

SGLT-2 hemmere – et paradigmeskifte i behandling av type 2 diabetes

Diabetes forum, 27.04.17

Serena Tonstad

Overlege, OUS

Seksjon for preventiv kardiologi

Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin

serton@ous-hf.no

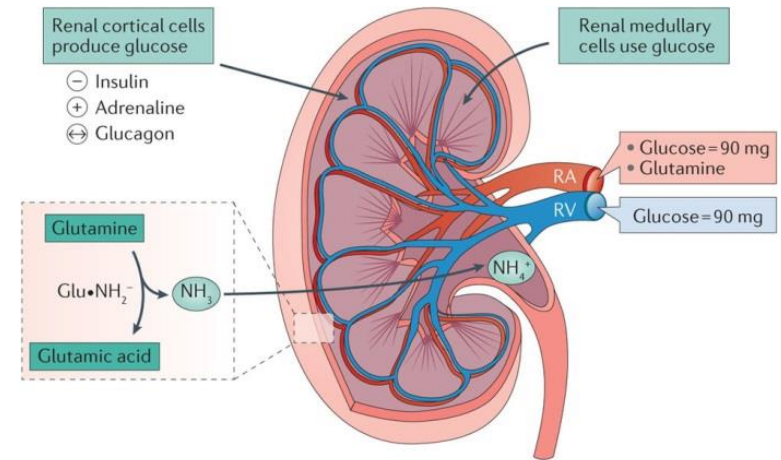
Har fått honorar fra AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, Sanofi og Lilly for foredrag/møter

Oversikt

- **Basal fysiologi og mekanismer**
- **Hjerte- og karsykdom**
- **Nyrefunksjon**
- **Gjenstående spørsmål**
- **Pasienteksempel**

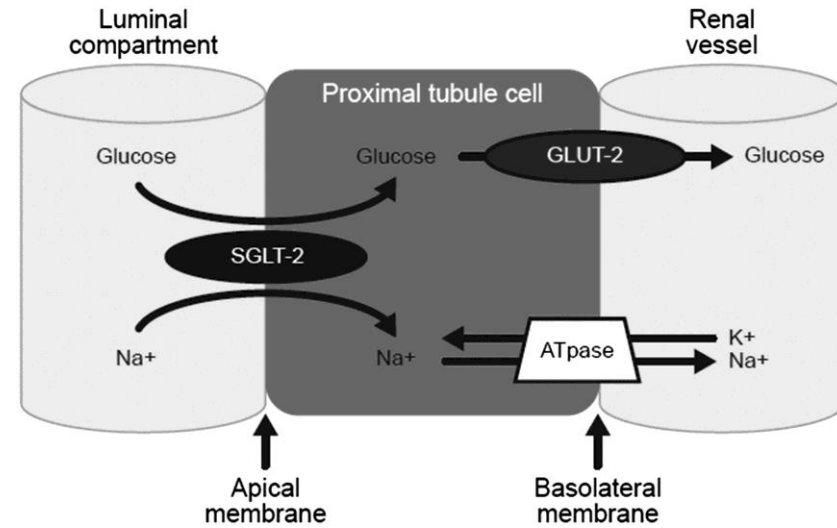
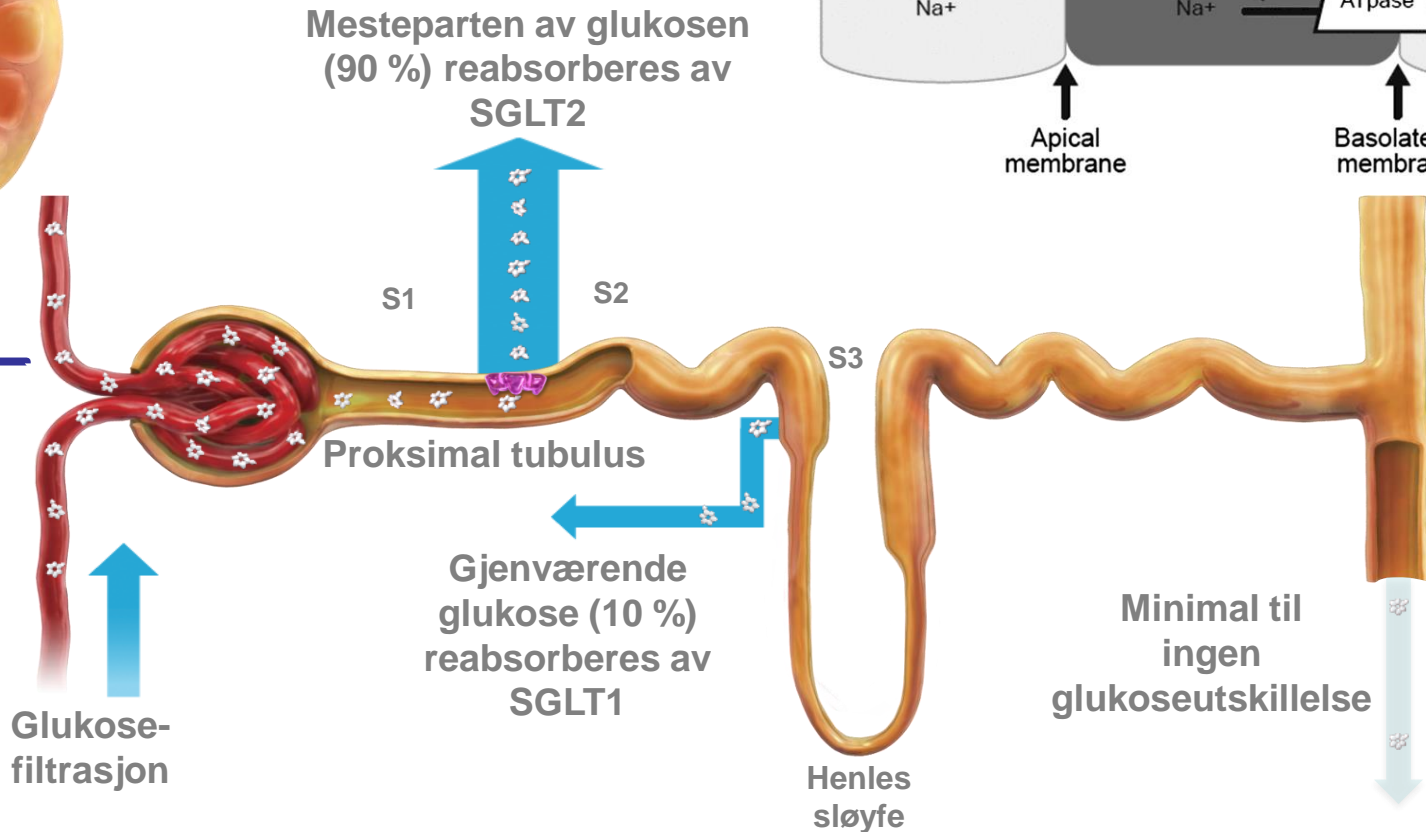
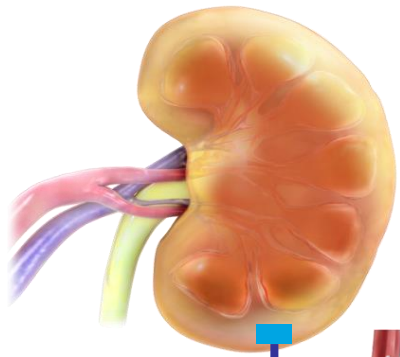
Nyrenes rolle i håndteringen av glukose/ Na^+ og forstyrrelser ved type 2 DM

- Et insulinresponderende organ som forbruker glukose
- Glukoneogenese (20 % av totalen i fastende tilstand) \uparrow 300 %
- Reabsorpsjon av glukose (180 g daglig er filtrert og reabsorbent)
 - 1) Kapasiteten \uparrow 30 %
 - 2) Terskelen når glukosuri starter er \uparrow
 - 3) Ekspandert total Na^+ (\uparrow 10 %)



Nature Reviews | Nephrology

Normal glukosehåndtering i nyrene



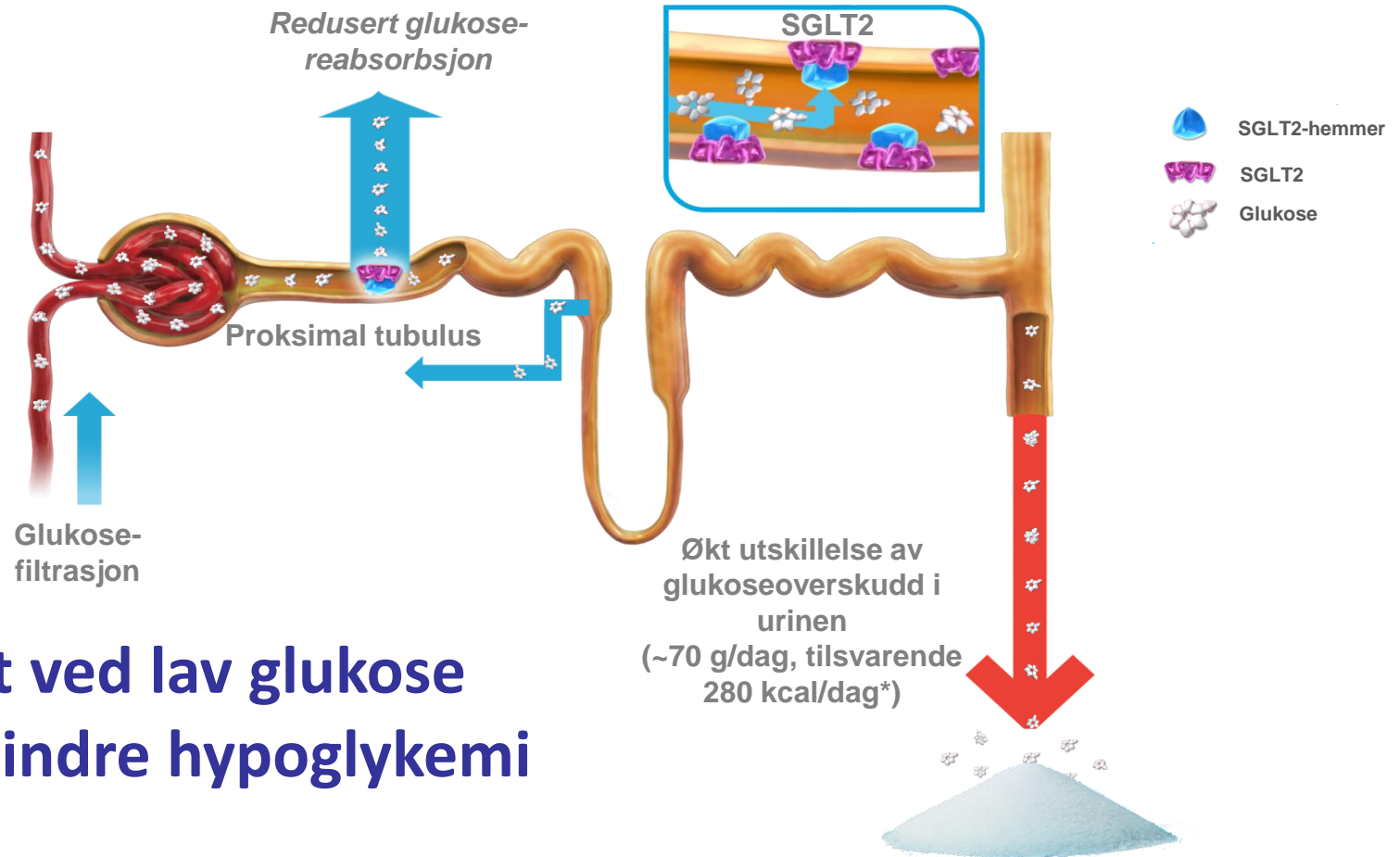
SGLT: natriumglukose-kotransportør.

1. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18.

2. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* 2007;106: S27-35.

3. Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300: C14-21.

SGLT2 er et spesifikt mål som kan bidra til å redusere blodglukosenivået gjennom virkning i nyrene

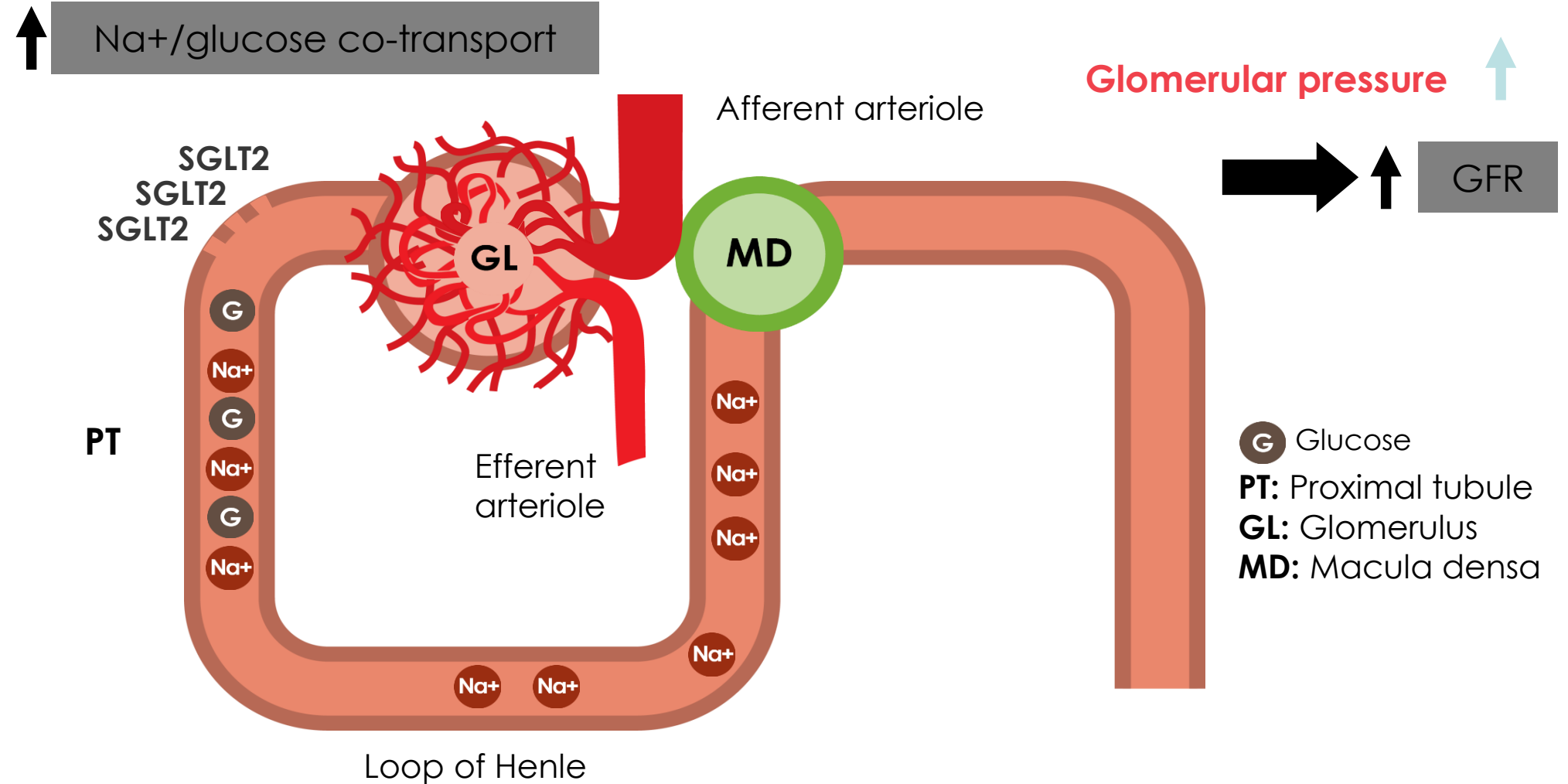


Mindre effekt ved lav glukose og dermed mindre hypoglykemi

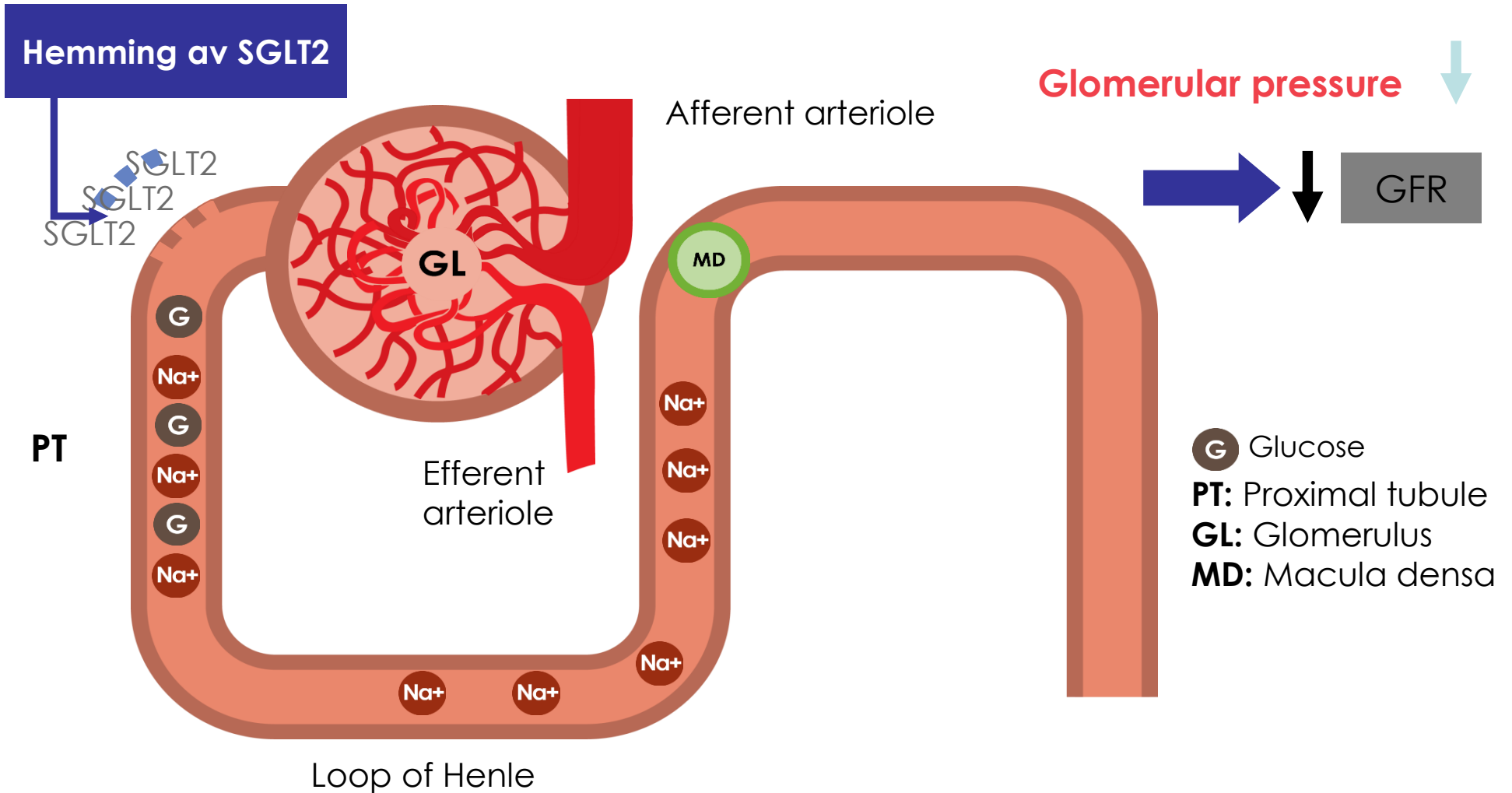
*Økte urinvolumet med bare ~ én ekstra tømning per dag (~ 375 ml/dag) i en studie over tolv uker av friske personer og pasienter med type 2 diabetes.⁴

1. Wright EM. *Renal Na(+)-glucose cotransporters*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–18.
2. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. *Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells*. *Kidney Int Suppl* 2007.106: S27–35.
3. Hummel CS, Lu C, Loo DD *et al*. *Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011.300: C14–21.
4. Godkjent SPC Forxiga, 28.04.16 pkt. 5.1

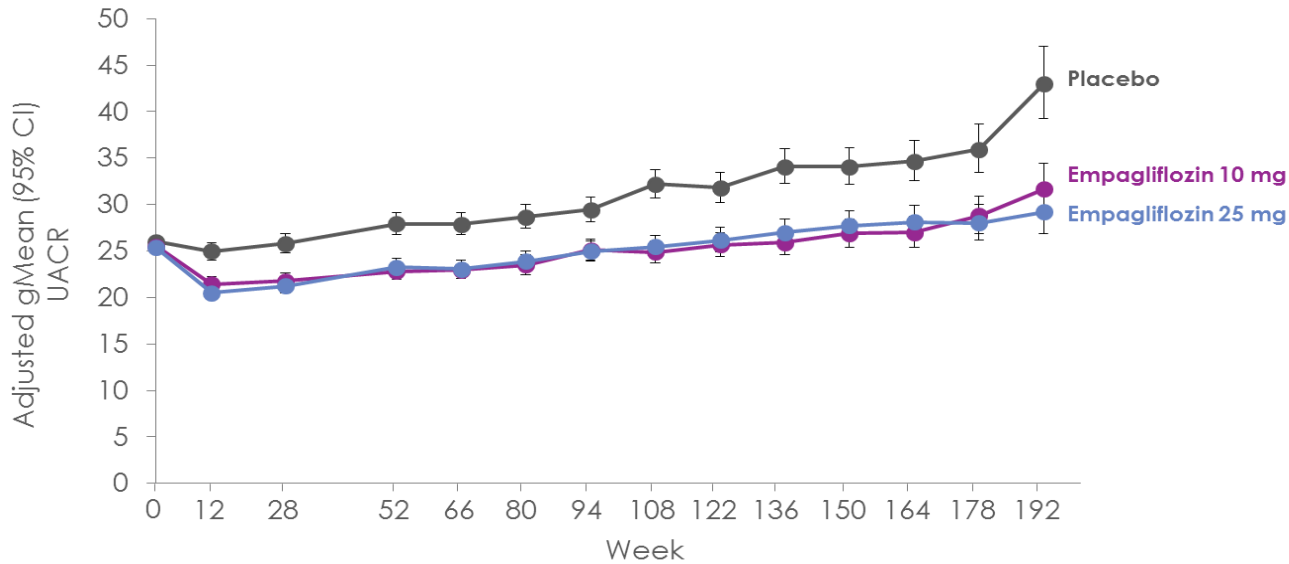
Diabetes forårsaker glomerulær hypertensjon og hyperfiltrasjon (GFR ≥ 135)



SGLT-2 hemming reduserer intra-glomerulær trykk

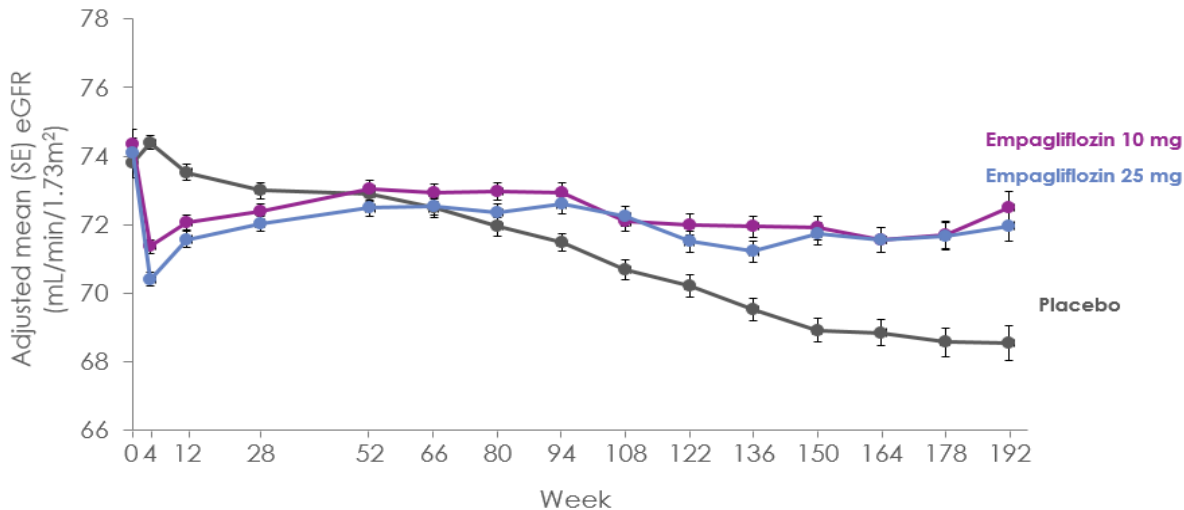


Endringer i nyreprøver ved behandling med SGLT2-h



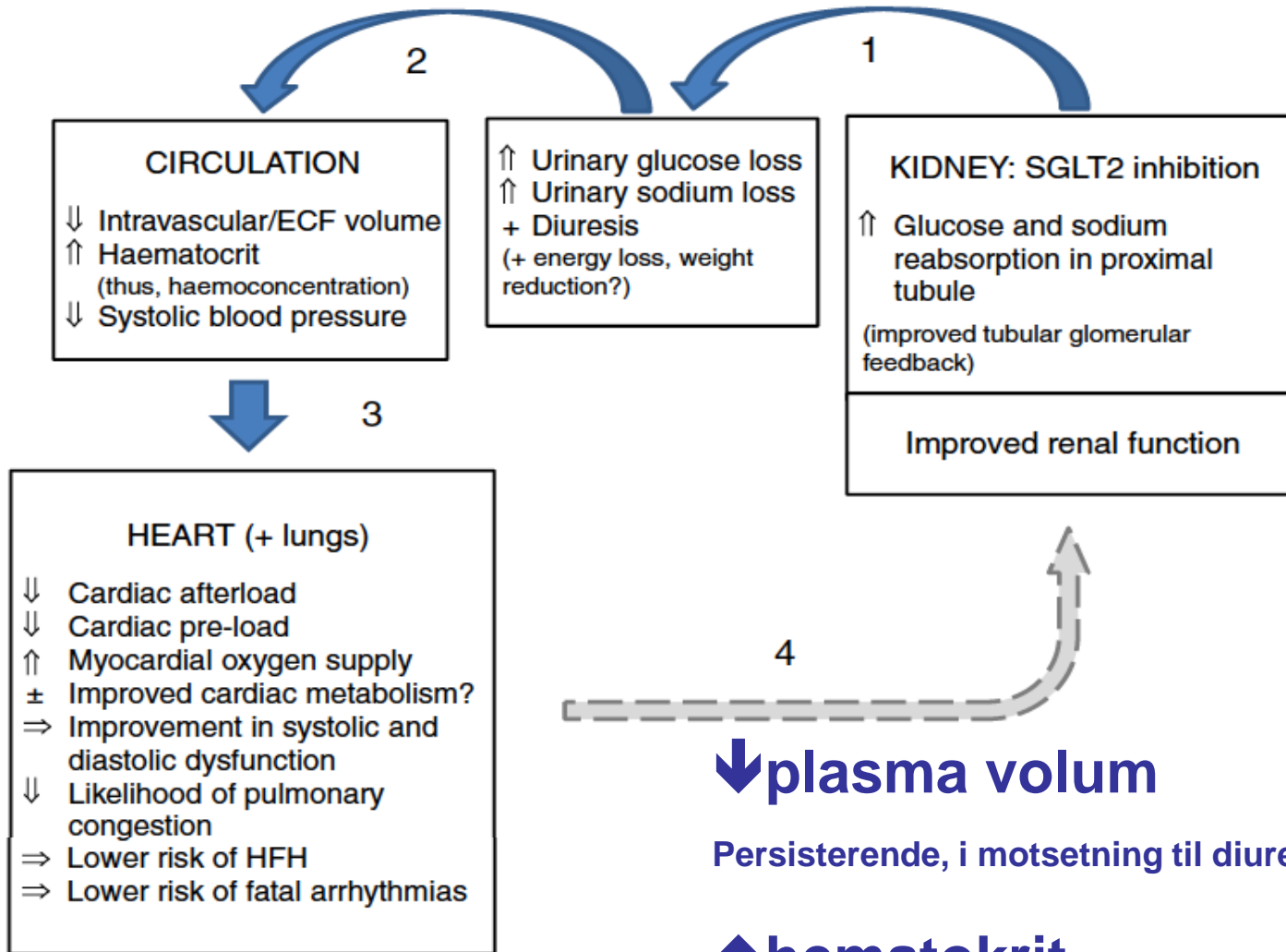
Albumin/kreatinin ratio i urin

(uavhengig av endringer i BT, vekt, HbA1C)



eGFR

Mekanismer: hemodynamikk



HFH=Heart failure hospitalization

+ lesser myocardial stretch

Metabolske endringer ved behandling med SGLT2-h

- **↓ Blodglukose og HbA1C (0,7-0,9%) (mindre ved lav GFR)**



- **Bedret insulinfølsomhet (mindre glukotoksiske effekter) men effekter kun på glykogen-syntese og ikke på glukoseforbruk**

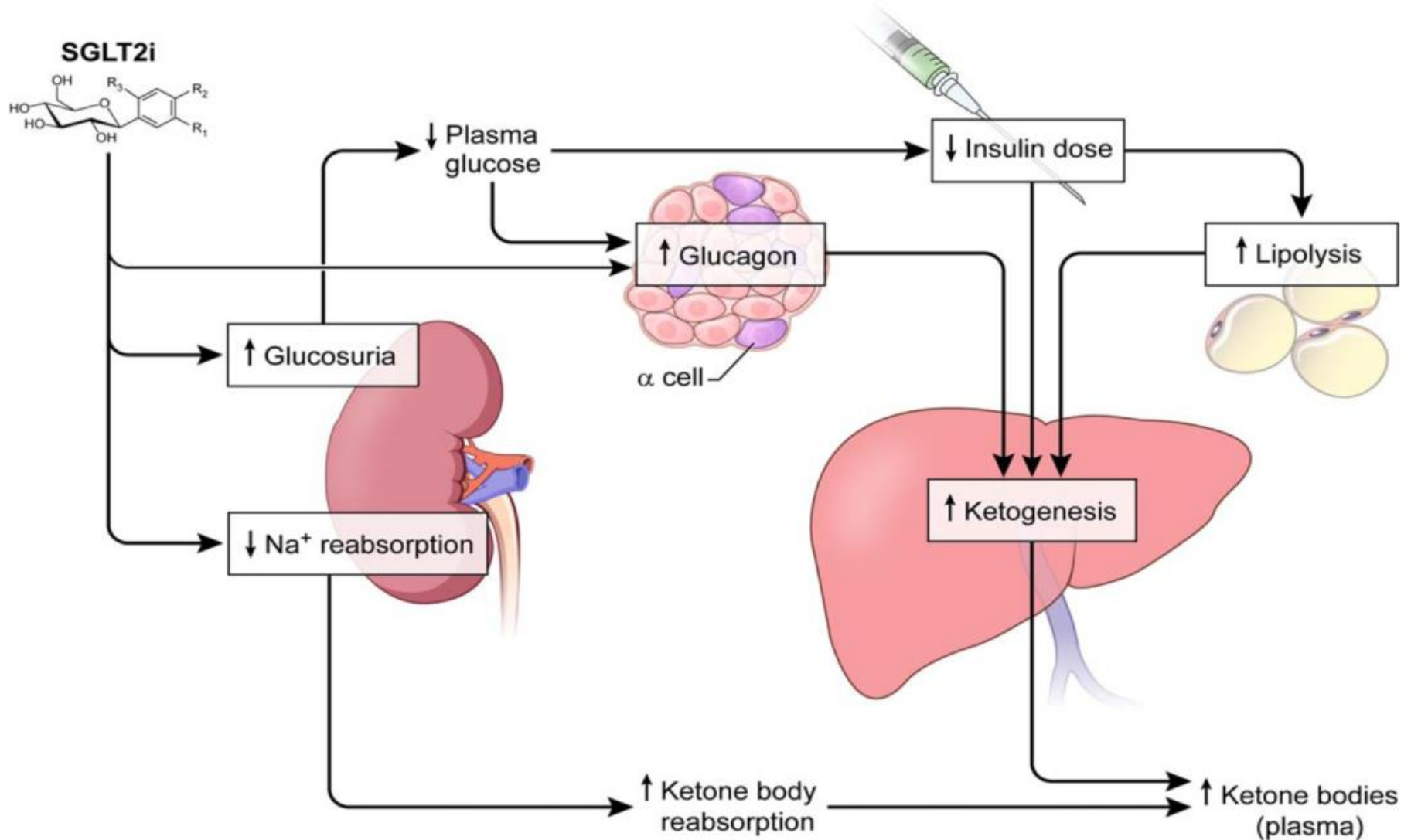
- **↓ oksidasjon av glukose/↑ oksidasjon av fettsyrer (intramyocellulært?)**
- **Relativt mindre tap av karbohydrater hos en overvektig enn normalvektig person**

▪ Tapet representerer en tredjedel av inntaket hos en overvektig person mot 45% av inntaket hos en normalvektig person

- **Homeostase: Rask ↑ endogen produksjon av glukose (glukoneogenese i leveren)**

- **↑ Glukagon (direkte effekt også – SGLT2 reseptorer på α -celler)**
- **Motvirker evt. hypoglykemi**

SGLT2-h kan predisponere mot ketoacidose



Endringer i risikofaktorer ved behandling med SGLT-h

- **Vektreduksjon (minus 280 kcal/d; ↓2-3 kg)**
 - Raskt (osmotisk diurese) så saktere (fettlagrer) deretter platå
- **↓urinsyre (i bytte mot glukose)**
- **↑HDL og LDL kolesterol; ↓TG**
- **↓BT (4/2 mmHg) (uavhengig av GFR)**
 - Redusert intravaskulær volum (osmotisk diurese)
 - Natriurese (men urinvolum går tilbake etter noen uker)
 - Tilleggseffekt til antihypertensiva (ikke til diuretika sannsynligvis)
 - Mindre pulstrykk og arteriell stivhet: ingen pulsøkning



....men spørsmål gjenstår

EMPA-reg deltakere

N=7020

T2D > 10 år

Alder ~63 år

Etablert HKS
(~100%)

HbA1c ~8%

Metformin (74%)
SU (43%)
Insulin (48%)

BMI ~30



Velregulert

- Lipider (LDL-C ~2.2 mmol/l)
- Blodtrykk (135/77 mmHg)

- Statin (77%)
- ACEi/ARB (80%)
- ASA (83%)

Placebo

n=2333

Empagliflozin

n=2345 (10 mg)
n=2342 (25 mg)

På toppen av "Standard of Care"

-Optimalisert blodsukkerbehandling
-Optimalisert lipidbehandling
-Optimalisert blodtrykksbehandling

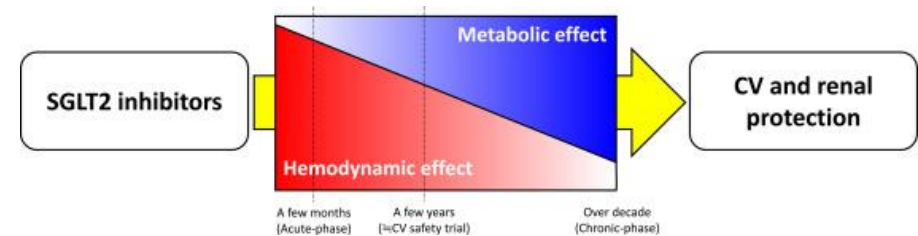
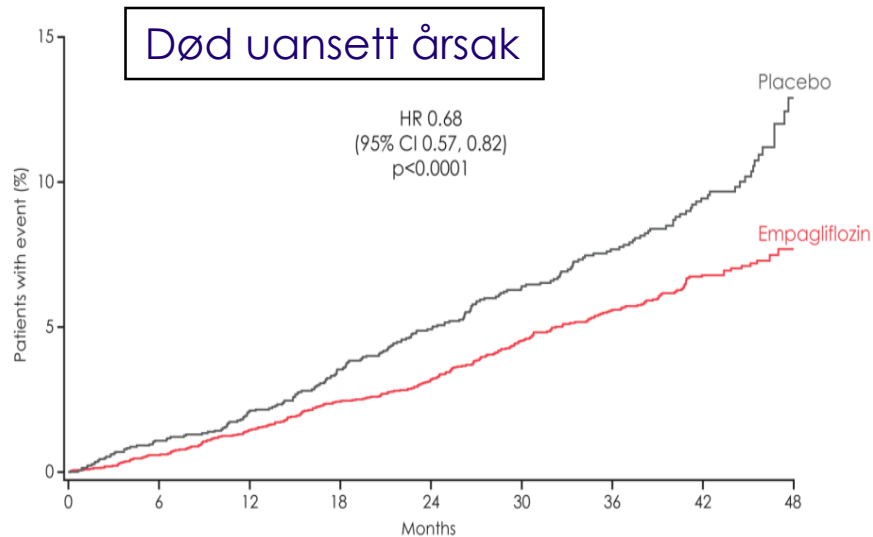
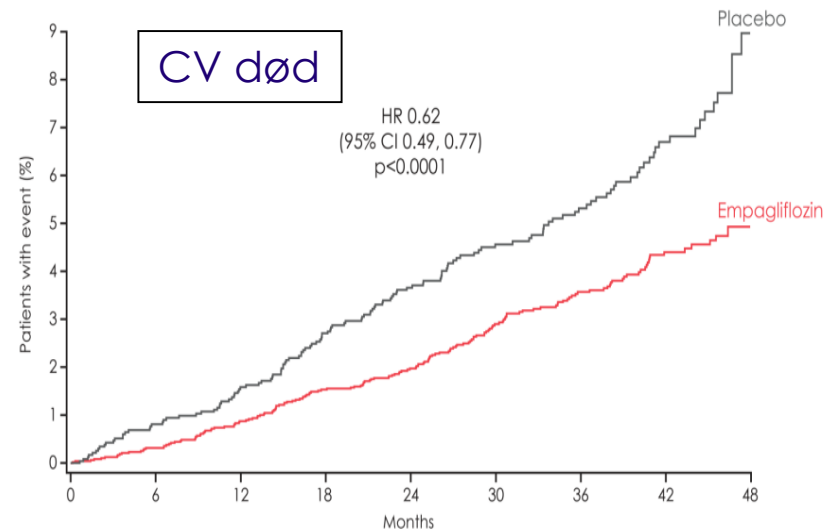
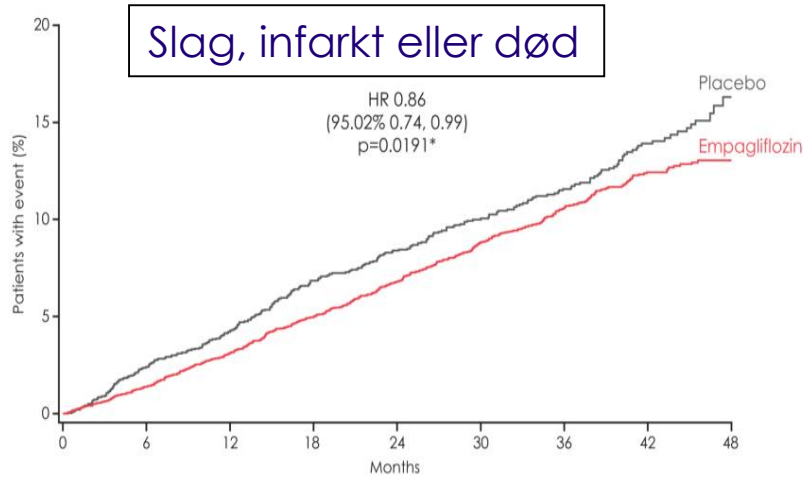
Median
behandlingstid

2.6
år

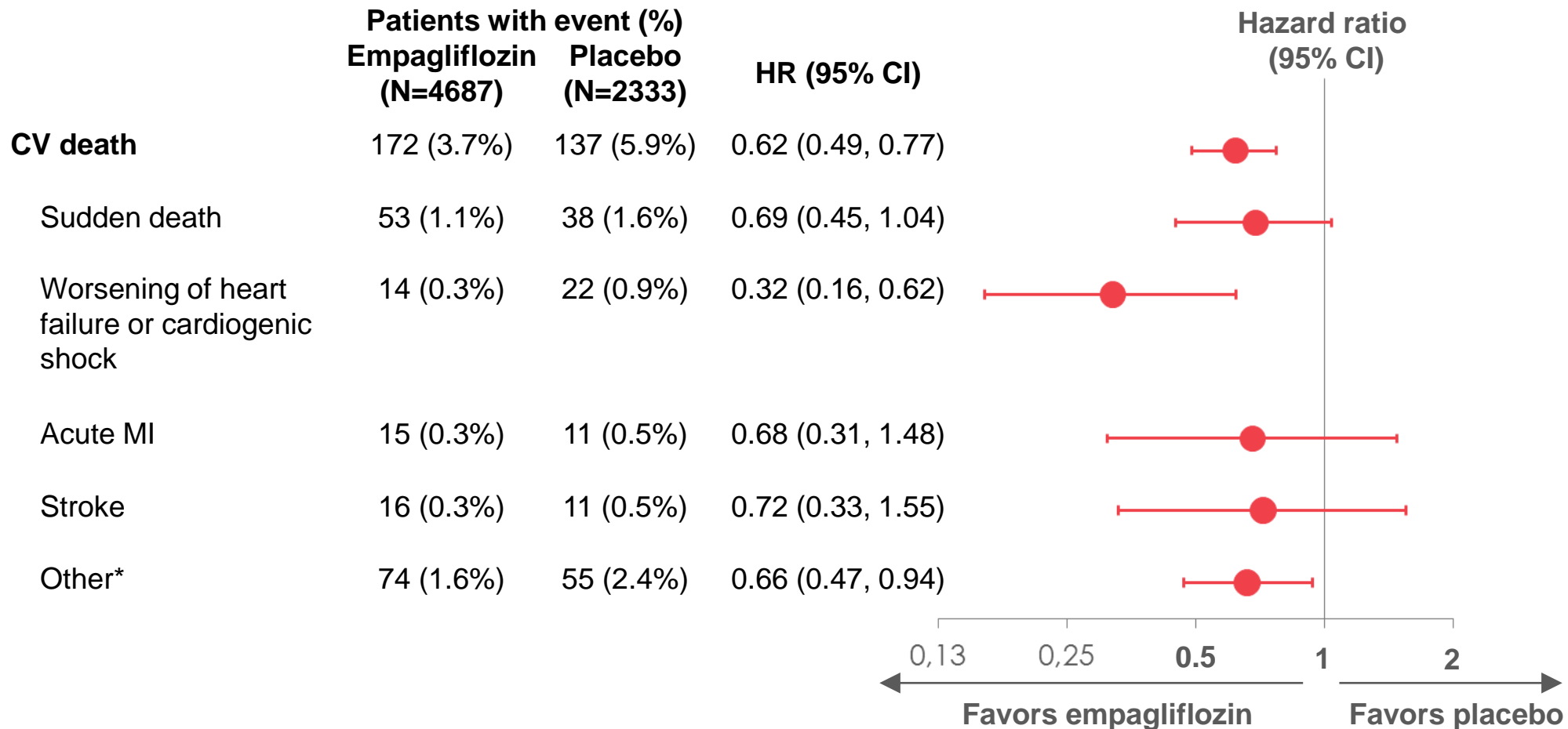
Median
observasjonstid

3.1
år

Empagliflozin reduserte HKS – primært død



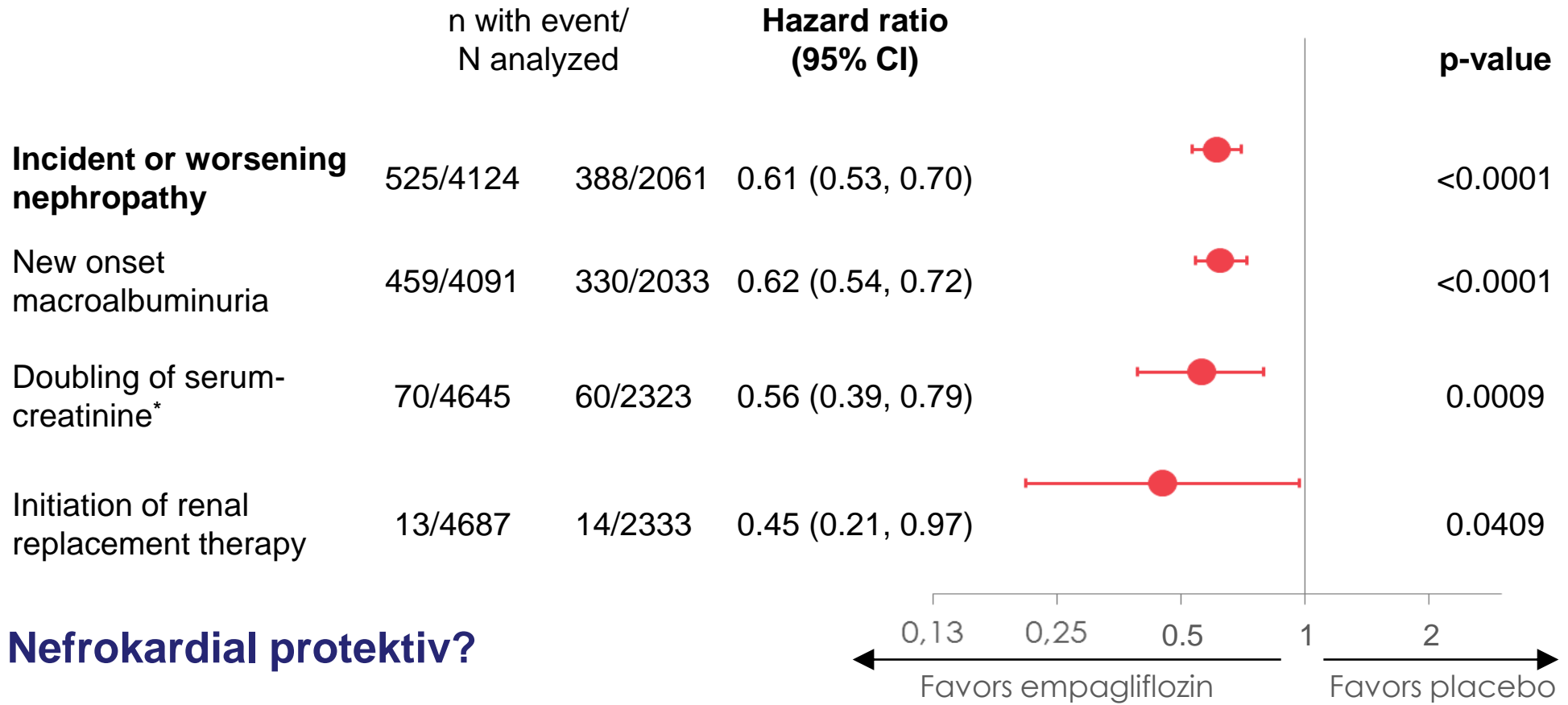
Underliggende diagnoser (mortalitet)



Cox regression analysis. *1.5% on empagliflozin and 2.3% on placebo were presumed CV death (insufficient data for the adjudication committee to categorize cause of death). Fitchett D et al. J Am Coll Cardiol 2016;67:1869.

Effekten på ny nefropati eller forverring av eksisterende nefropati

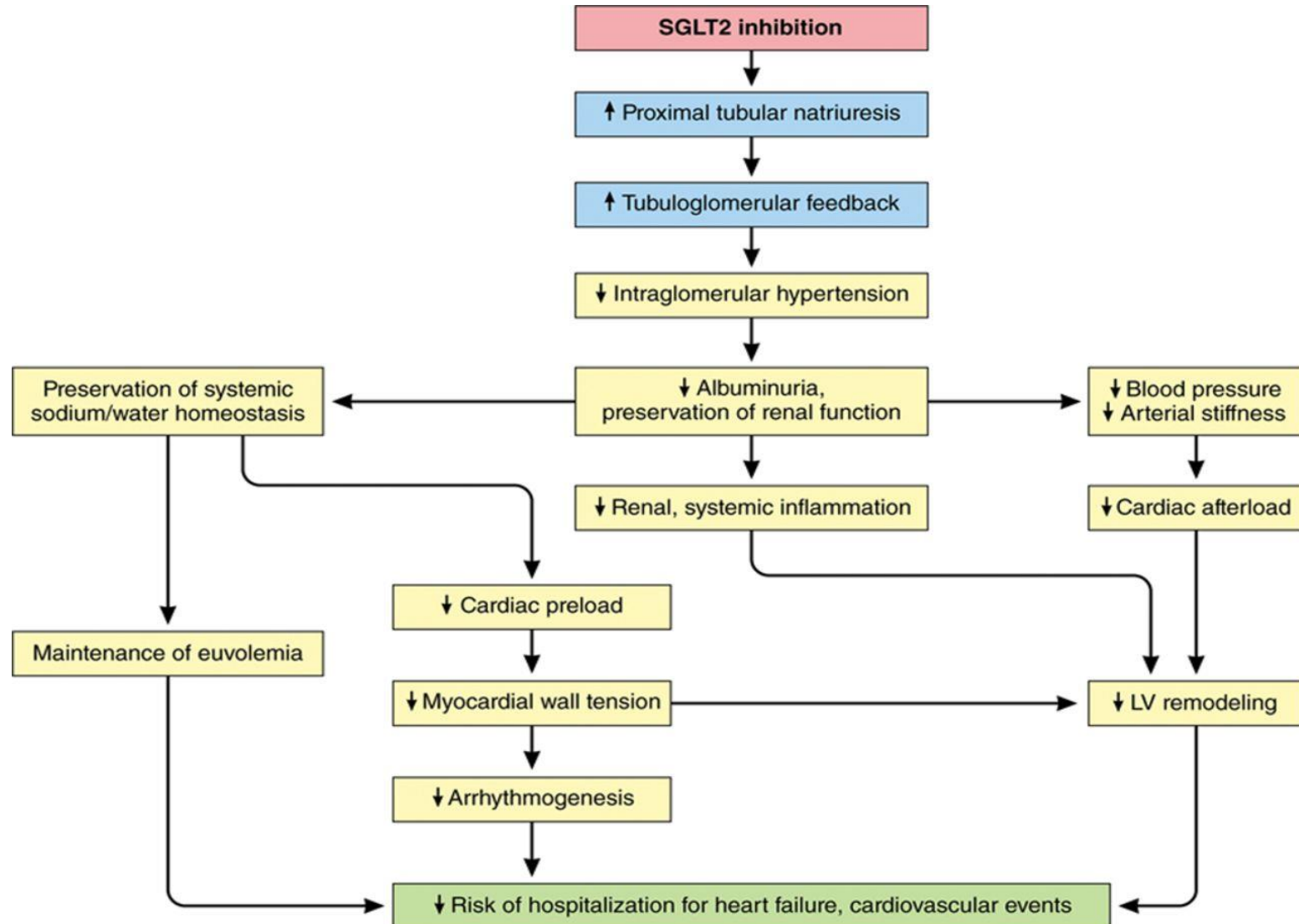
Empagliflozin Placebo



Nefrokardial protektiv?

*Accompanied by eGFR (MDRD) ≤ 45 mL/min/1.73m².
Cox regression analyses.

Nefrosentrisk perspektiv



Gjenstående spørsmål, bivirkningene og hvem kan best behandles

- **Klasse-effekt? Flere studier på vei!**
- **Andre bivirkninger enn de kjente (genital candida, UVI)?**
 - Dehydrering (eldre, nyresvikt, samtidig furosemid)
 - Lav ketoacidose risiko
 - Lengre oppfølging trengs
- **Selekteres til pasienter**
 - Med overvekt/fedme
 - Med tidlig nefropati (men GFR ≥ 60)
 - (Redusert filtrering av glukose og tubulær dysfunksjon etter hvert)
 - Med høy HKS risiko eller HKS

Registerbaserte observasjonsstudier av dapagliflozin

- **Observasjonsstudier har styrker:**

- Gir komplementerende informasjon til randomiserte studier og belyser klinisk praksis

- **...og begrensninger:**

- Risiko for at ukjente faktorer, som ikke finnes i registeret kan påvirke resultatet (confounding)
- Ikke randomisert og kan ikke gi svar på kausalitet

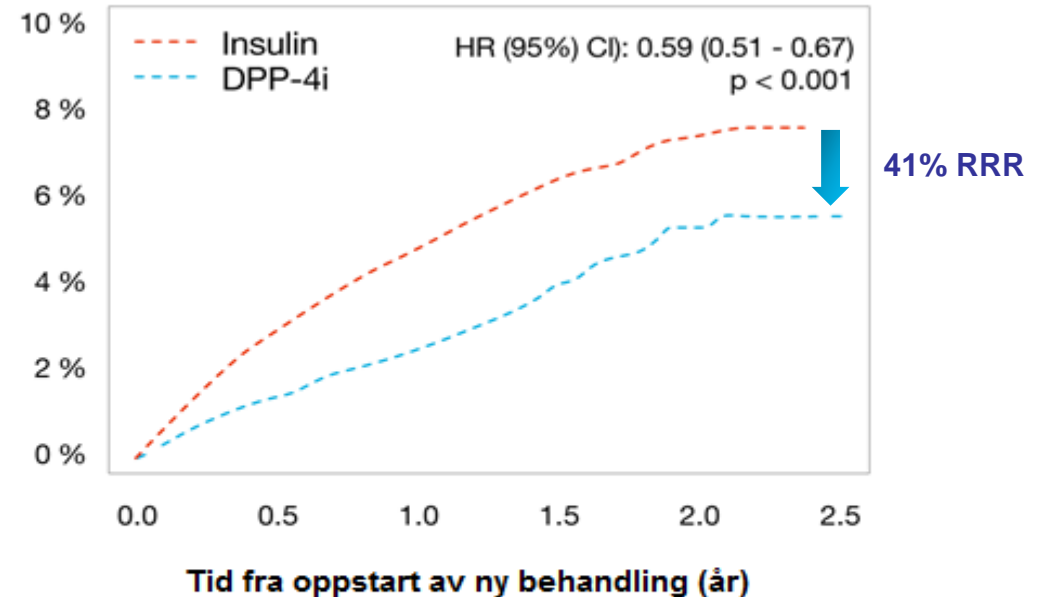
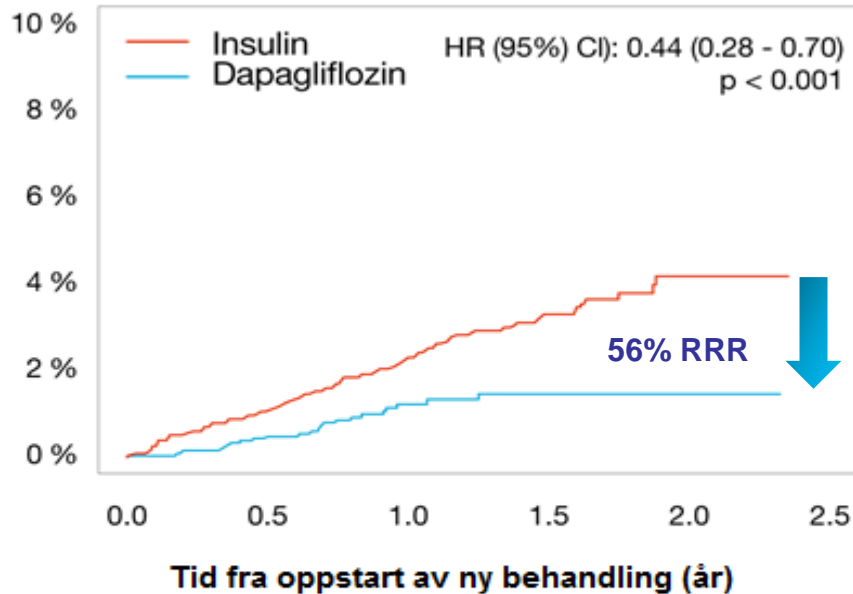
- **THIN database fra almenpraksis i UK – 2013-15***

- Sammenliknet 4444 brukere vs 17680 ikke brukere matchet for alder, kjønn, BMI, røyking og DM varighet
- 50 % reduksjon i dødsfall blant brukere

- **DAISY fra Sverige 2013-14**

Dapagliflozin og DPP4-h assosiert med lavere mortalitet vs. insulin

Kumulativ sannsynlighet for totalmortalitet (%)



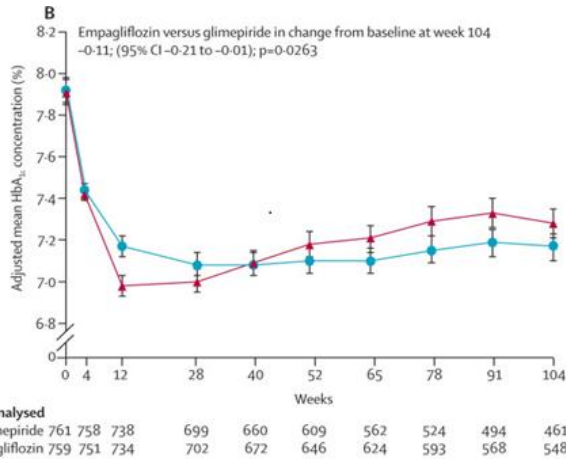
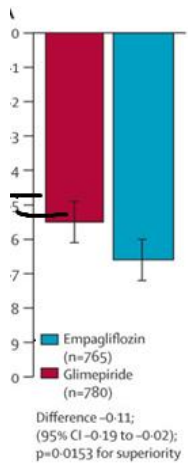
Observasjonsstudie av 21 758 pasienter matchet 1:1; gjennomsnittlig oppfølgingstid 1,5 år
CVD prevalens i dapagliflozin and DPP-4h analyser var henholdsvis 24,4 % og 33,8 %

Sammenlikninger med andre preparater og kombinasjoner

- **Bedre enn SU? Metformin??**
- **Sammen med...**
 - Ja: Metformin, SU, insulin, (DPP-4 hemmere)
 - GLP-1 reseptor agonister?

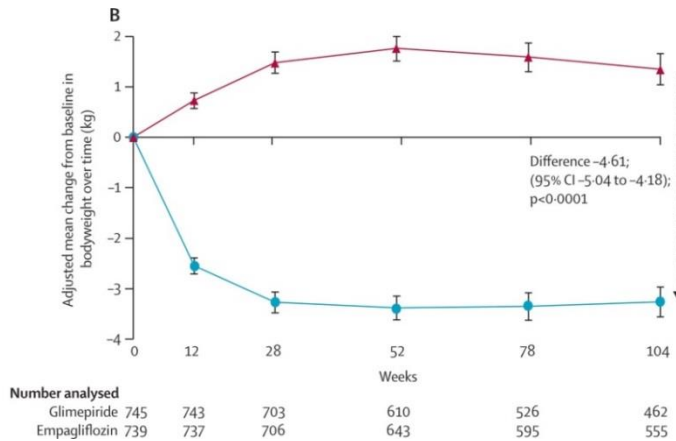
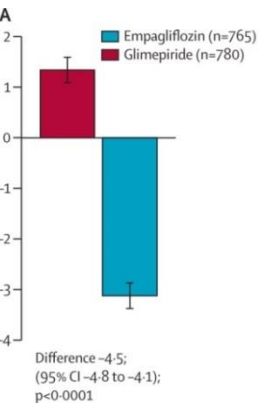
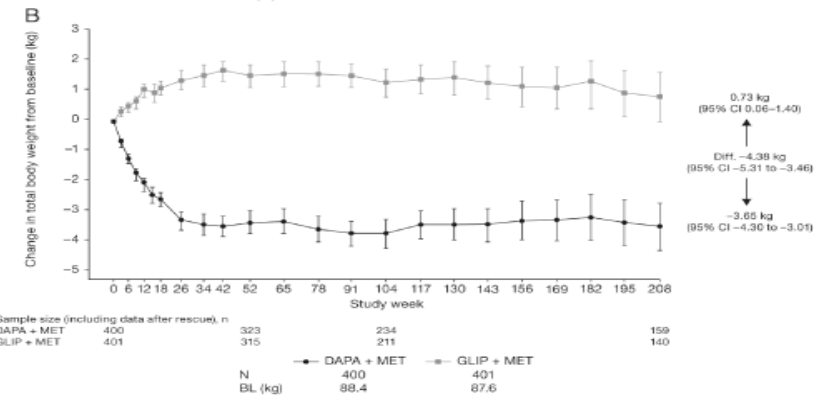
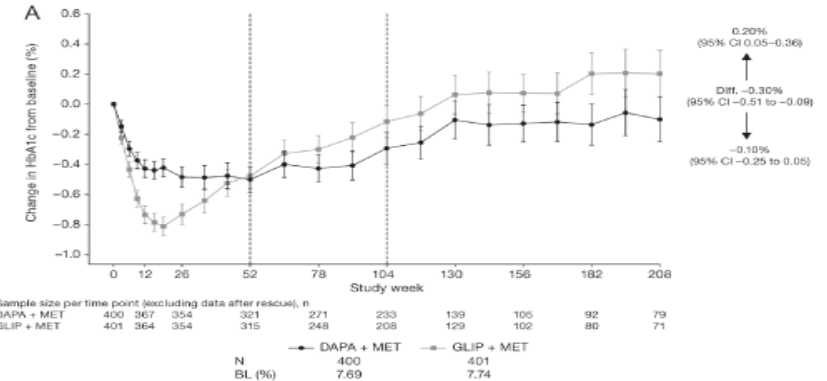
Pasienter på metformin: glimeperid vs empagliflozin: 104 uker

Lancet Diab Endocrinol 2, 691-700, 2014



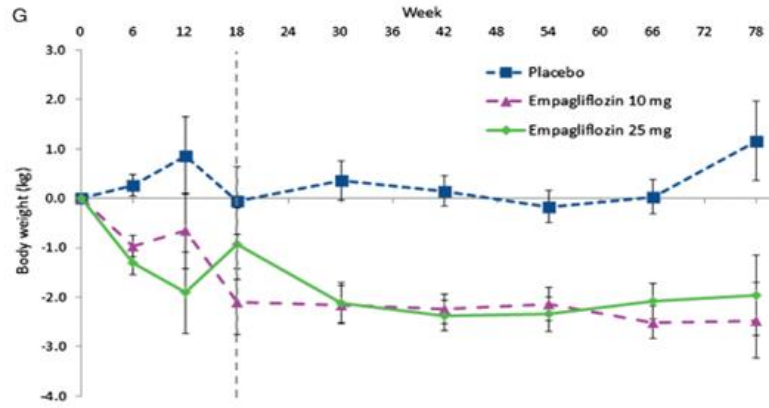
Pasienter på metformin: glipizid vs dapagliflozin: 208 uker

Diabetes, Obesity and Metabolism, 17, 581-90, 2015

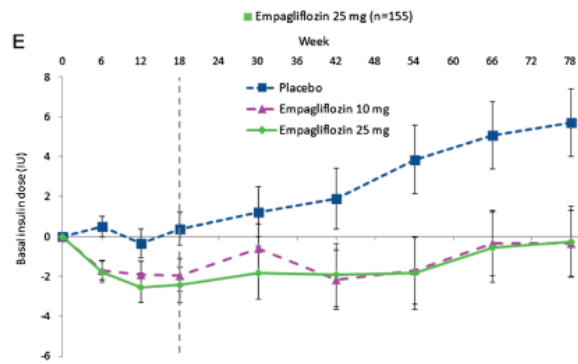


Empagliflozin added to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on insulin

Diabetes, Obesity and Metabolism 936-948, 2015



Number of analysed patients	Placebo	160	160	145	141	133	120	114	105	100
Empagliflozin 10 mg	164	163	152	148	136	123	120	114	114	113
Empagliflozin 25 mg	144	143	133	125	117	111	106	97	97	96



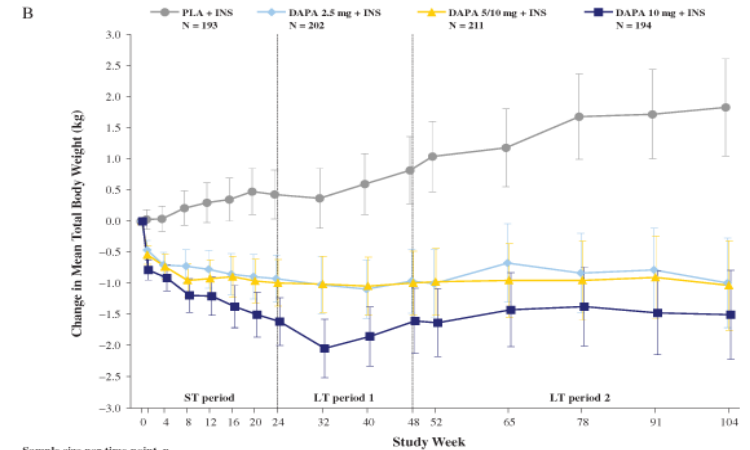
Number of analysed patients	Placebo	150	150	146	140	130	120	112	105	102
Empagliflozin 10 mg	155	155	151	146	133	126	122	117	117	115
Empagliflozin 25 mg	138	138	126	121	116	111	104	98	98	96

Patients with adjustments in insulin dose up to week 18 were excluded from the week 18 analysis, but included in the week 78 analysis.

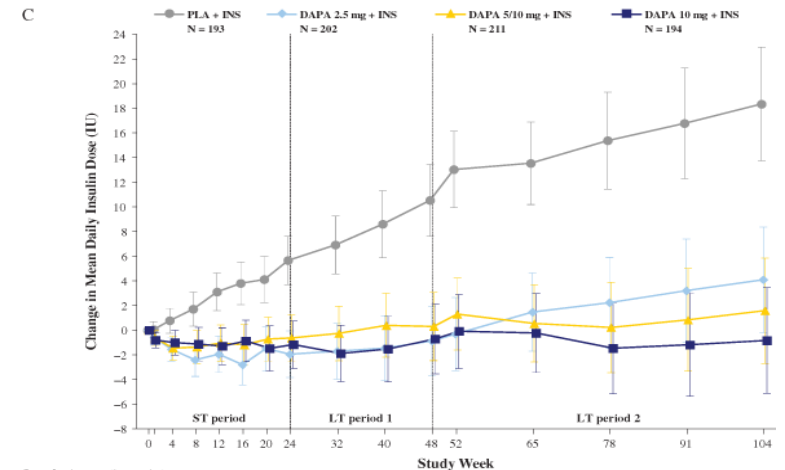
F Baseline mean 47.8 45.1 48.4

Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin over 2 years

Diabetes, Obesity and Metabolism 124-136, 2013



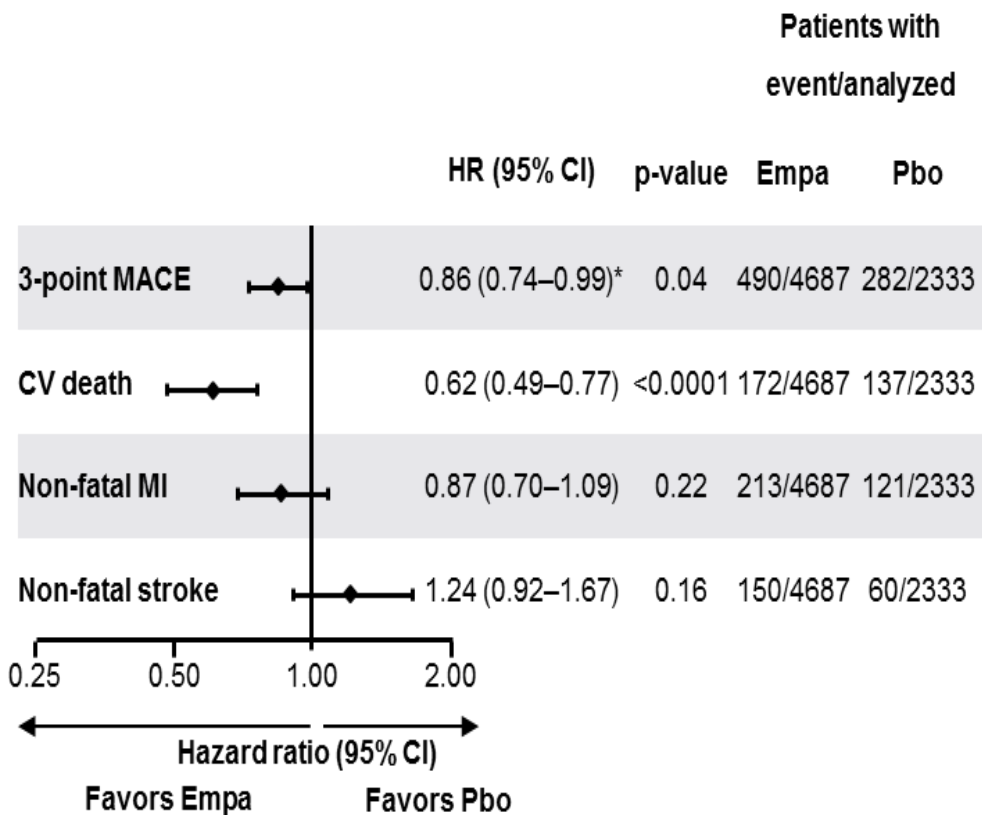
Sample size per time point, n	193	185	175	170	170	165	168	164	158	157	122	118	114	110	107
PLA + INS	193	185	175	170	170	165	168	164	158	157	122	118	114	110	107
DAPA 2.5 mg + INS	202	198	191	188	188	182	180	176	176	174	147	142	140	136	132
DAPA 5/10 mg + INS	211	201	196	193	190	188	187	184	181	174	160	143	134	132	128
DAPA 10 mg + INS	193	190	186	183	180	178	177	176	174	166	148	146	144	142	141



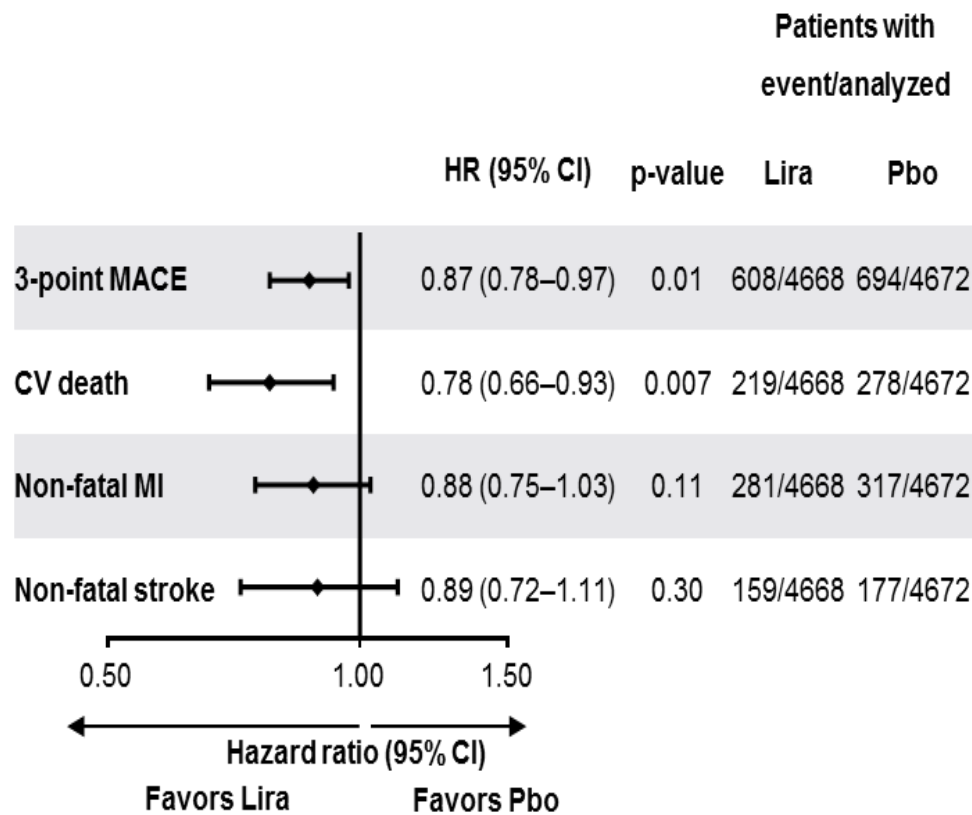
Sample size per time point, n	191	185	176	171	170	165	168	164	158	157	121	118	114	110	104
PLA + INS	191	185	176	171	170	165	168	164	158	157	121	118	114	110	104
DAPA 2.5 mg + INS	200	197	189	187	186	181	180	174	176	173	144	142	140	136	130
DAPA 5/10 mg + INS	209	202	194	194	190	188	187	183	181	172	147	142	134	132	128
DAPA 10 mg + INS	194	189	185	183	180	178	177	175	173	166	145	146	144	142	140

Sammenlikning SGLT2-h og GLP-1 reseptor agonist (ikke head to head)

EMPA-REG OUTCOME



LEADER



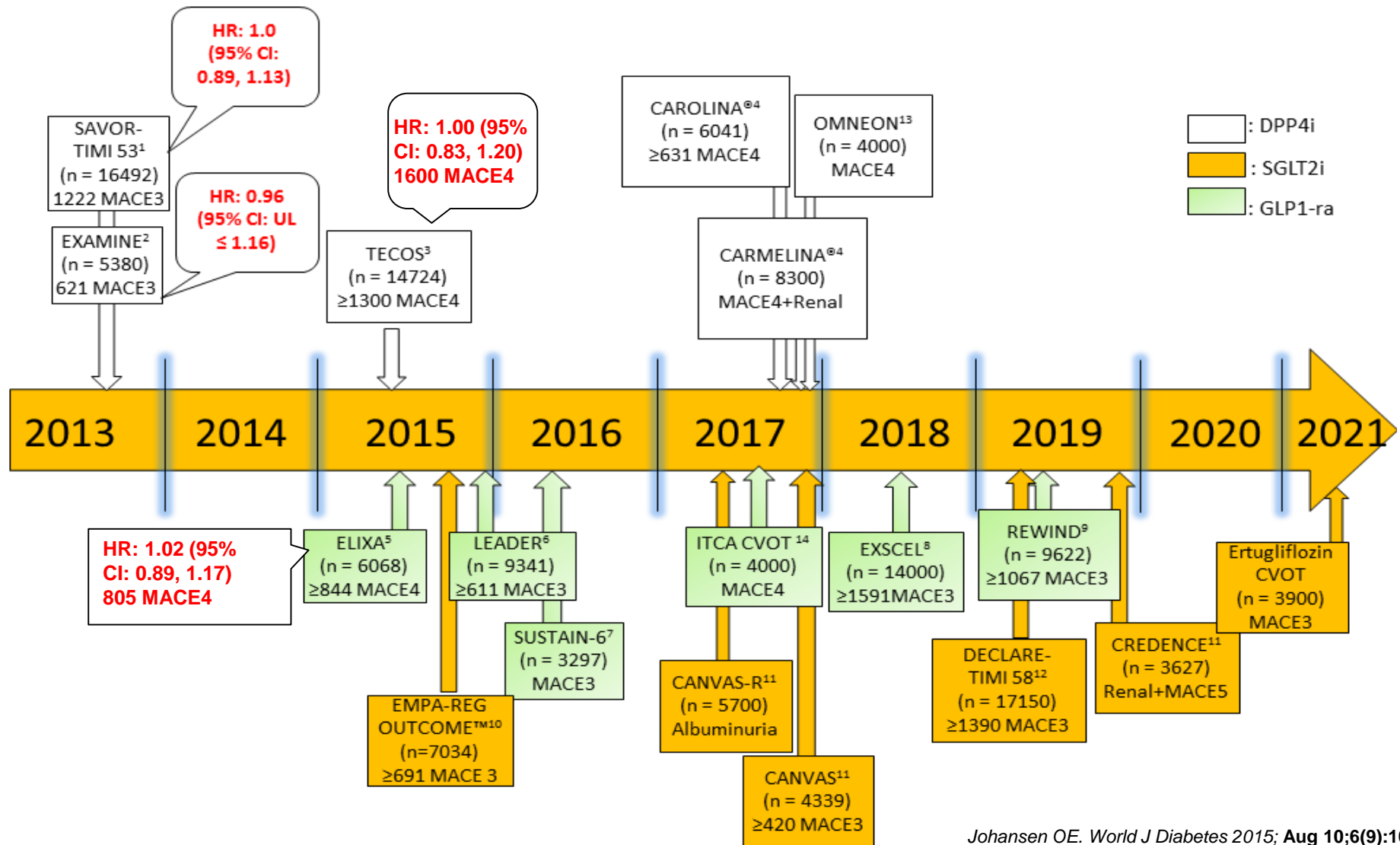
*95.02% CI.

CV: cardiovascular; Empa: empaglifloin; Lira: liraglutide; MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; Pbo: placebo.

Zinman B et al. Presented at European Association for the Study of Diabetes 2015, Stockholm, Sweden.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

Endepunktstudier med antidiabetika



Johansen OE. World J Diabetes 2015; Aug 10;6(9):1092-6

1: Saxagliptin, Astra Zeneca; 2: Alogliptin, Takeda; 3: Sitagliptin, Merck; 4: Linagliptin, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly; 5: Lixisenatide, Sanofi Aventis; 6: Liraglutide, Novo Nordisk; 7: Semaglutide, Novo Nordisk; 8: Exenatide, Astra Zeneca; 9: Dulaglutide, Eli Lilly; 10: Empagliflozin, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly; 11: Canagliflozin, J&J; 12: Dapagliflozin, Astra Zeneca; 13: Omarigliptin (once weekly tablet), Merck; 14: ITCA 650 (once/twice yearly exenatide via subcutaneous mini-pump [Duros device]), Intarcia Therapeutics

Ingen pasienter er typiske men ...

Kvinne 60 år

- Mye hereditet for HKS
- Sluttet å røyke for 30 år siden
- DM2 i 5 år
- Metformin 1000 mg x 2
- Losartan 50 mg/d, levaxin, Cetirizin, Cipralex, Nobligan
- BMI 31, BT 142/95, livvidde 104 cm, hoftevidde 101 cm
- HbA1C 8,0, GFR 130
- Kolesterol 7,0, LDL- kolesterol 4,8, TG 2,7
- C-peptid 1739

Viktigere å kjenne hvilken pasient har sykdommen enn hvilken sykdom pasienten har

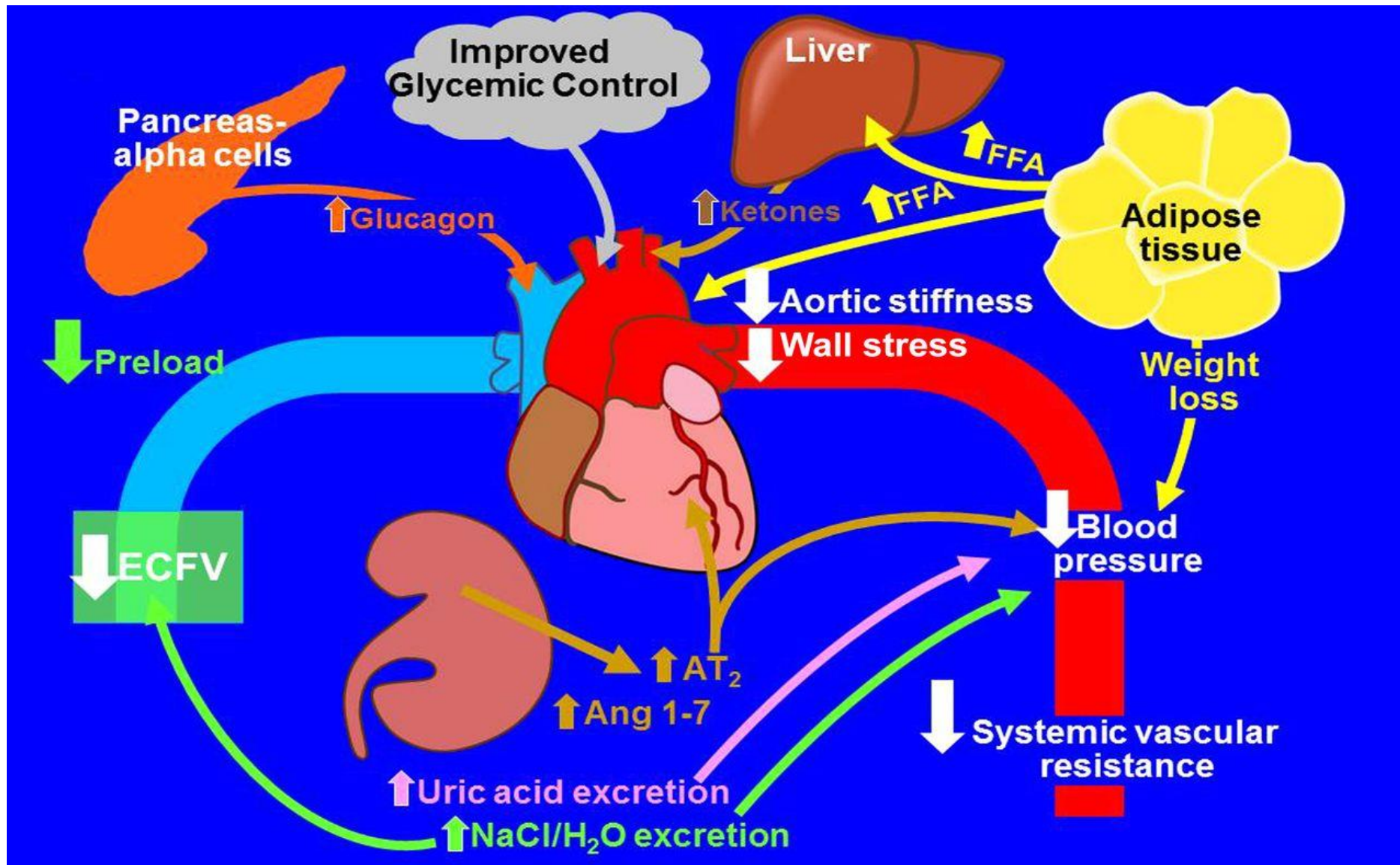
Obs mangelfull ernæring, dehydrering eller sykehus innleggelse

C-peptid OK

GFR OK

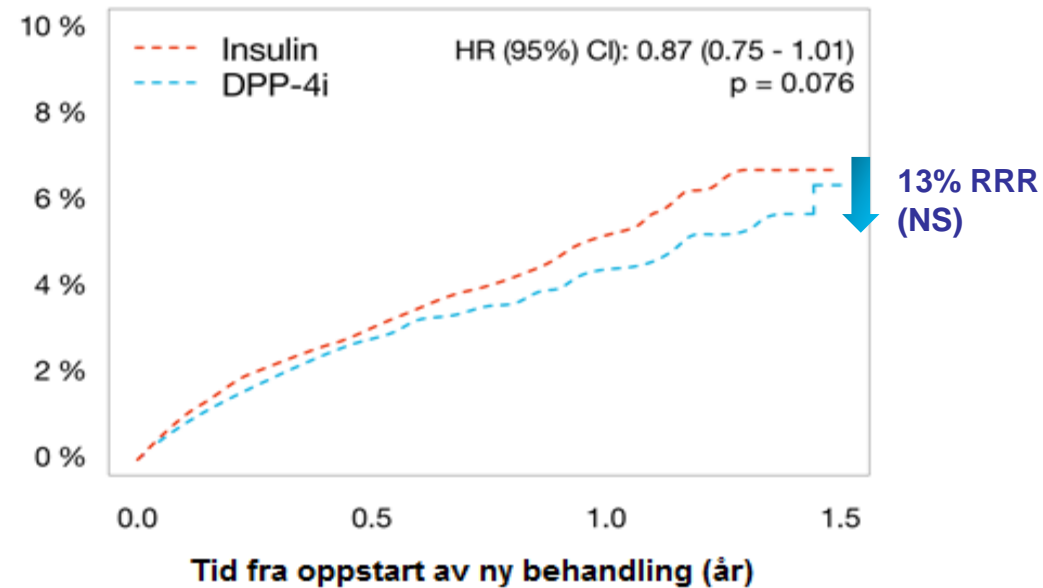
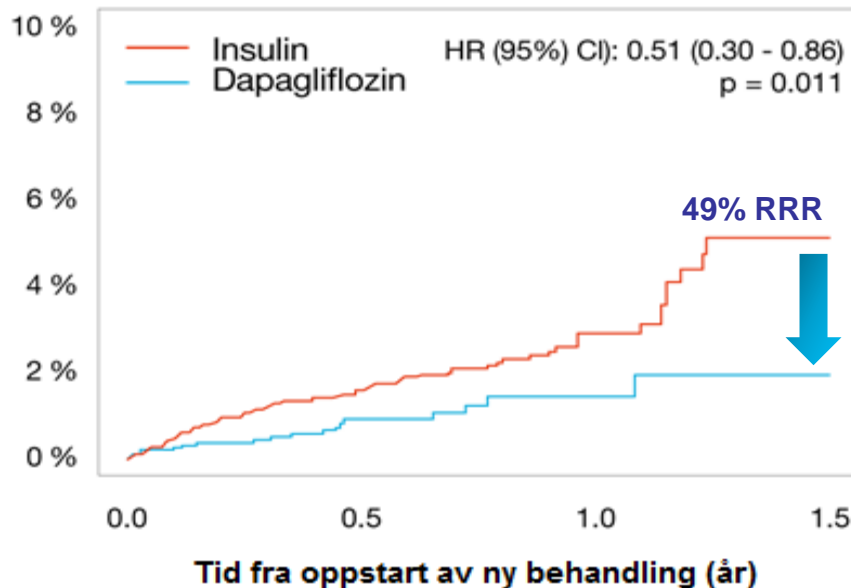
Takk for oppmerksomheten!

Mulige metabolske og hemodynamiske mekanismer som førte til ↓mortalitet og sykehusinnleggelse for hjertesvikt i EMPA-REG



Dapagliflozin assosiert med lavere risiko for fatale- og ikke-fatale CV-hendelser** vs. insulin

Kumulativ sannsynlighet for fatal og ikke-fatal hjerte- og karsykdom (%)

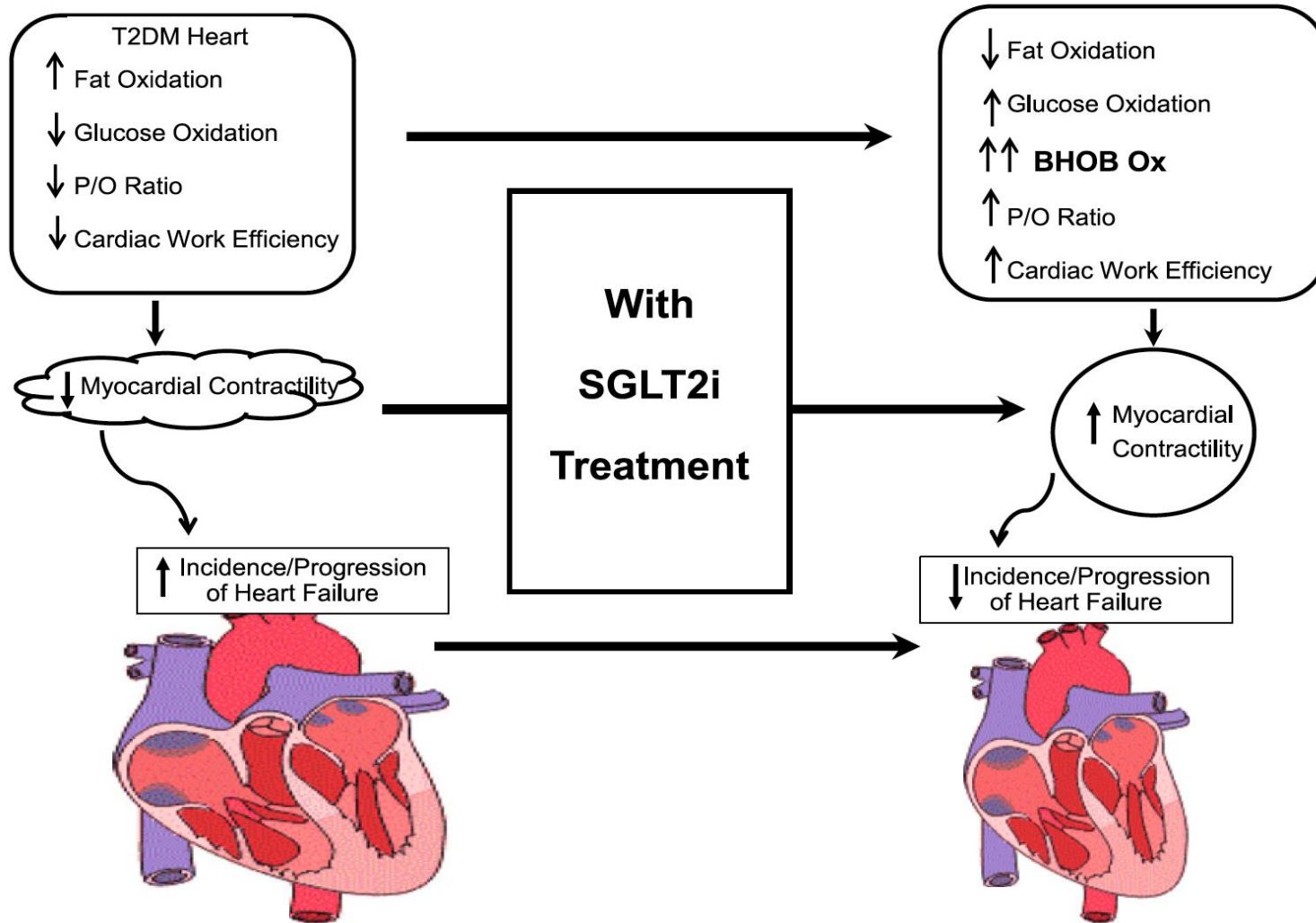


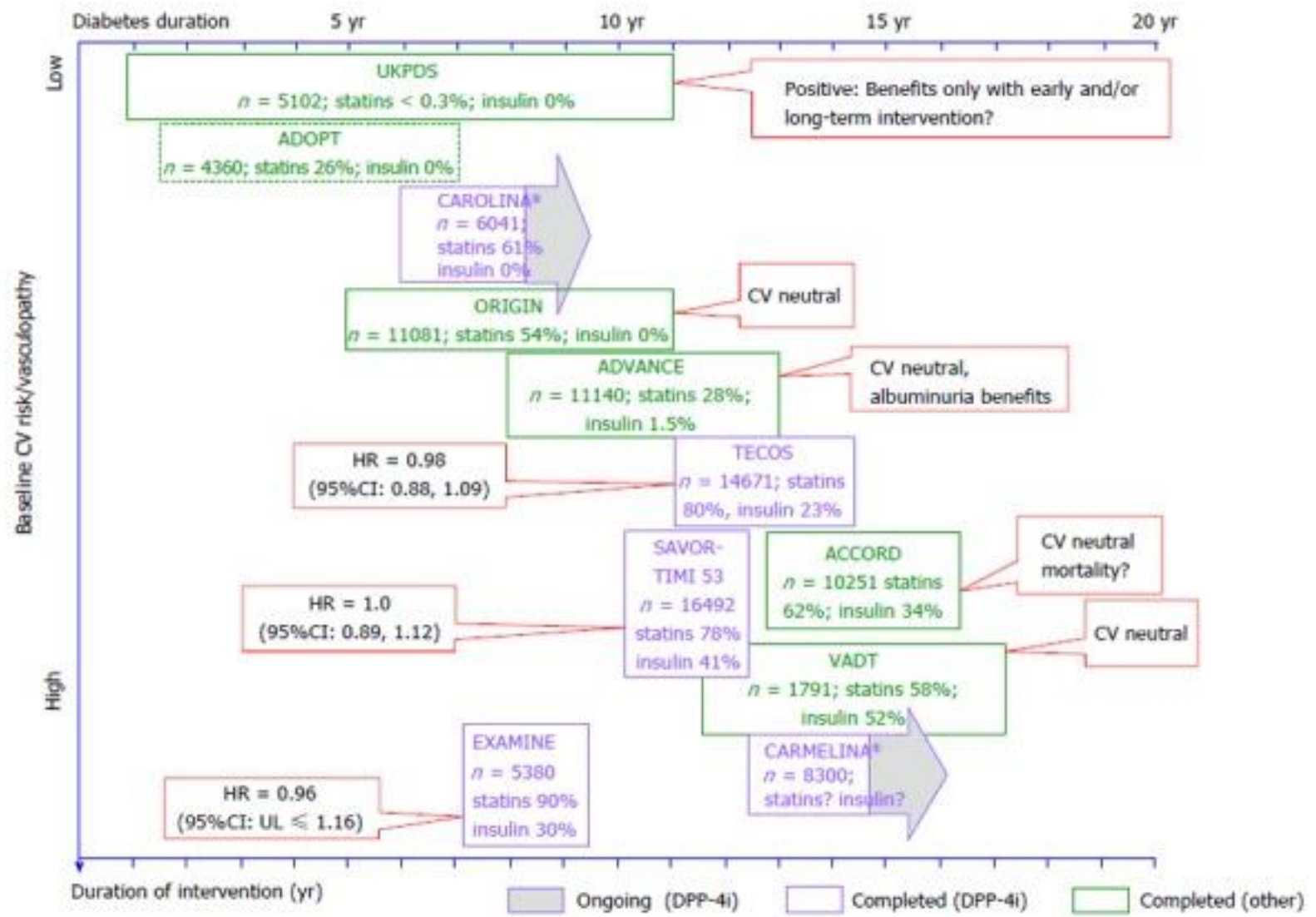
* Observasjonsstudie, 21 758 pasienter matchet 1:1, gjennomsnittlig oppfølgingstid 1.5 år

** CV-hendelser: hjerteinfarkt, iskemisk slag, ustabil angina, hjertesvikt og kardivaskulær død

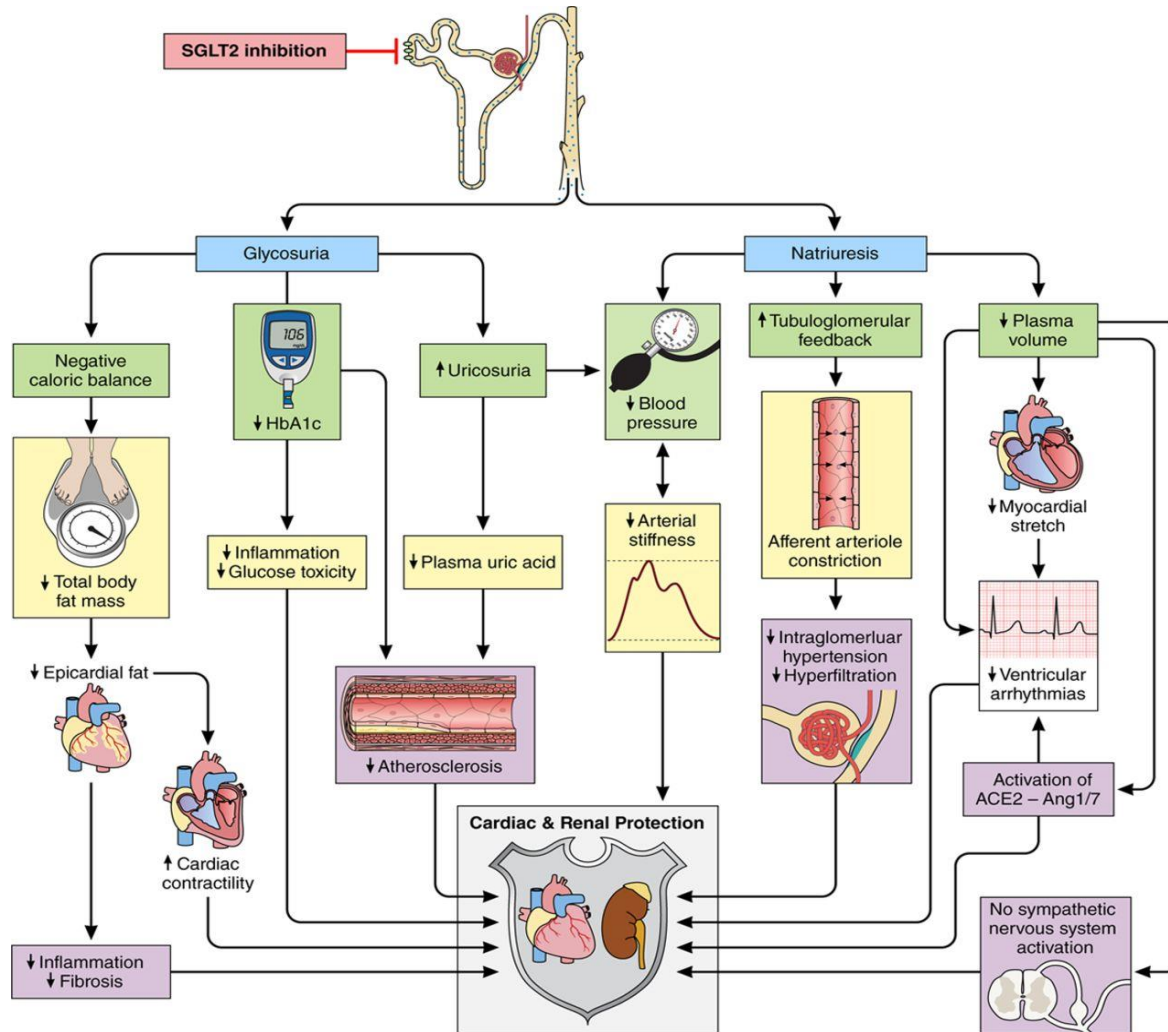
CVD prevalence at baseline in the dapagliflozin and DPP-4i analyses were 24.4% and 33.8%, respectively

Mekanismer som kan redde hjertet: hva brukes til forbenning



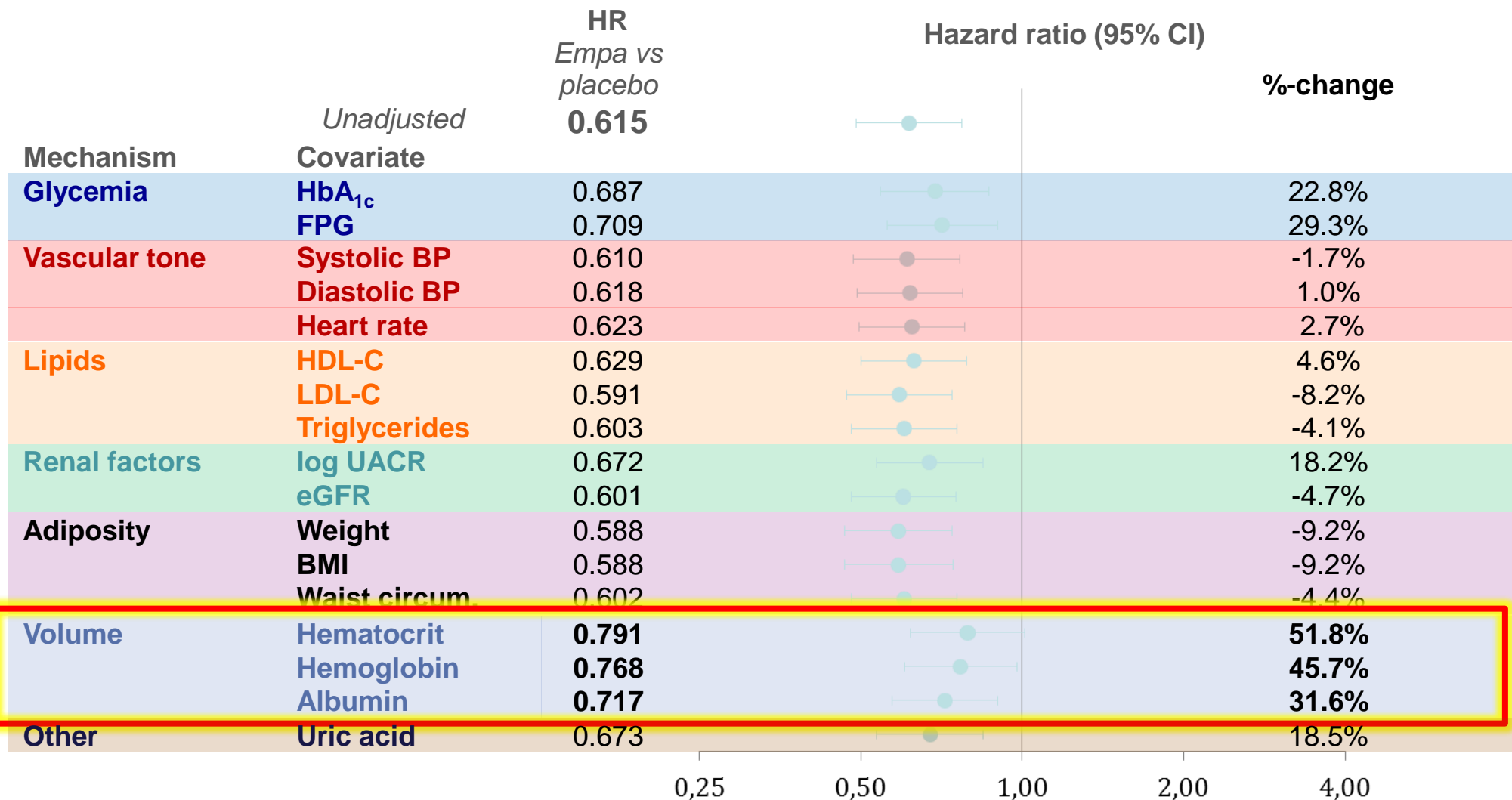


Physiologic mechanisms implicated in the cardiovascular and renal protection with SGLT2 inhibition.



Hiddo J.L. Heerspink et al. *Circulation*. 2016;134:752-772

Univariate analysis of potential mediators of empagliflozin's CV mortality benefit



Behandlinger: målorgan og virkningsmekanismer



METFORMIN



SGLT2-HEMMER



DPP4-HEMMER



GLP1-ANALOGER



SU



TZD



INSULIN

