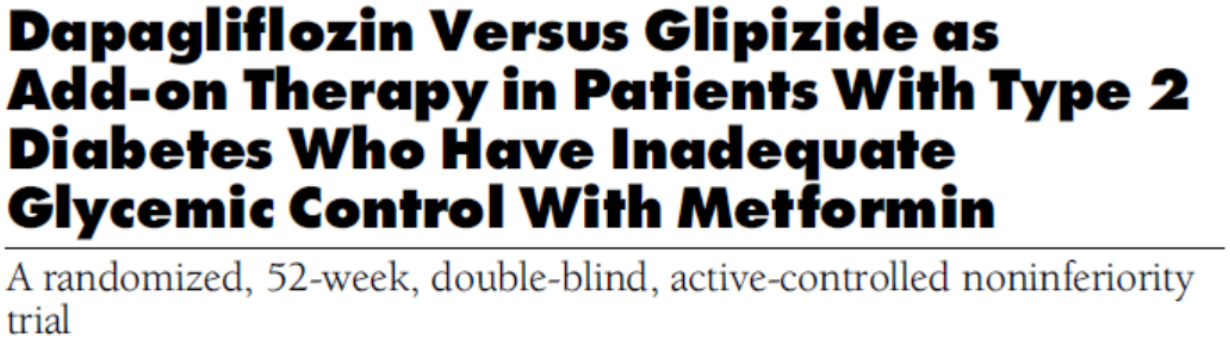
Nauck MA. Diabetes Care. 34:2015–2022, 2011

Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin

A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial

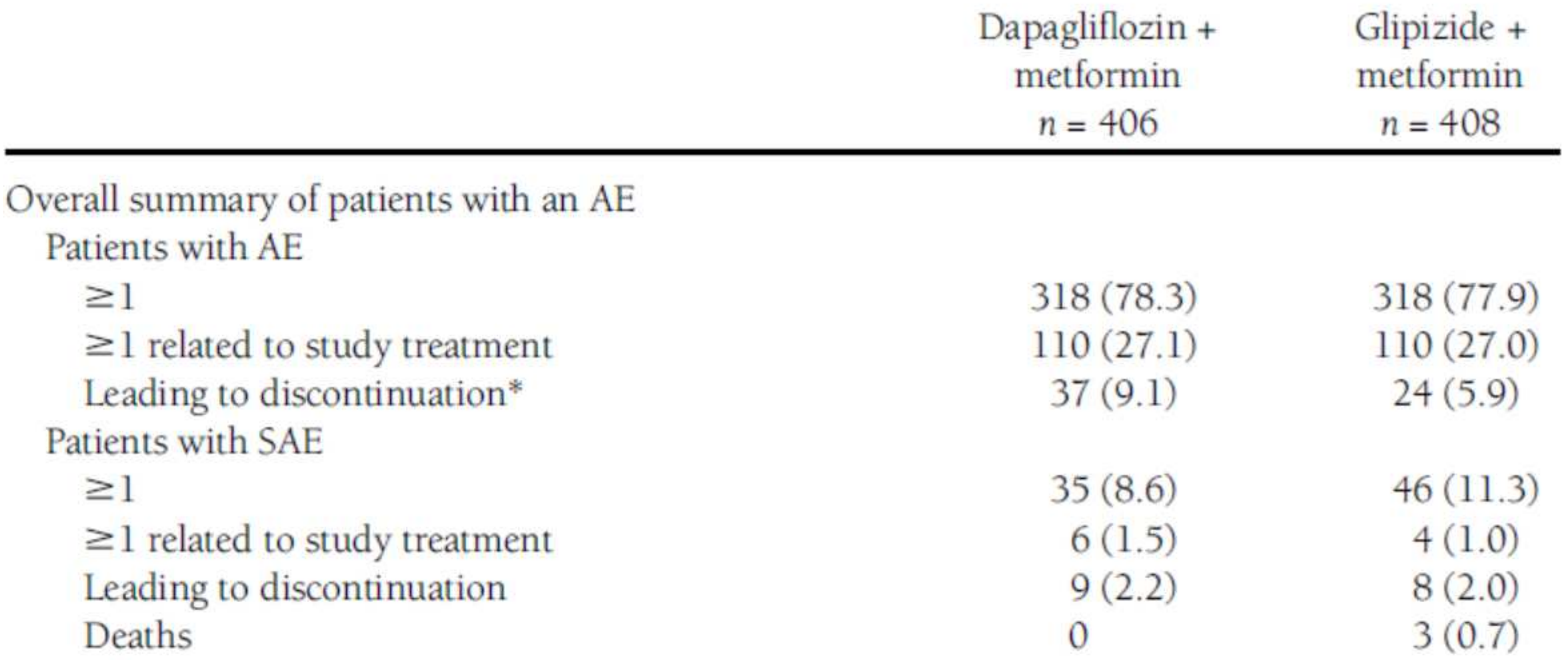


Nauck MA. Diabetes Care. 34:2015–2022, 2011



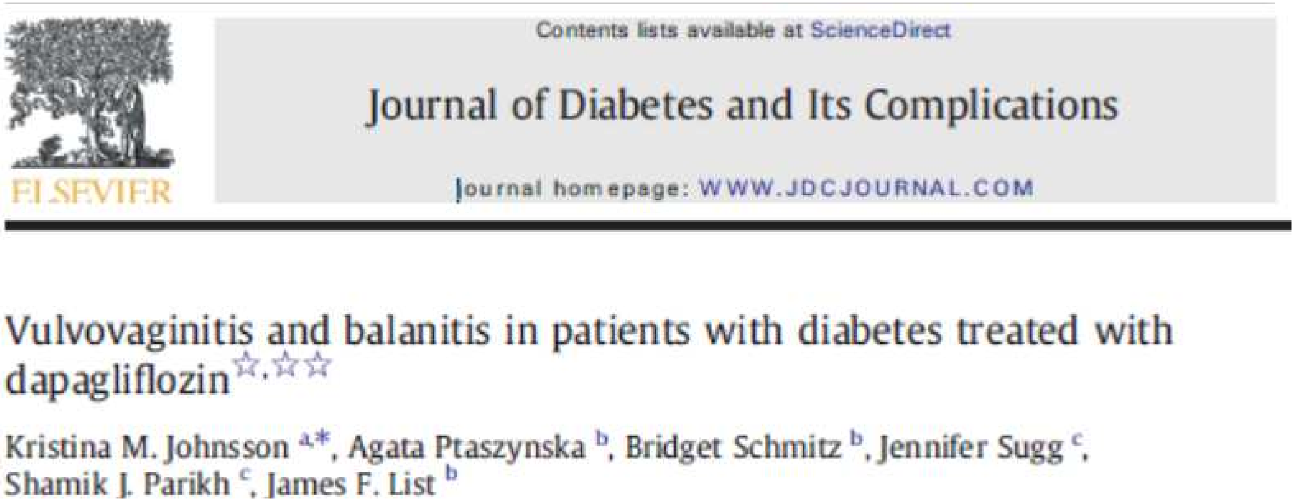
Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin

A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial



	Dapagliflozin + metformin *n* = 406	Glipizide + metformin *n* = 408
Overall summary of patients with an AE		
Patients with AE		
≥1	318 (78.3)	318 (77.9)
≥1 related to study treatment	110 (27.1)	110 (27.0)
Leading to discontinuation*	37 (9.1)	24 (5.9)
Patients with SAE		
≥1	35 (8.6)	46 (11.3)
≥1 related to study treatment	6 (1.5)	4 (1.0)
Leading to discontinuation	9 (2.2)	8 (2.0)
Deaths	0	3 (0.7)

Nauck MA. Diabetes Care. 34:2015–2022, 2011



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM

Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin[☆,☆☆]

Kristina M. Johnsson[a,*], Agata Ptaszynska[b], Bridget Schmitz[b], Jennifer Sugg[c], Shamik J. Parikh[c], James F. List[b]

Data from 12 randomized, placebo-controlled trials (Appendix 1) were pooled to evaluate the effect of pharmacologically-induced urinary glucose excretion on the rates of genital infections in patients with type 2 diabetes treated with dapagliflozin.

Journal of Diabetes and Its Complications 27 (2013) 479–484

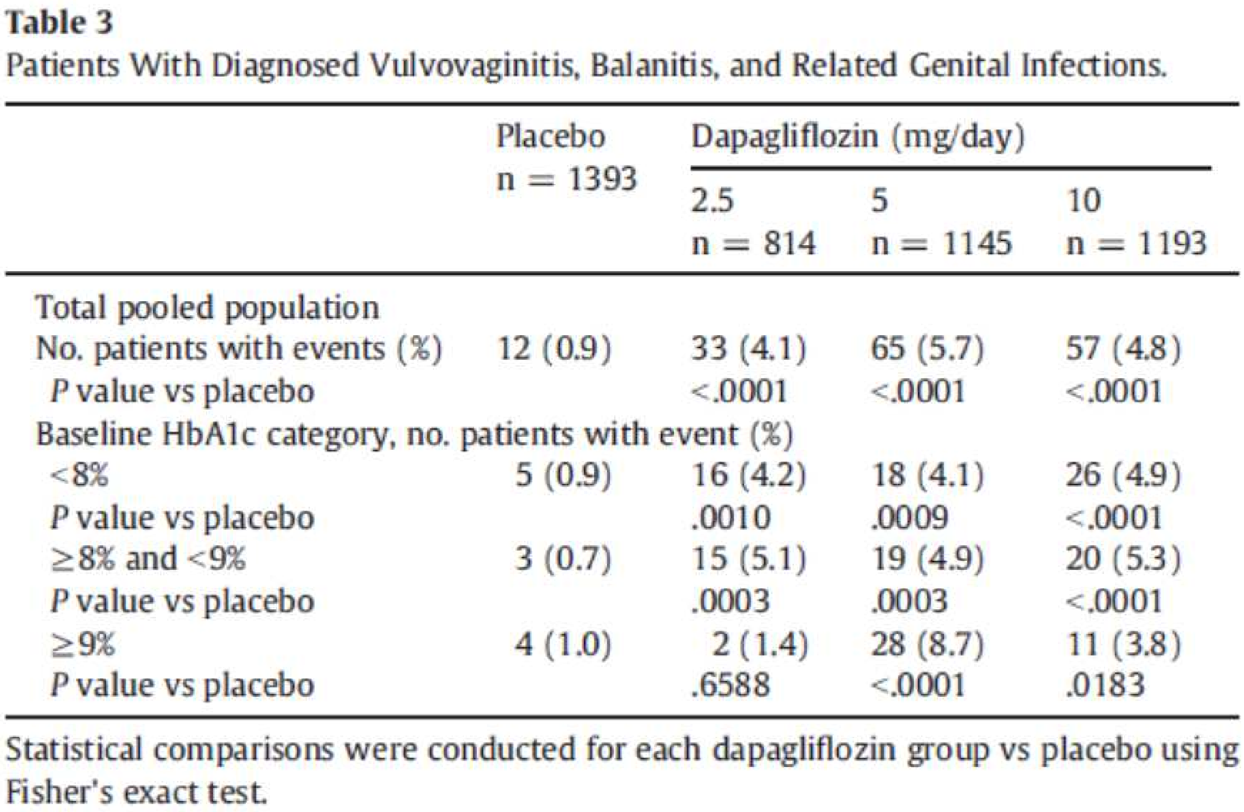


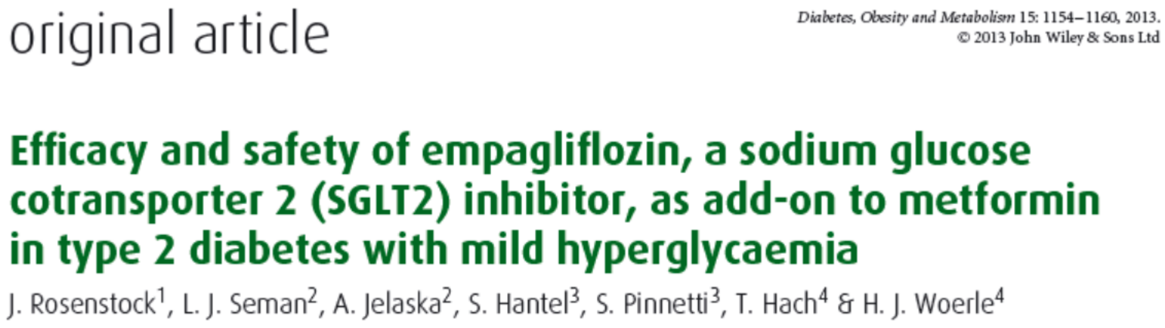
Table 3

Patients With Diagnosed Vulvovaginitis, Balanitis, and Related Genital Infections.

	Placebo n = 1393	Dapagliflozin (mg/day) 2.5 n = 814	 5 n = 1145	 10 n = 1193
Total pooled population				
No. patients with events (%)	12 (0.9)	33 (4.1)	65 (5.7)	57 (4.8)
P value vs placebo		<.0001	<.0001	<.0001
Baseline HbA1c category, no. patients with event (%)				
<8%	5 (0.9)	16 (4.2)	18 (4.1)	26 (4.9)
P value vs placebo		.0010	.0009	<.0001
≥8% and <9%	3 (0.7)	15 (5.1)	19 (4.9)	20 (5.3)
P value vs placebo		.0003	.0003	<.0001
≥9%	4 (1.0)	2 (1.4)	28 (8.7)	11 (3.8)
P value vs placebo		.6588	<.0001	.0183

Statistical comparisons were conducted for each dapagliflozin group vs placebo using Fisher's exact test.

Journal of Diabetes and Its Complications 27 (2013) 479–484



original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 1154–1160, 2013.
© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia

J. Rosenstock[1], L. J. Seman[2], A. Jelaska[2], S. Hantel[3], S. Pinnetti[3], T. Hach[4] & H. J. Woerle[4]

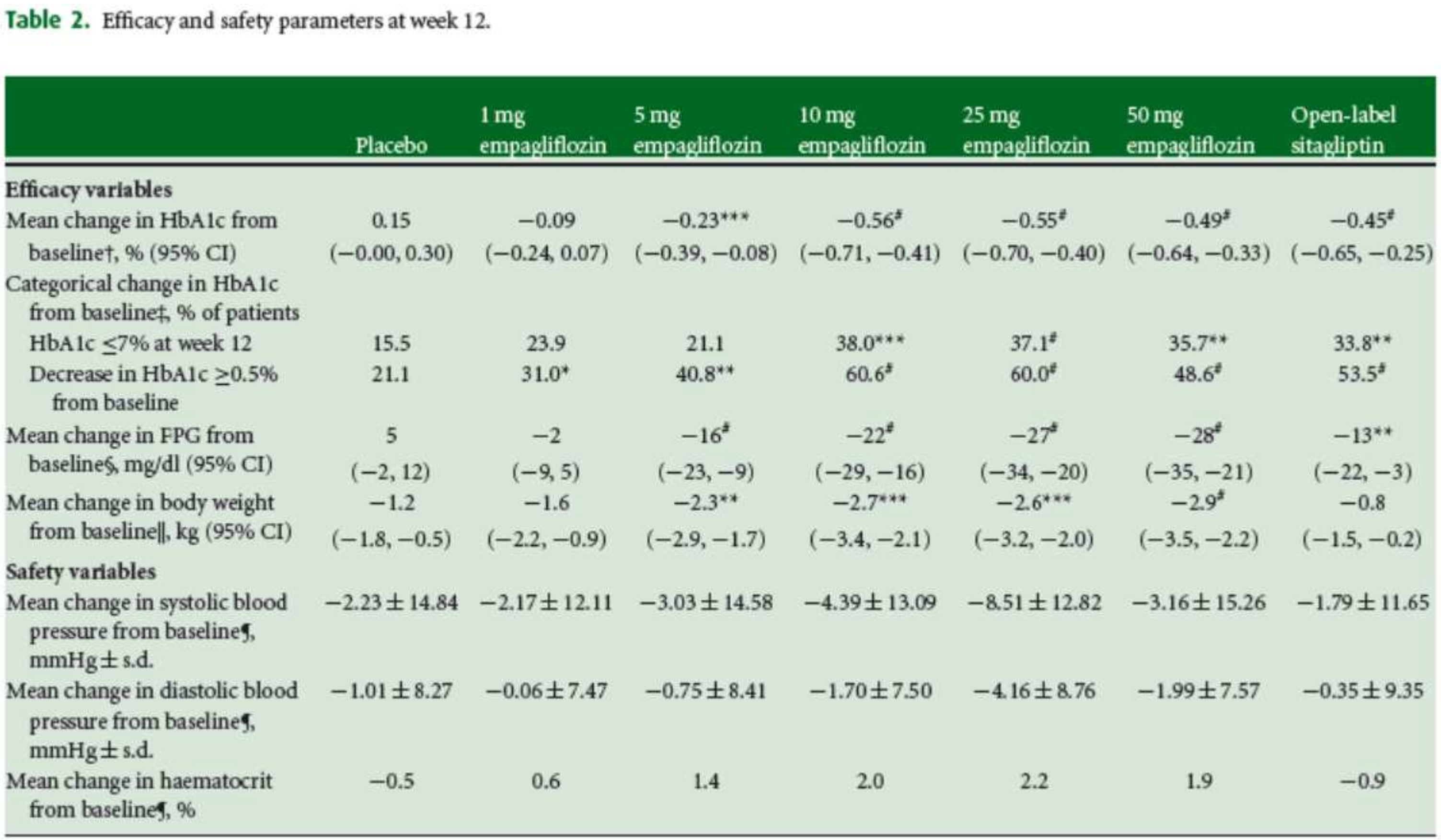


Table 2. Efficacy and safety parameters at week 12.

	Placebo	1 mg empagliflozin	5 mg empagliflozin	10 mg empagliflozin	25 mg empagliflozin	50 mg empagliflozin	Open-label sitagliptin
Efficacy variables							
Mean change in HbA1c from baseline†, % (95% CI)	0.15 (−0.00, 0.30)	−0.09 (−0.24, 0.07)	−0.23*** (−0.39, −0.08)	−0.56# (−0.71, −0.41)	−0.55# (−0.70, −0.40)	−0.49# (−0.64, −0.33)	−0.45# (−0.65, −0.25)
Categorical change in HbA1c from baseline‡, % of patients							
HbA1c ≤7% at week 12	15.5	23.9	21.1	38.0***	37.1#	35.7**	33.8**
Decrease in HbA1c ≥0.5% from baseline	21.1	31.0*	40.8**	60.6#	60.0#	48.6#	53.5#
Mean change in FPG from baseline§, mg/dl (95% CI)	5 (−2, 12)	−2 (−9, 5)	−16# (−23, −9)	−22# (−29, −16)	−27# (−34, −20)	−28# (−35, −21)	−13** (−22, −3)
Mean change in body weight from baseline‖, kg (95% CI)	−1.2 (−1.8, −0.5)	−1.6 (−2.2, −0.9)	−2.3** (−2.9, −1.7)	−2.7*** (−3.4, −2.1)	−2.6*** (−3.2, −2.0)	−2.9# (−3.5, −2.2)	−0.8 (−1.5, −0.2)
Safety variables							
Mean change in systolic blood pressure from baseline¶, mmHg ± s.d.	−2.23 ± 14.84	−2.17 ± 12.11	−3.03 ± 14.58	−4.39 ± 13.09	−8.51 ± 12.82	−3.16 ± 15.26	−1.79 ± 11.65
Mean change in diastolic blood pressure from baseline¶, mmHg ± s.d.	−1.01 ± 8.27	−0.06 ± 7.47	−0.75 ± 8.41	−1.70 ± 7.50	−4.16 ± 8.76	−1.99 ± 7.57	−0.35 ± 9.35
Mean change in haematocrit from baseline¶, %	−0.5	0.6	1.4	2.0	2.2	1.9	−0.9

Rosenstock J. Diabetes, Obesity and Metabolism. Dec 2013

Caso 2. descripción.

- Varón de 54 años. DM-2 de 4 años de evolución, con subóptimo cumplimiento dietético y de hábitos de vida. El último año, tratado con 2,5/1000 mg cada 12 horas de linagliptina/metformina. Peso: 87 kg, IMC: 28,5 Kg/m^2.
- Es cirujano. Exfumador. HBP (dutasteride+tamsulosina). PA con candesartan 16 mg: 139/82 mmHg. SAHOS, CPAP domiciliaria.
- Creatinina sérica: 1,25 mg/dl, FG estimado de 64 ml/min/1.73 m^2 . Cociente albúmina/creatinina 184 µg/mg. HbA1c: 7,9 %. $[Na]_s$: 134 meq/L. $[K]_s$: 5,1 meq/L. $[25\text{-OH D}]_s$: 14 ng/mL.
- ¿Opciones terapéuticas?

Caso 2. Evolución.

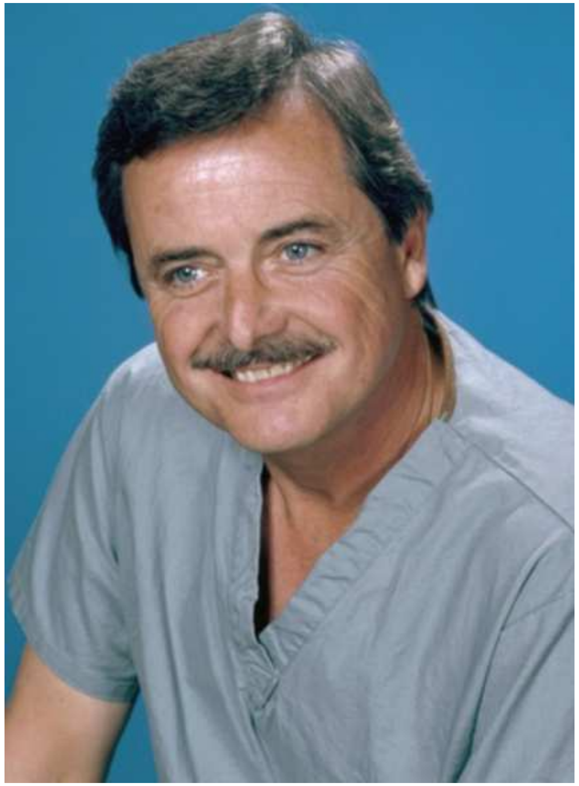
- Tras añadir al tratamiento dapagliflozina 10 mg/día, el control glicémico mejoró, con HbA1c: 7,1% a los 6 meses. El peso bajó a 85 kg. PA: 135/80 mmHg.
- No eventos de hipoglucemia
- Nuevos valores de laboratorio:

Creatinina sérica: 1,31 mg/dl, FG estimado de 62 ml/min/1.73m^2 .

Cociente albúmina/creatinina 104 µg/mg.

[Na]$_s$: 134 meq/L. [K]$_s$: 4,9 meq/L.

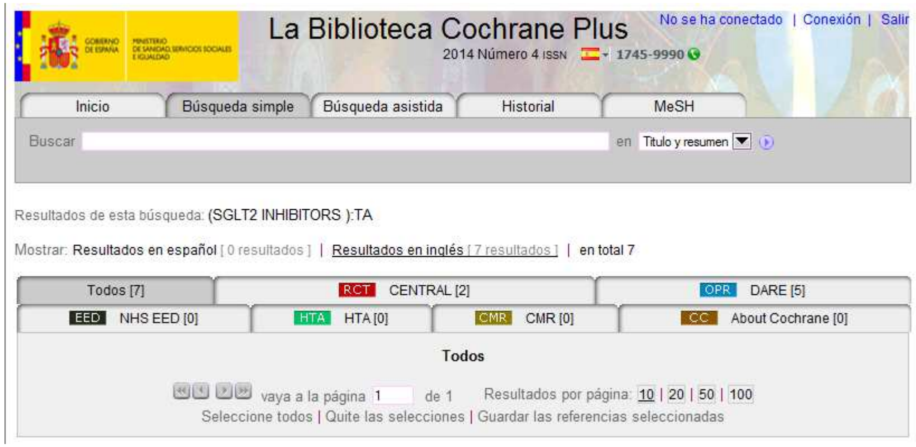
Caso 2: resumen



- **Paciente**
  - 54 años. Cirujano
  - Varón
  - Sobrepeso. SAOS. HBP.
  - Insuficiencia Renal E-II
  - No eventos CV
  - 4 años de evolución DM2
  - Esperanza de vida > 10 años
- **Grado de control HbA1c 7.9%**
- **Tratamiento actual**
  - Metformina/Linagliptina 850/2.5 mg BID
- **Objetivo de control**
  - HbA1c < 6.5% (?)

Preocupaciones

- Eficacia?
- Calidad de vida?
- Hipotensión ortostática?
- Riesgo de Balanitis?
- Riesgo de fractura ósea?


GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
No se ha conectado | Conexión | Salir
Inicio
Búsqueda simple
Búsqueda asistida
Historial
MeSH
Buscar
en Título y resumen
RCT
OPR
EED
HTA
CMR
CC

La Biblioteca Cochrane Plus

2014 Número 4 ISSN 1745-9990

Resultados de esta búsqueda: (SGLT2 INHIBITORS):TA

Mostrar: Resultados en español [0 resultados] | Resultados en inglés [7 resultados] | en total 7

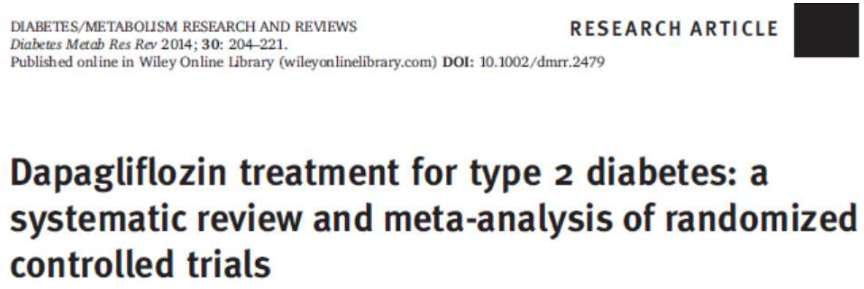
Todos [7]	CENTRAL [2]	DARE [5]

NHS EED [0]	HTA [0]	CMR [0]	About Cochrane [0]

Todos

vaya a la página 1 de 1 Resultados por página: 10 | 20 | 50 | 100

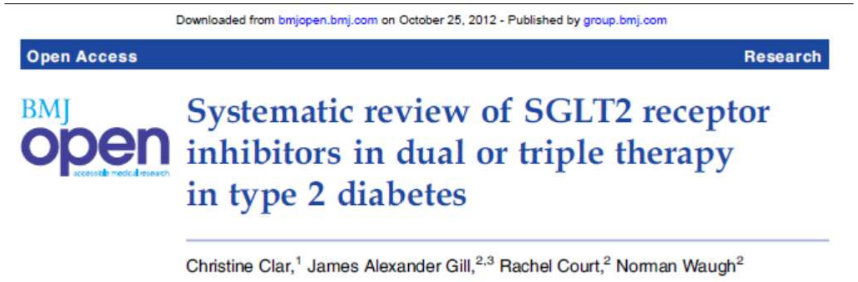
Seleccione todos | Quite las selecciones | Guardar las referencias seleccionadas



DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS
Diabetes Metab Res Rev 2014; **30**: 204–221.
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) **DOI:** 10.1002/dmrr.2479

RESEARCH ARTICLE

Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Downloaded from bmjopen.bmj.com on October 25, 2012 - Published by group.bmj.com

Open Access **Research**

BMJ open

Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes

Christine Clar,[1] James Alexander Gill,[2,3] Rachel Court,[2] Norman Waugh[2]

SGLT-2 Eficacia vs. placebo

HbA1c: 0.53% (95% CI: 0.58% a 0.47%)

FPG : 1.05 mmol/L (95% CI:1.15 a 0.94)

Peso: 1.63 kg (95% CI: 1.83 a 1.43)

Hipoglucemia en monoterapia: RR: 1.44 (95% CI: 0.86 a 2.41)

Diabetes Metab Res Rev 2014; 30: 204–221.

HbA1c: 0.54% (95% CI: 0.67% a 0.40%)

FPG : Entre −0.86 y −1.47 mmol/l

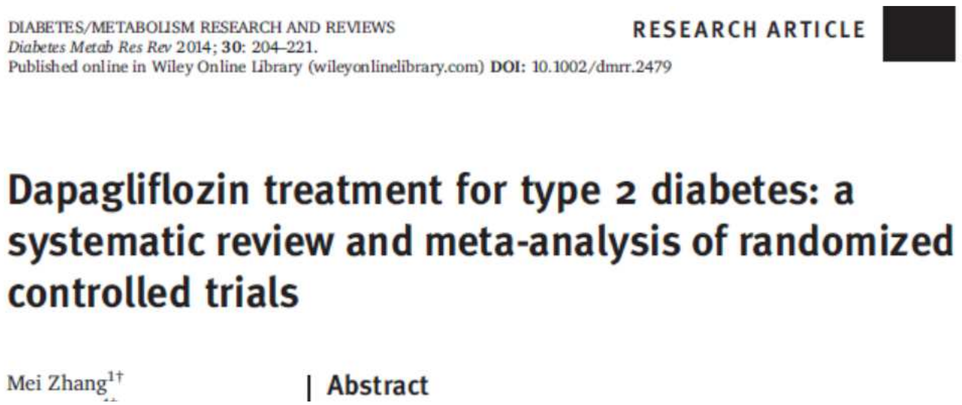
Peso: 1.81 kg (95% CI: 2.04 a 1.57)

Hipoglucemia comparado con glipizida: 3.4% vs. 39.7%

Clar C, Gill JA, Court R, et al. BMJ Open 2012;2:e001007.

Calidad de vida?

No evaluada



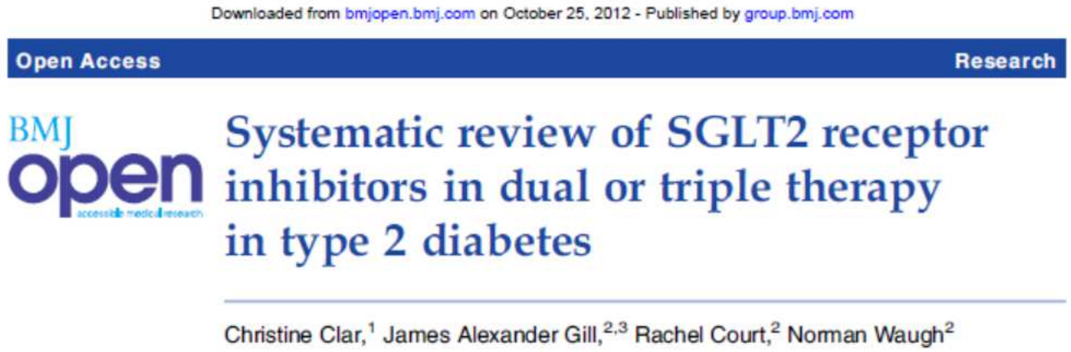
DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS
Diabetes Metab Res Rev 2014; **30**: 204–221.
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) **DOI:** 10.1002/dmrr.2479

RESEARCH ARTICLE

Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Mei Zhang[1†]

| Abstract

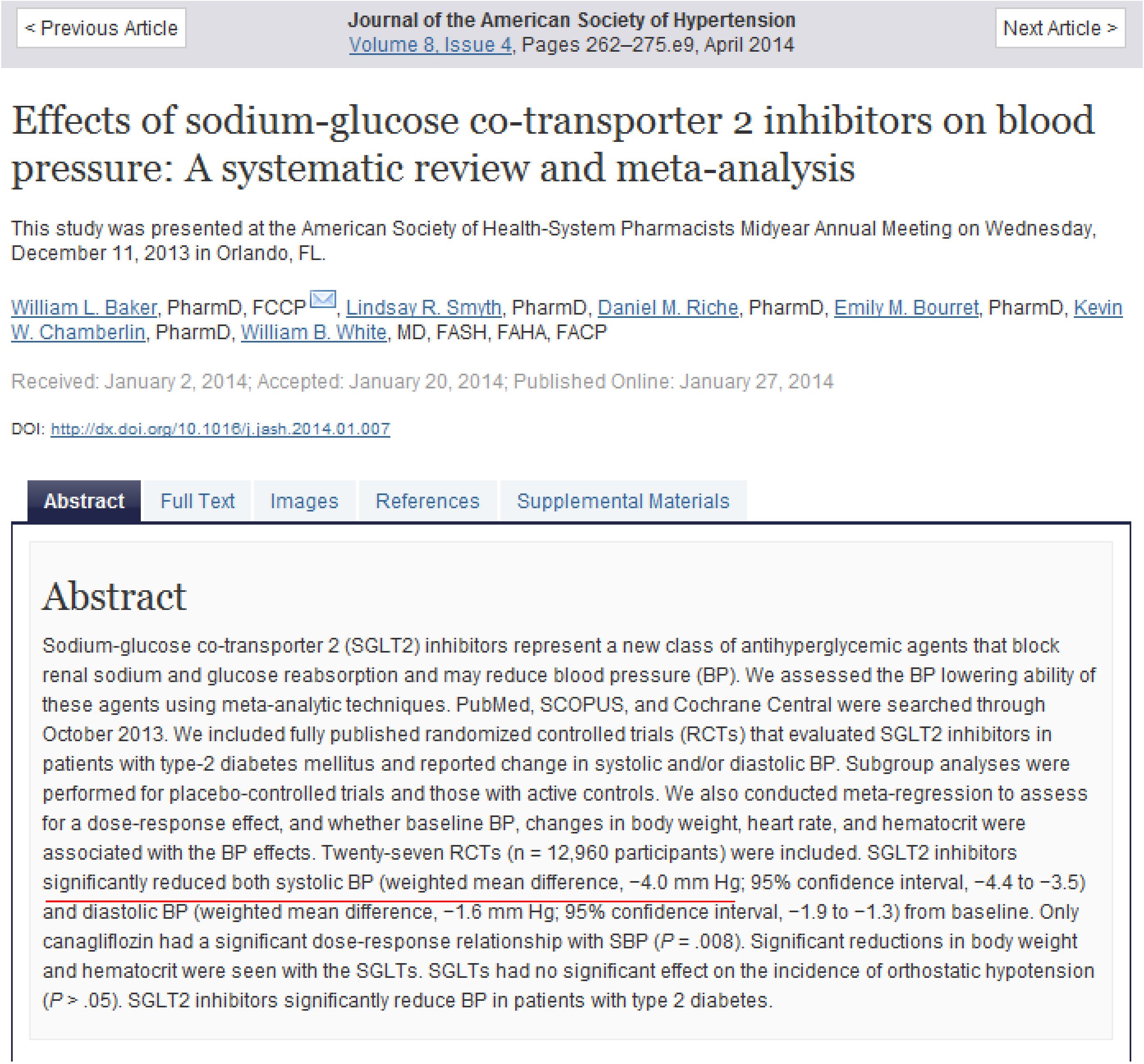


Downloaded from bmjopen.bmj.com on October 25, 2012 - Published by group.bmj.com

Open Access **Research**

Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes

Christine Clar,[1] James Alexander Gill,[2,3] Rachel Court,[2] Norman Waugh[2]



Journal of the American Society of Hypertension
Volume 8, Issue 4, Pages 262–275.e9, April 2014

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis

This study was presented at the American Society of Health-System Pharmacists Midyear Annual Meeting on Wednesday, December 11, 2013 in Orlando, FL.

William L. Baker, PharmD, FCCP, Lindsay R. Smyth, PharmD, Daniel M. Riche, PharmD, Emily M. Bourret, PharmD, Kevin W. Chamberlin, PharmD, William B. White, MD, FASH, FAHA, FACP

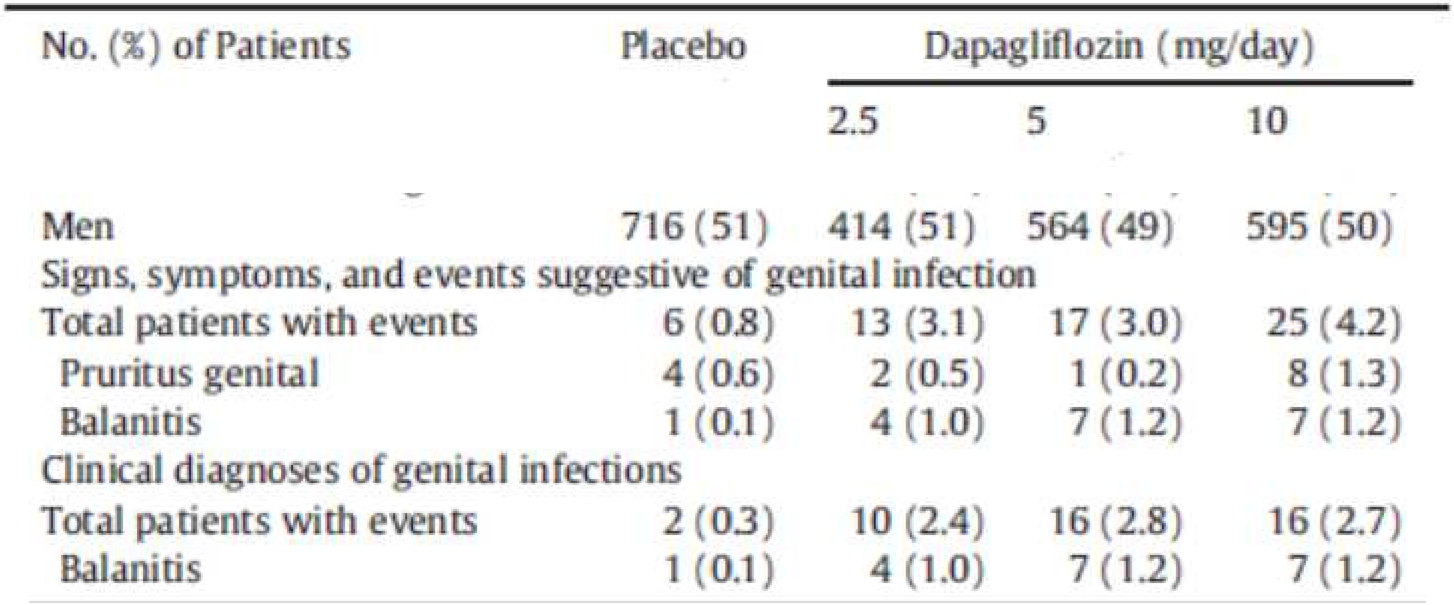
Received: January 2, 2014; Accepted: January 20, 2014; Published Online: January 27, 2014

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors represent a new class of antihyperglycemic agents that block renal sodium and glucose reabsorption and may reduce blood pressure (BP). We assessed the BP lowering ability of these agents using meta-analytic techniques. PubMed, SCOPUS, and Cochrane Central were searched through October 2013. We included fully published randomized controlled trials (RCTs) that evaluated SGLT2 inhibitors in patients with type-2 diabetes mellitus and reported change in systolic and/or diastolic BP. Subgroup analyses were performed for placebo-controlled trials and those with active controls. We also conducted meta-regression to assess for a dose-response effect, and whether baseline BP, changes in body weight, heart rate, and hematocrit were associated with the BP effects. Twenty-seven RCTs (n = 12,960 participants) were included. SGLT2 inhibitors significantly reduced both systolic BP (weighted mean difference, −4.0 mm Hg; 95% confidence interval, −4.4 to −3.5) and diastolic BP (weighted mean difference, −1.6 mm Hg; 95% confidence interval, −1.9 to −1.3) from baseline. Only canagliflozin had a significant dose-response relationship with SBP (*P* = .008). Significant reductions in body weight and hematocrit were seen with the SGLTs. SGLTs had no significant effect on the incidence of orthostatic hypotension (*P* > .05). SGLT2 inhibitors significantly reduce BP in patients with type 2 diabetes.

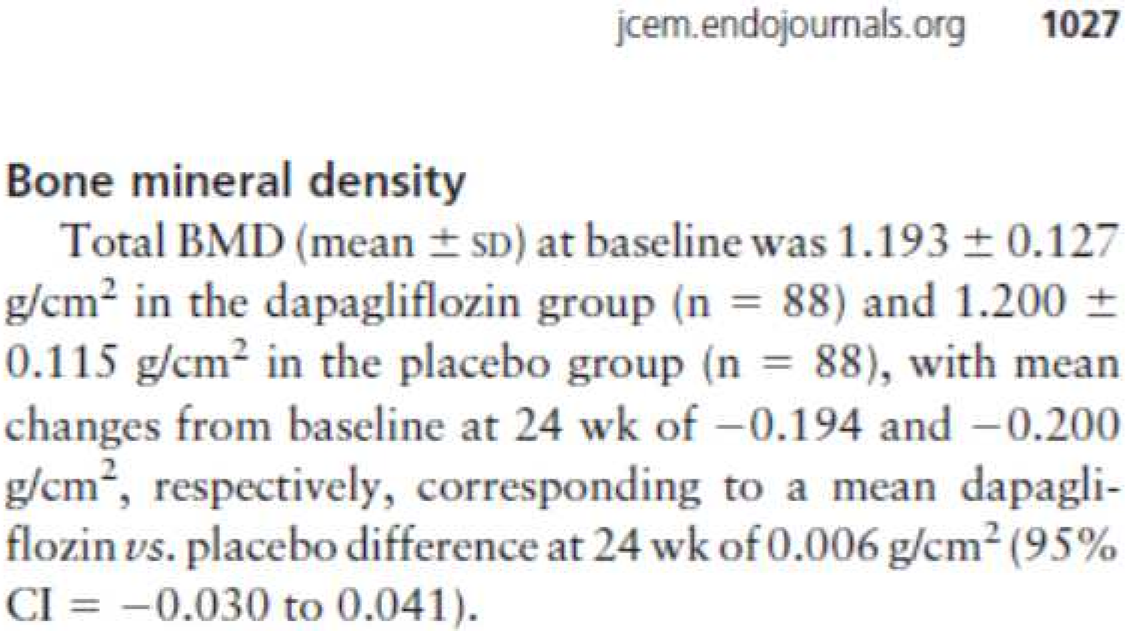
Riesgo de Balanitis en varones



No. (%) of Patients	Placebo	Dapagliflozin (mg/day)		
		2.5	5	10
Men	716 (51)	414 (51)	564 (49)	595 (50)
Signs, symptoms, and events suggestive of genital infection				
Total patients with events	6 (0.8)	13 (3.1)	17 (3.0)	25 (4.2)
Pruritus genital	4 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	8 (1.3)
Balanitis	1 (0.1)	4 (1.0)	7 (1.2)	7 (1.2)
Clinical diagnoses of genital infections				
Total patients with events	2 (0.3)	10 (2.4)	16 (2.8)	16 (2.7)
Balanitis	1 (0.1)	4 (1.0)	7 (1.2)	7 (1.2)

K.M. Johnsson et al. / Journal of Diabetes
and Its Complications 27 (2013) 479–484

Riesgo de fractura ósea



jcem.endojournals.org 1027

Bone mineral density

Total BMD (mean ± SD) at baseline was 1.193 ± 0.127 g/cm^2 in the dapagliflozin group (n = 88) and 1.200 ± 0.115 g/cm^2 in the placebo group (n = 88), with mean changes from baseline at 24 wk of −0.194 and −0.200 g/cm^2, respectively, corresponding to a mean dapagliflozin *vs.* placebo difference at 24 wk of 0.006 g/cm^2 (95% CI = −0.030 to 0.041).

J Clin Endocrinol. 2012; 97:1020