

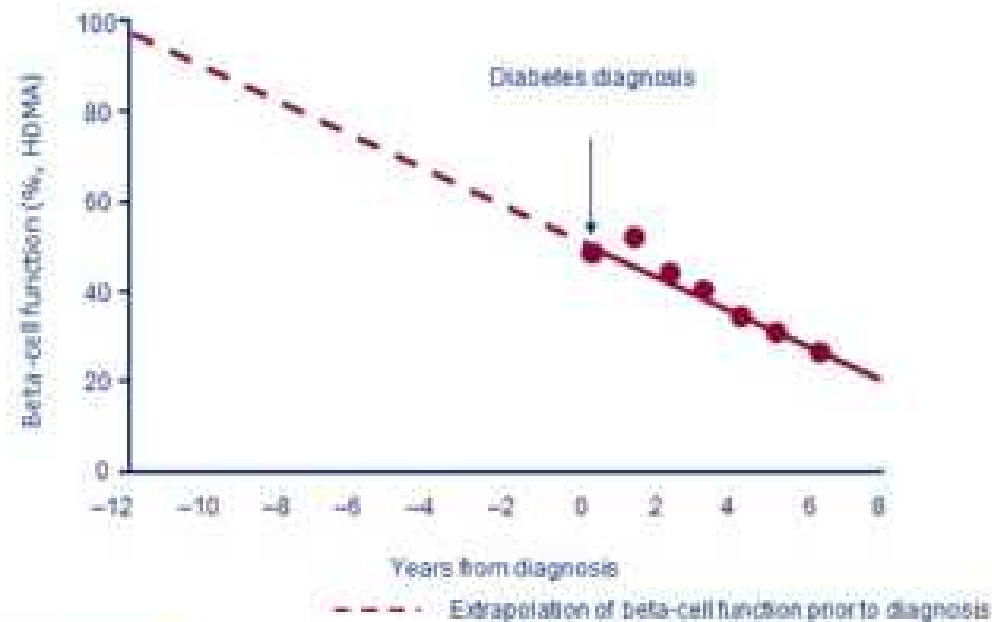
Προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης σε ινσουλίνη:
Κλινική εμπειρία

Αλεξάνδρα Μπαργιώτα
Ενδοκρινολόγος
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

- Χωρίς σύγκρουση συμφερόντων

Στο ΣΔ 2 παρατηρείται προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου

UKPDS: Beta-cell function progressively declines in type 2 diabetes



HOMA, homeostasis model assessment

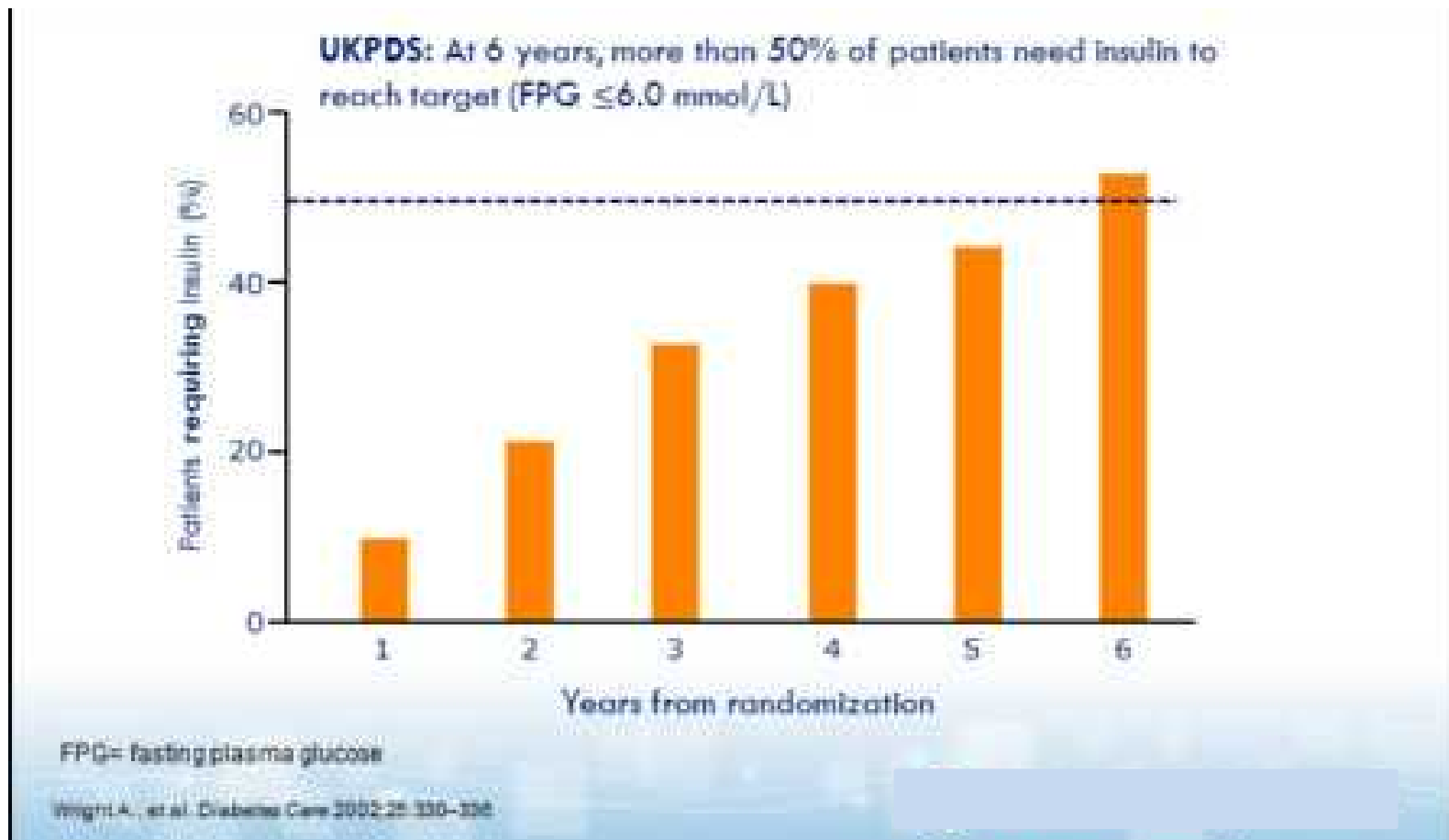
Leibovitz. Diabetes Rev 1999;7: 139-53 (data are from the UKPDS population; UKPDS 15. Diabetes 1995;44: 1249-58); Wright et al. Diabetes Care 2003; 26:330-6.

ΣΔ2 και ανάγκη για ινσουλίνη

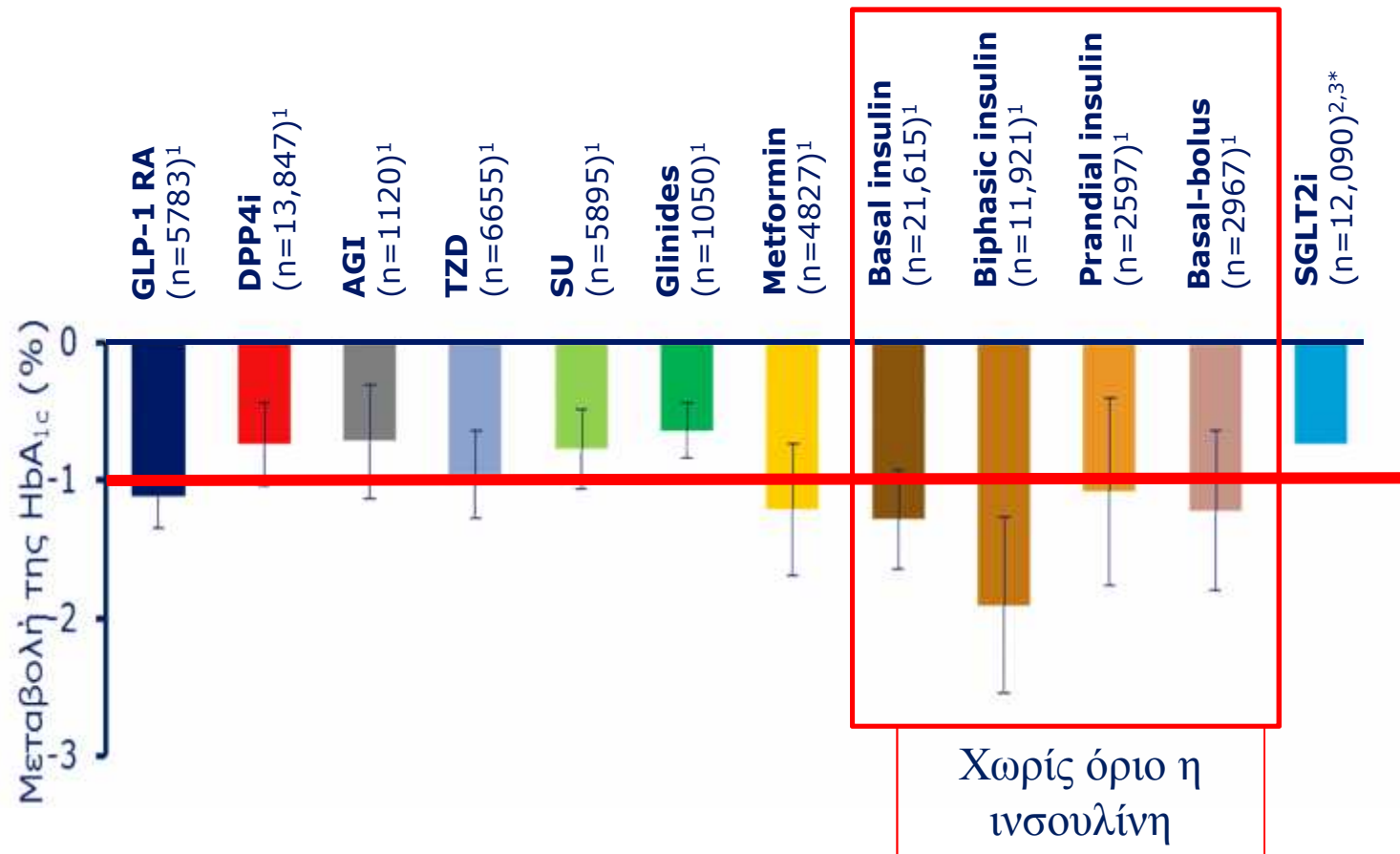
Μέχρι να μπορέσουμε να σταματήσουμε την προοδευτική
έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου

Όλοι οι διαβητικοί τύπου 2 που ζουν αρκετά υπάρχει πιθανότητα να
χρειαστούν ινσουλίνη

ΣΔ2 και ανάγκη για ινσουλίνη



Η ινσουλίνη είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της HbA_{1c} σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων

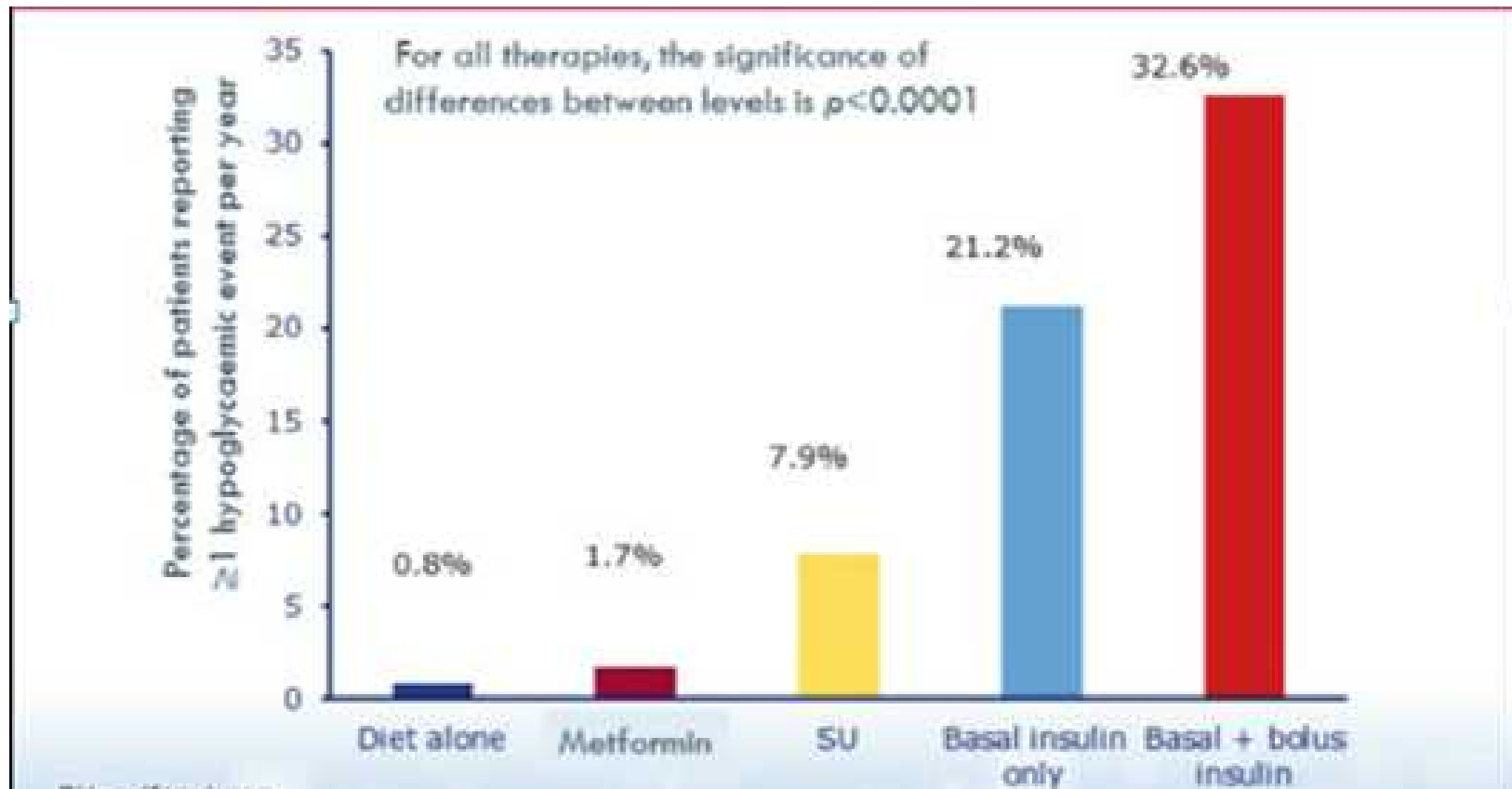


*Mean derived from clinical studies with dapagliflozin 5mg and canagliflozin 100 mg

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; AGI, α -glucosidase inhibitors; TZD, thiazolidinedione; SU, sulphonylurea.

1. Esposito *et al. Diabetes Obes Metab* 2012;14:228–33; 2. US FDA Endocrinologic & Metabolic Advisory Committee: Dapagliflozin background Document. 13 Jun 2011; 3. US FDA Endocrinologic & Metabolic Advisory Committee: Canagliflozin background Document. 13 Jan 2013.

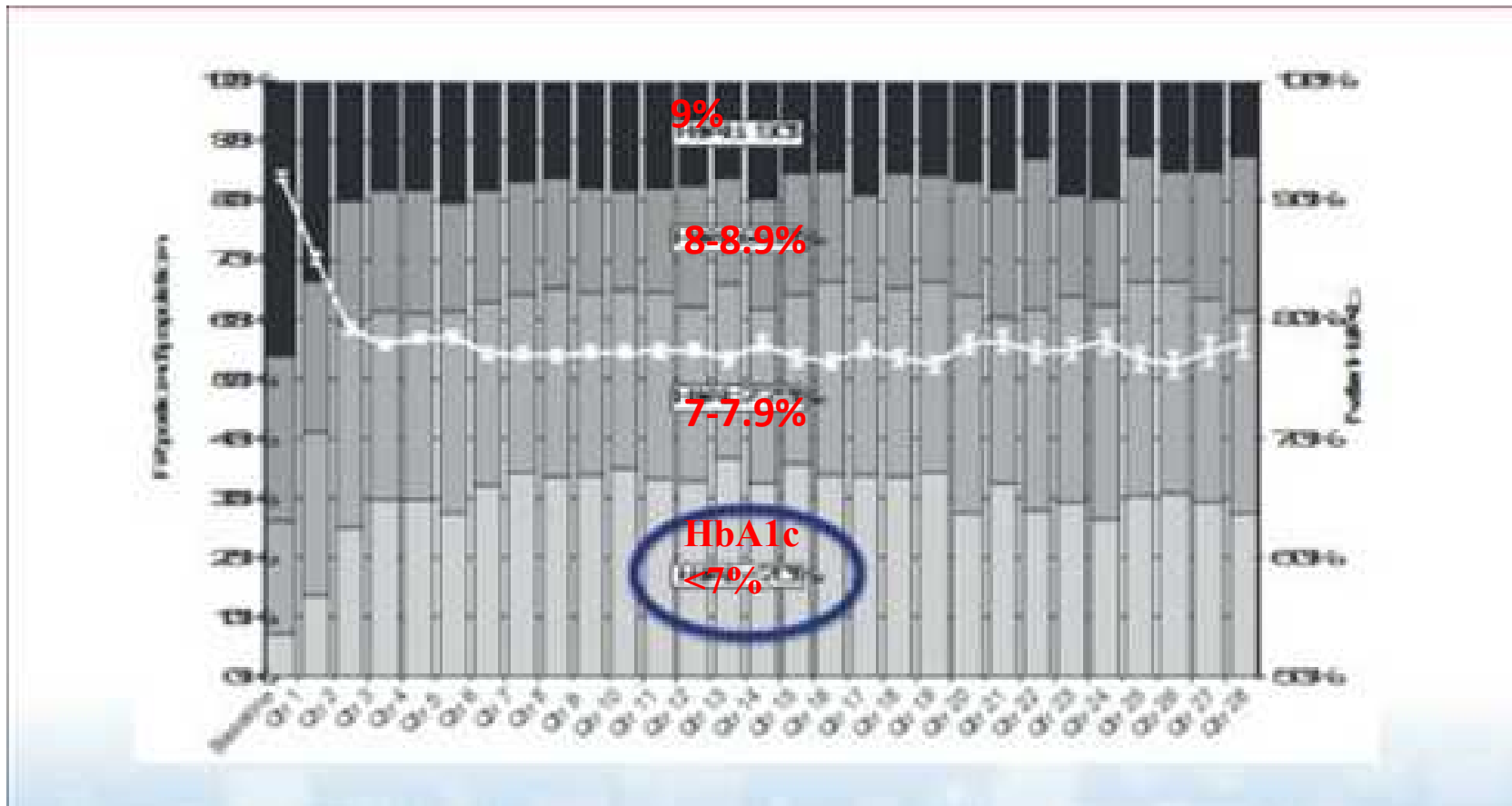
Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας αυξάνεται όσο εντατικοποιούμε το σχήμα



Βασική ινσουλίνη

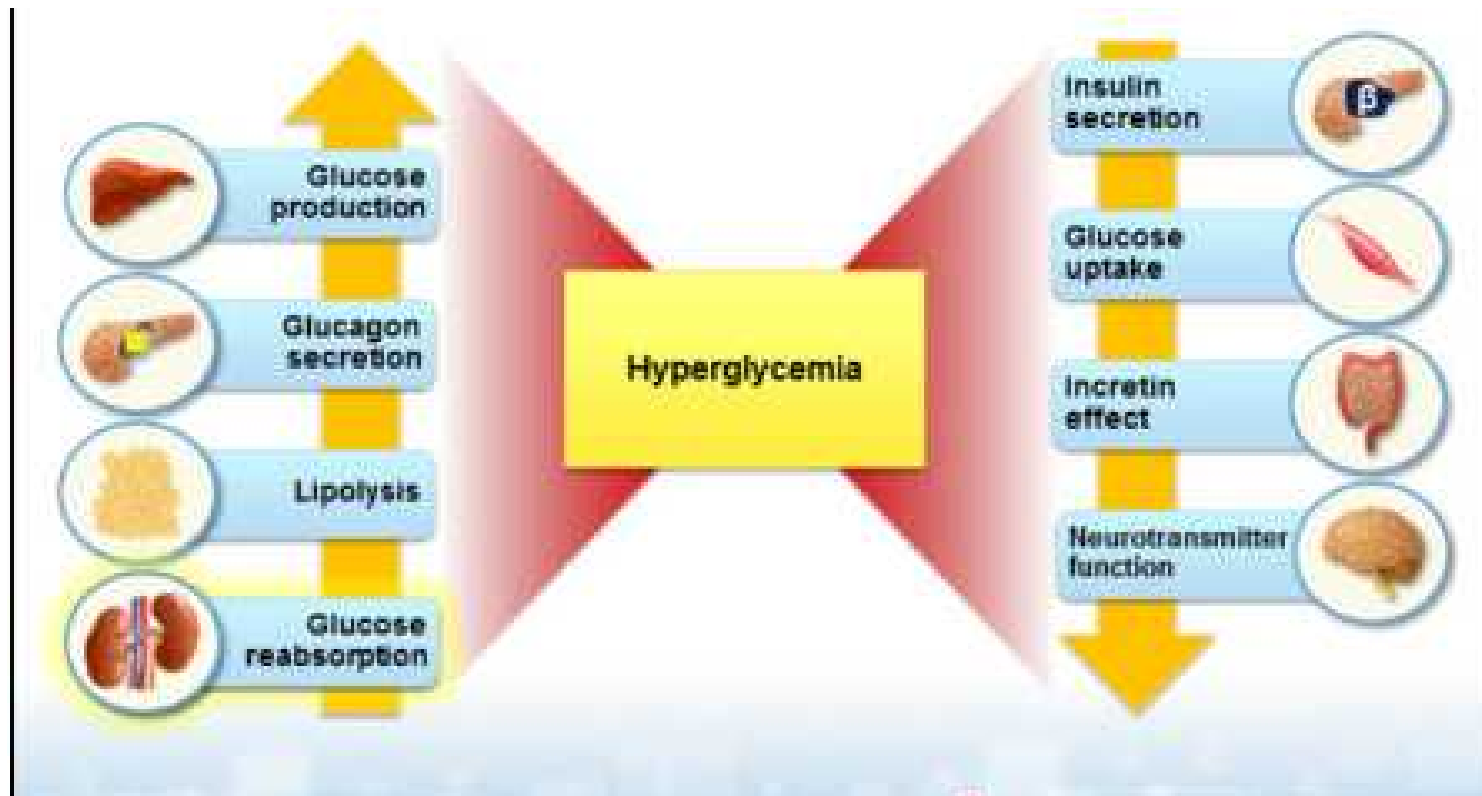
- Excellent improvement in A1C
 - Lowers fasting glucose; glucose tends to rise during the day
- Adverse effects
 - Moderate weight gain (dose-related)
 - Hypoglycemia is modest compared to premixed and prandial insulin and generally lower with analogs than with human NPH
- Titration allows optimized dosing for safety and efficacy

Φτωχός έλεγχος παραμένει και μετά την έναρξη ινσουλίνης

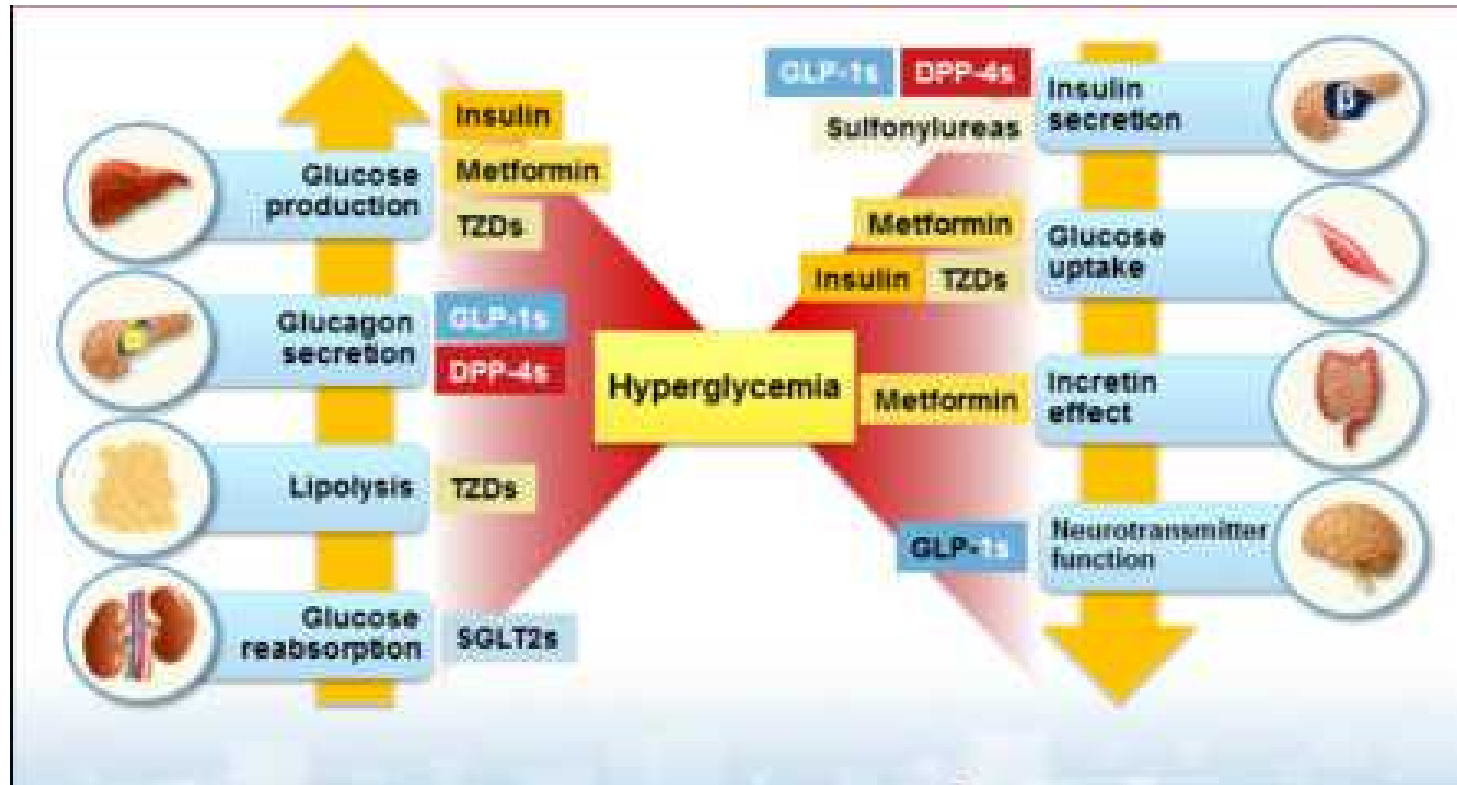


Απαραίτητη η εντατικοποίηση της αγωγής

Πολύπλοκη η παθοφυσιολογία του ΣΔ2



Πολλοί οι θεραπευτικοί στόχοι



Γενικές αρχές συνδιασμού υπογλυκαιμικών αγωγών

- Limits clinical inertia
- Favourable early and greater lowering of A1C
- May reap long-term benefits observed with the component AHA eg. weight loss, lowering of blood pressure

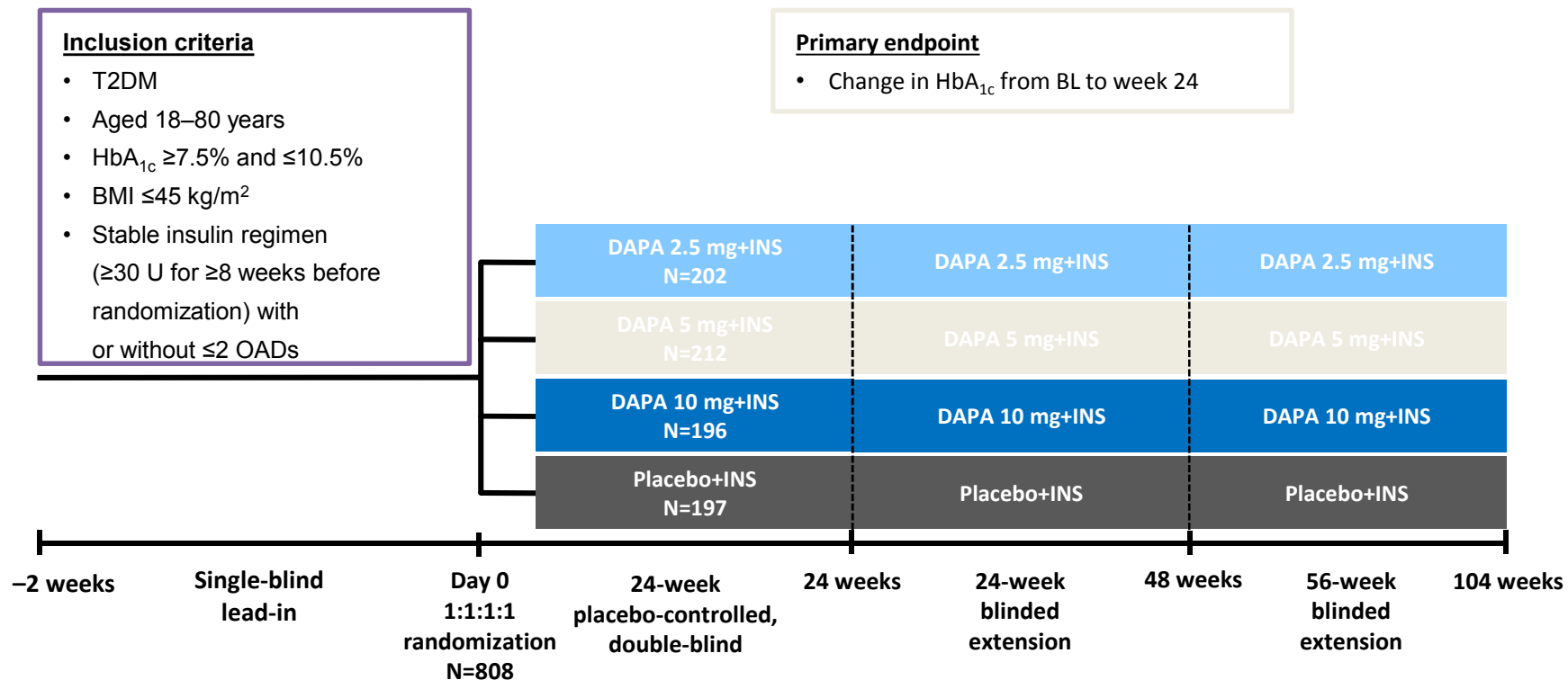
- Potential to preserve β -cell failure and delay progression of type 2 diabetes
- Combination of complementary mechanisms of action
- Allows for lower maximal dose of individual agents to minimize side effects

Κλινικό όφελος της θεραπείας με αναστολείς του SGLT2



Προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη βασική ινσουλίνη

Dapagliflozin Versus Placebo as Add-on to Insulin: Study Design

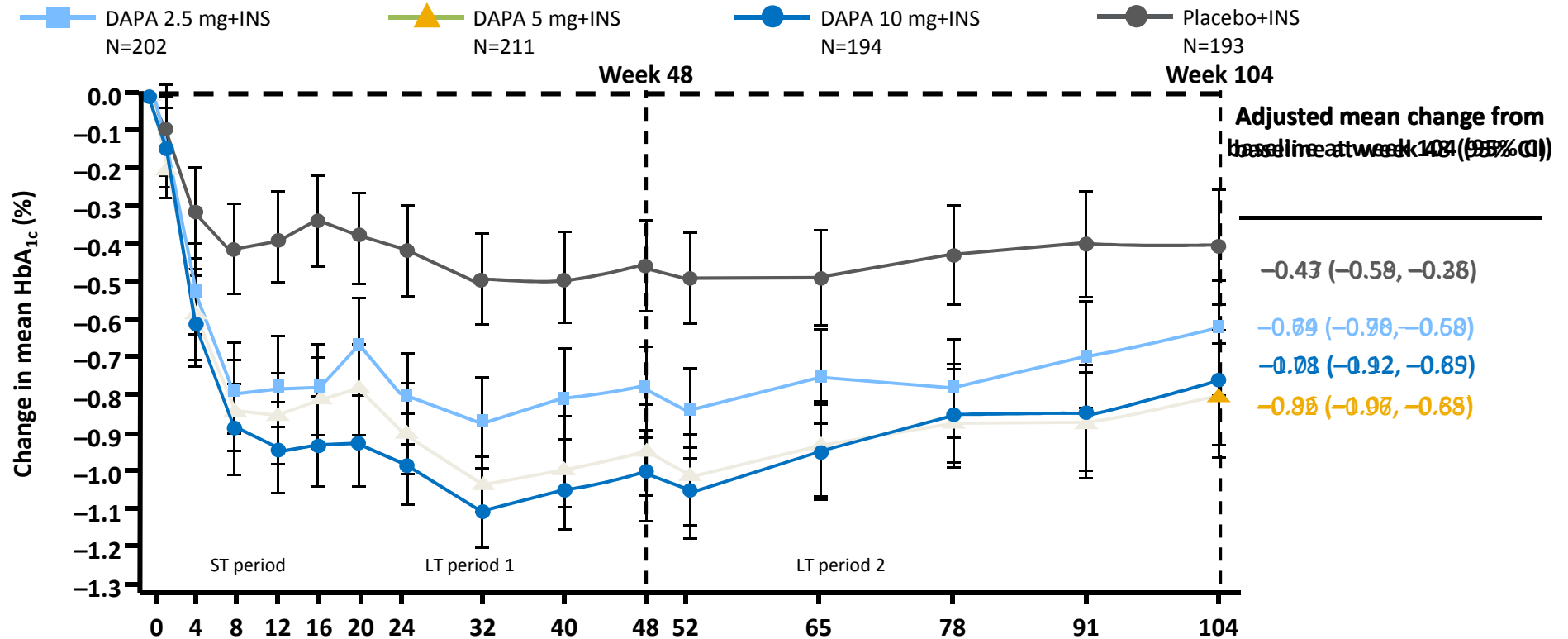


Key secondary endpoints: At week 24: change in BW from BL; change in calculated mean insulin dose from BL; change in FPG from BL. At week 102: maintenance of HbA_{1c}, FPG, insulin dose, BW, and urinary glucose excretion

Dapagliflozin Versus Placebo as Add-on to Insulin: Demographics

Characteristic	DAPA 2.5 mg N=202	DAPA 5/10 mg N=211	DAPA 10 mg N=194	Placebo N=193
Male, n (%)	100 (49.5)	100 (47.4)	87 (44.8)	95 (49.2)
Age, years	59.8 (7.6)	59.3 (7.9)	59.3 (8.8)	58.8 (8.6)
Race, n (%)				
White	190 (94.1)	200 (94.8)	184 (94.8)	186 (96.4)
Black or African American	3 (1.5)	5 (2.4)	5 (2.6)	6 (3.1)
Asian	7 (3.5)	3 (1.4)	3 (1.5)	0
Other	2 (1.0)	3 (1.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
Weight, kg	93.0 (16.7)	93.3 (17.4)	94.5 (16.8)	94.5 (19.8)
BMI, kg/m ²	33.0 (5.0)	33.0 (5.3)	33.4 (5.1)	33.1 (5.9)
Waist circumference, cm	109.7 (13.4)	109.3 (13.4)	109.6 (12.5)	110.2 (14.5)
Duration of T2DM, years	13.6 (6.6)	13.1 (7.8)	14.2 (7.3)	13.5 (7.3)
Duration of INS treatment, years	6.1 (5.2)	5.8 (5.1)	6.3 (5.7)	5.9 (5.9)
Total daily INS dose, U	79.6 (46.8)	77.0 (44.3)	78.0 (45.0)	73.7 (42.4)
OAD treatment, n (%)	98 (48.5)	107 (50.7)	98 (50.5)	97 (50.3)
HbA _{1c} , %	8.46 (0.78)	8.62 (0.89)	8.57 (0.82)	8.47 (0.77)
FPG, mmol/L	10.0 (3.3)	10.3 (3.3)	9.6 (3.0)	9.5 (3.2)

Dapagliflozin as Add-on to Insulin: Change in HbA_{1c} Over 104 Weeks

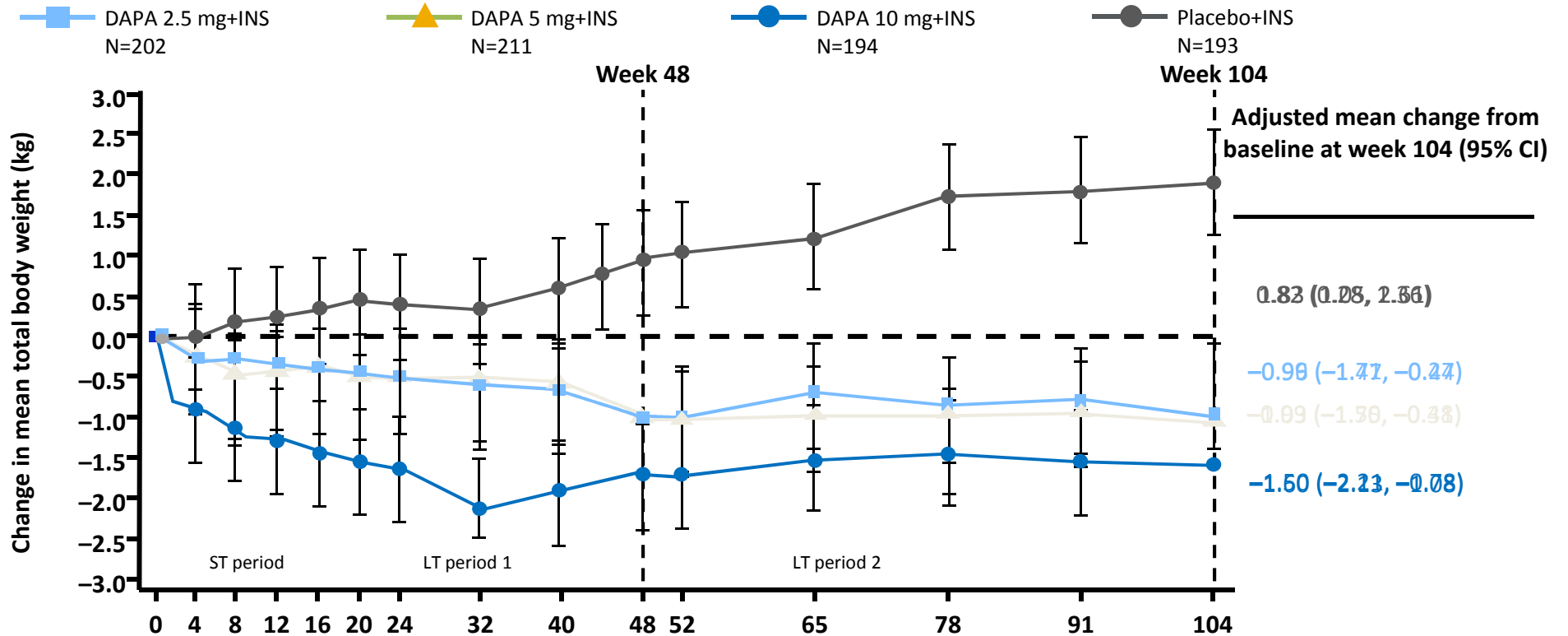


Sample size per time point

	0	4	8	12	16	20	24	32	40	48	52	65	78	91	104
DAPA 2.5 mg+INS	202	198	190	187	185	181	179	175	176	172	147	142	140	136	132
DAPA 5/10 mg+INS	211	201	195	191	187	187	185	184	180	173	150	143	133	131	128
DAPA 10 mg+INS	193	188	184	183	179	176	173	175	173	164	148	145	144	140	139
Placebo+INS	193	183	173	169	167	164	166	163	159	157	122	116	114	109	107

Including data after insulin up-titration
 CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; INS, insulin; LT, long term; ST, short term
 Wilding JP, et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405-415; Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-136

Dapagliflozin as Add-on to Insulin: Change in Body Weight Over 104 Weeks

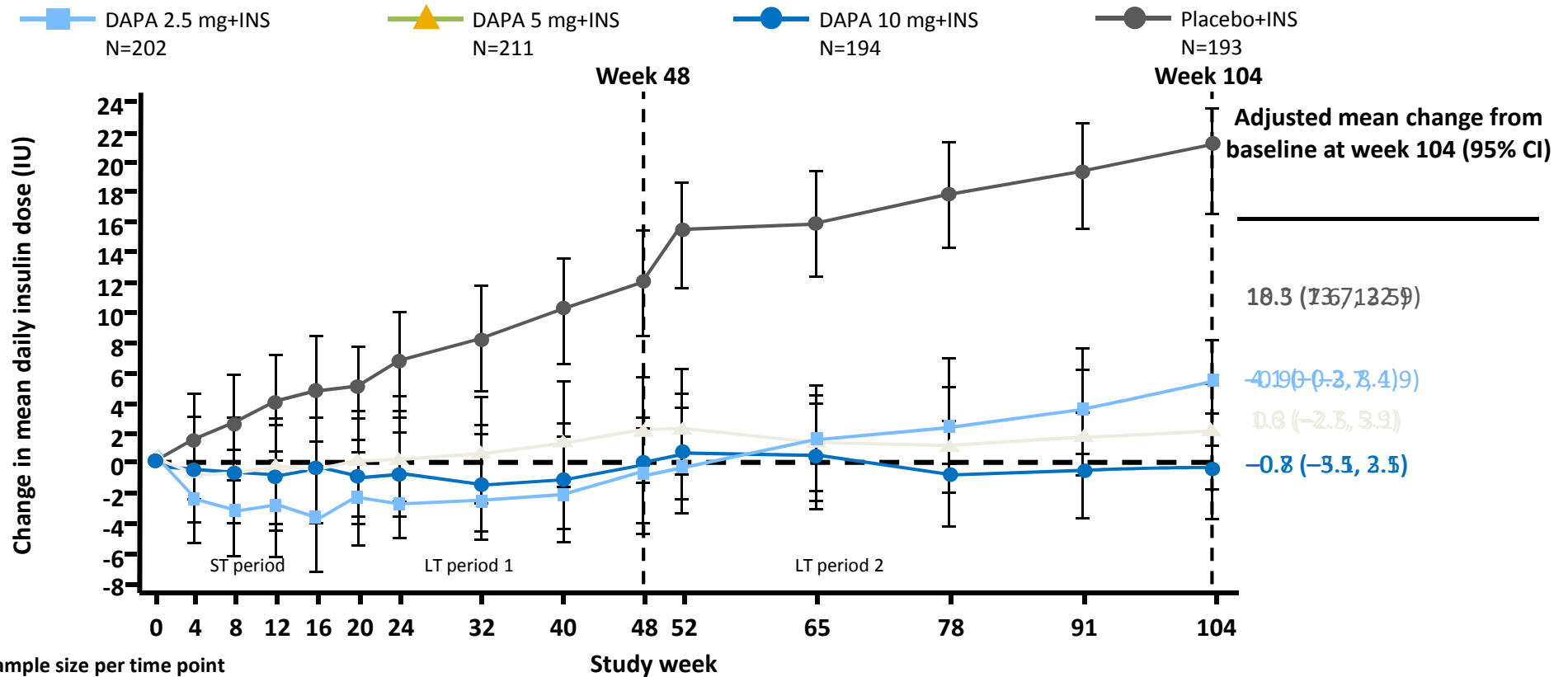


Sample size per time point

	0	4	8	12	16	20	24	32	40	48	52	65	78	91	104
DAPA 2.5 mg+INS	202	191	188	188	182	181	180	175	176	174	147	142	140	136	132
DAPA 5/10 mg+INS	211	196	193	190	188	187	187	184	180	174	150	143	133	132	128
DAPA 10 mg+INS	193	186	183	180	178	177	177	175	173	166	148	146	144	142	141
Placebo+INS	193	175	170	170	165	164	168	163	158	157	122	118	114	110	107

Including data after insulin up-titration
CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; INS, insulin; LT, long term; ST, short term
Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-136

Dapagliflozin as Add-on to Insulin: Change in Daily Insulin Dose Over 104 Weeks



Sample size per time point

	0	4	8	12	16	20	24	32	40	48	52	65	78	91	104
DAPA 2.5 mg+INS	200	197	189	187	186	181	180	175	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	193	189	185	183	180	178	177	175	173	166	145	146	144	142	140
Placebo+INS	191	185	176	171	170	165	168	164	158	157	121	118	114	110	107

Safety and Tolerability

Table 2. Overall Adverse Event Summary at 104 weeks

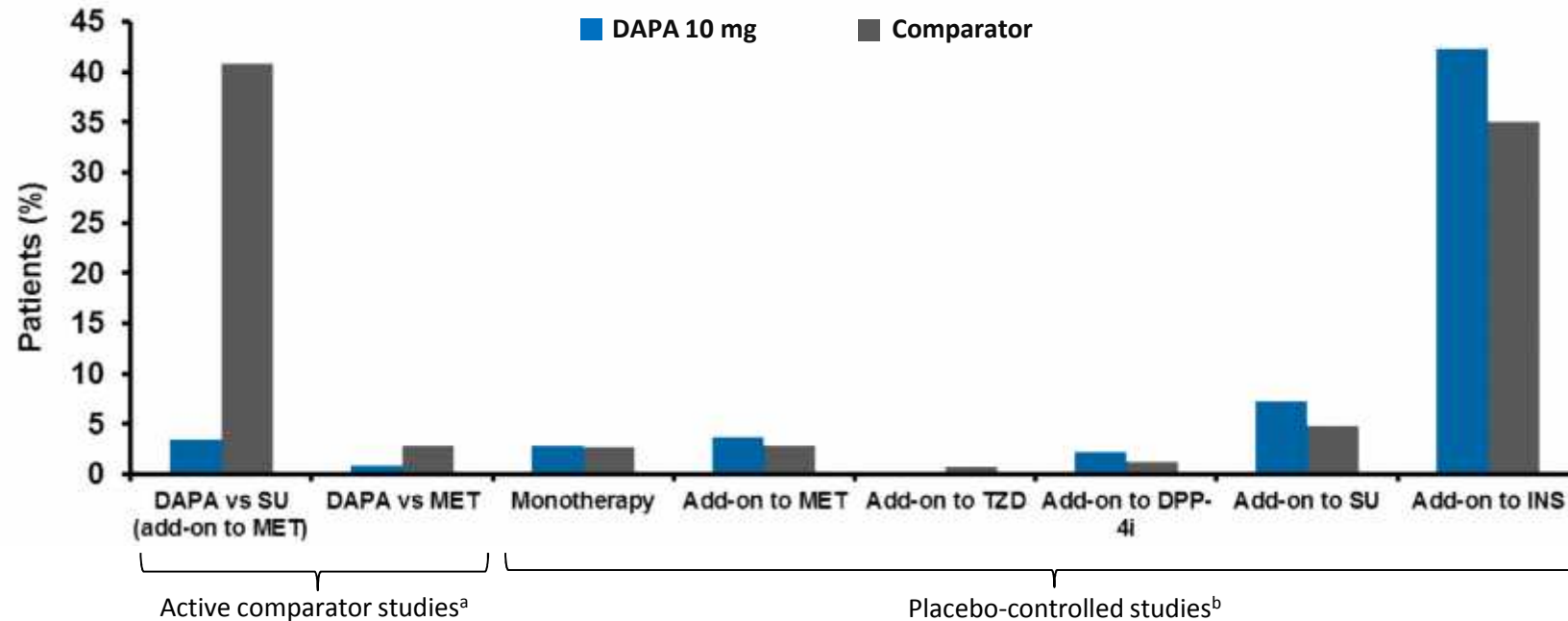
	PBO + INS (N = 197)	DAPA 2.5 mg + INS (N = 202)	DAPA 5/10 mg + INS (N = 212)	DAPA 10 mg + INS (N = 196)
Patients with event, n (%)				
At least one AE	134 (70.2)	162 (80.2)	168 (78.3)	157 (80.1)
At least one drug-related AE	45 (22.8)	47 (23.3)	70 (33.0)	63 (32.1)
AE leading to discontinuation	13 (6.6)	16 (8.0)	20 (9.4)	11 (5.6)
At least one serious AE	36 (19.8)	39 (19.3)	32 (15.1)	36 (18.4)
At least one drug-related serious AE	1 (0.5)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
Serious AE leading to discontinuation	5 (2.5)	4 (2.0)	5 (2.4)	5 (2.6)
At least one hypoglycaemic episode	122 (61.9)	140 (69.3)	130 (61.3)	119 (60.7)
Peripheral oedema	17 (8.6)	9 (4.5)	6 (2.8)	11 (5.6)
Malignancy	6 (3.0)	4 (2.0)	4 (1.9)	7 (3.6)
Deaths	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)

N is the number of patients in the safety analysis set who received at least 1 dose of study medication. AE, adverse event; DAPA, dapagliflozin; INS, insulin; PBO, placebo.

J.P.H. Wilding, V. Wau, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16: 124-136

Hypoglycemia at 24 Weeks, by Study Type

- In monotherapy and add-on to metformin, pioglitazone, and DPP-4i studies, the rate of hypoglycemia was similar for dapagliflozin versus placebo after 24 weeks
- An increased risk of hypoglycemic episodes is observed when used as add-on to SU and insulin



Συνδιασμός δαπαγλιφλοζίνης και ινσουλίνης

- Αποτελεσματικός στη μείωση της HbA1c
- Μείωση του σωματικού βάρους
- Μείωση της συνολικής δόσης της ινσουλίνης

Περιστατικό

Περίπτωση ασθενούς

- Κυρία ΚΜ, 50 ετών
- Με ιστορικό ΣΔ τύπου 2 από 10ετίας και παχυσαρκία ,
- Λοιπό ατομικό αναμνηστικό ελεύθερο
- Κληρονομικό αναμνηστικό: ΣΔ2 πατέρας με επιπλοκές και στεφανιαία νόσο

- Έρχεται στο τακτικό ραντεβού της στο εξωτερικό ιατρείο
 - Λαμβάνει: μετφορμίνη 1000mg x2
 - και 46 μονάδες βασικής ινσουλίνης πριν την κατάκλιση

- Προσκομίζει μετρήσεις :
 - σάκχαρα νηστείας: 98-150mg/dl
 - σάκχαρο 2 ώρες μετά το κύριο γεύμα : 155-204mg/dl
 - HbA1c 7,9%
 - Ποτέ δεν είχε πρόβλημα με τα λιπίδια (LDL 90-105mg/dl)
 - ουρία 39mg/dl, κρεατ. 0,9 mg/dl, eGFR 93

Περίπτωση ασθενούς

- Δουλεύει σε διαφημιστική εταιρεία και οδηγεί πολύ και είναι συχνά εκτός σπιτιού
- Αγχωμένη που δεν μπορεί να χάσει βάρος,
- Πηγαίνει στο γυμναστήριο 5 φορές την εβδομάδα
- Προσεκτική με την διατροφή, ξαναπήγε σε διαιτολόγο τελευταία

- ΔΜΣ 31,7
- ΑΠ=140/85 και αναφέρει τελευταία παρόμοιες πιέσεις στο σπίτι (Σ 140-150/80-85)

- Δεν θέλει κα «καταλήξει» σαν τον πατέρα της
- Φοβάται της υπογλυκαιμίες
- Δεν της πολυαρέσουν οι βελόνες, κάθετη δεν θέλει άλλες ενέσεις
- Επειδή έχει ακατάστατο πρόγραμμα, θέλει κάτι πρακτικό

Στόχοι στη ασθενή

- Καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο
- Απώλεια βάρους
- Αποφυγή υπογλυκαιμίας
- Σεβασμό στις προτιμήσεις της: ευκολία, όχι άλλες βελόνες

Τι μπορούμε να κάνουμε με την ασθενή?

Ποια θα είναι τα επόμενα βήματα

- Αύξηση της βασικής?
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- Προσθήκη αναστολέα DPP4
- Προσθήκη αναστολέα SGLT2
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα

- Αύξηση της βασικής?
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- Προσθήκη αναστολέα DPP4
- Προσθήκη αναστολέα SGLT2
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα

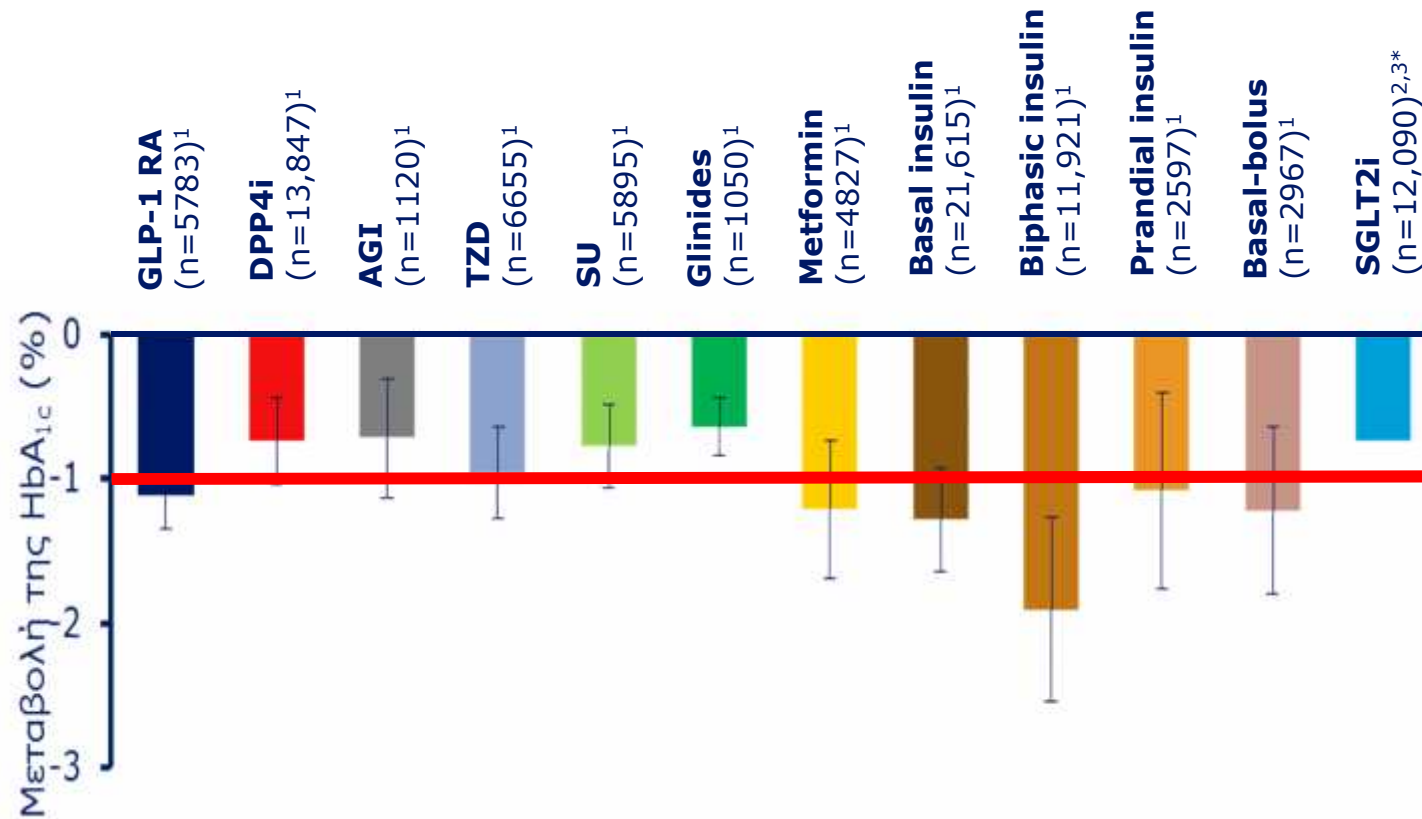
- **Αύξηση της βασικής?**
σακχ νηστείας:98-150 mg/dl
HbA1c 7,9%
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- Προσθήκη αναστολέα DPP4
- Προσθήκη αναστολέα SGLT2
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα

- Αύξηση της βασικής?
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- Προσθήκη αναστολέα DPP4
- Προσθήκη αναστολέα SGLT2
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- **Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα**

- Αύξηση της βασικής?
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- **Προσθήκη αναστολέα DPP4**
- Προσθήκη αναστολέα SGLT2
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα

- Αύξηση της βασικής?
- Προσθήκη γευματικής ινσουλίνης?
- Προσθήκη αναστολέα DPP4
- **Προσθήκη αναστολέα SGLT2**
- Προσθήκη αναστολέα GLP-1
- Άσκηση 7 ημέρες την εβδομάδα

Η ινσουλίνη είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της HbA_{1c} σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων



*Mean derived from clinical studies with dapagliflozin 5mg and canagliflozin 100 mg

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; AGI, α -glucosidase inhibitors; TZD, thiazolidinedione; SU, sulphonylurea.

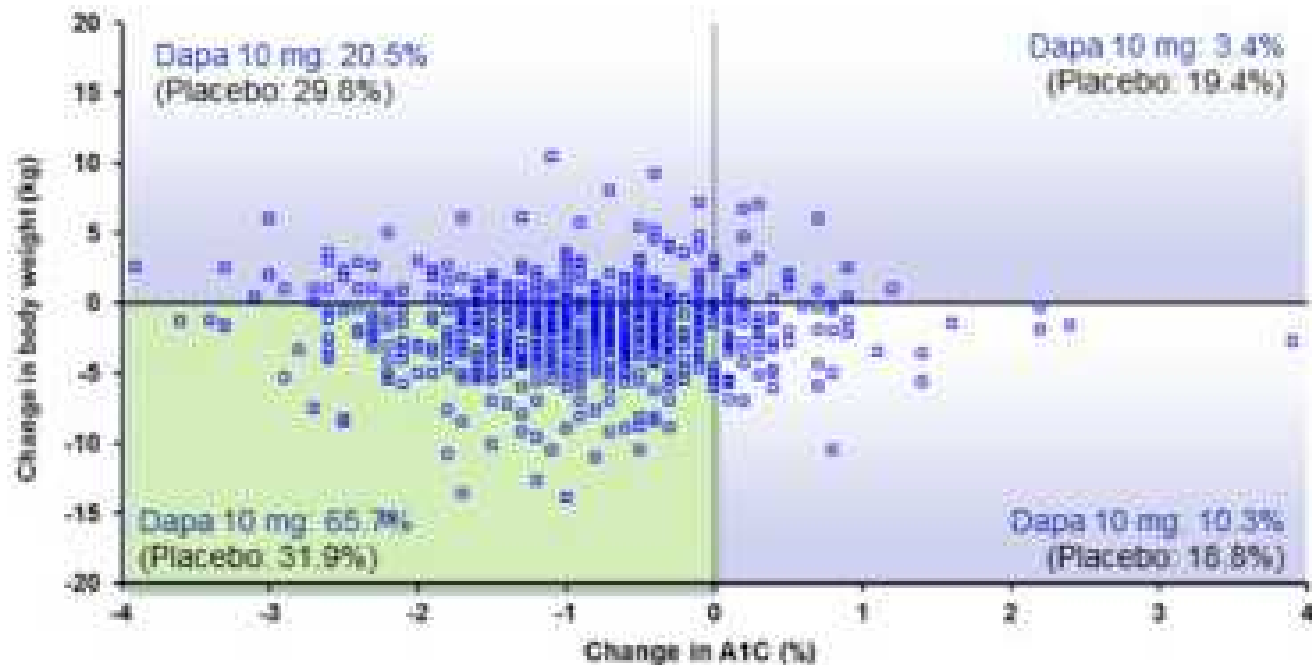
1. Esposito *et al. Diabetes Obes Metab* 2012;14:228–33; 2. US FDA Endocrinologic & Metabolic Advisory Committee: Dapagliflozin background Document. 13 Jun 2011; 3. US FDA Endocrinologic & Metabolic Advisory Committee: Canagliflozin background Document. 13 Jan 2013.

Συνδιασμός δαπαγλιφλοζίνης και ινσουλίνης

- Αποτελεσματικός στη μείωση της HbA1c
- Μείωση του σωματικού βάρους
- Μείωση της συνολικής δόσης της ινσουλίνης

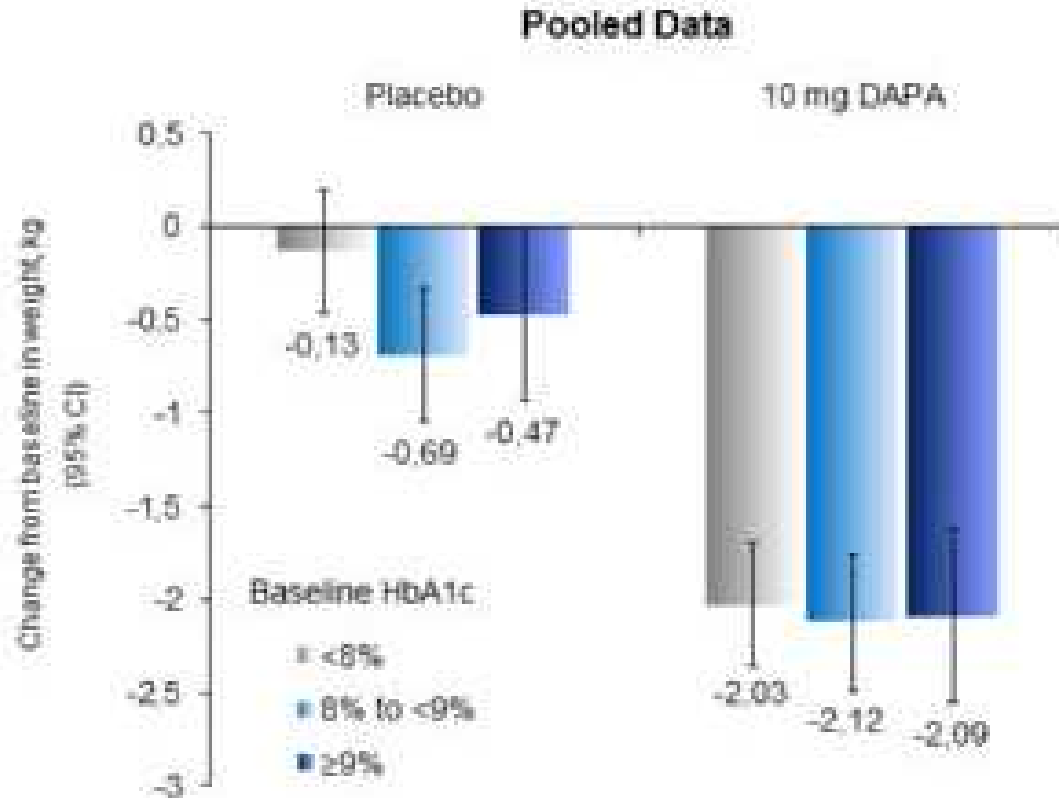
Απαντούν όλοι οι ασθενείς το ίδιο?

Proportion of Patients with Reduction in Weight and Reduction in A1C with Dapa

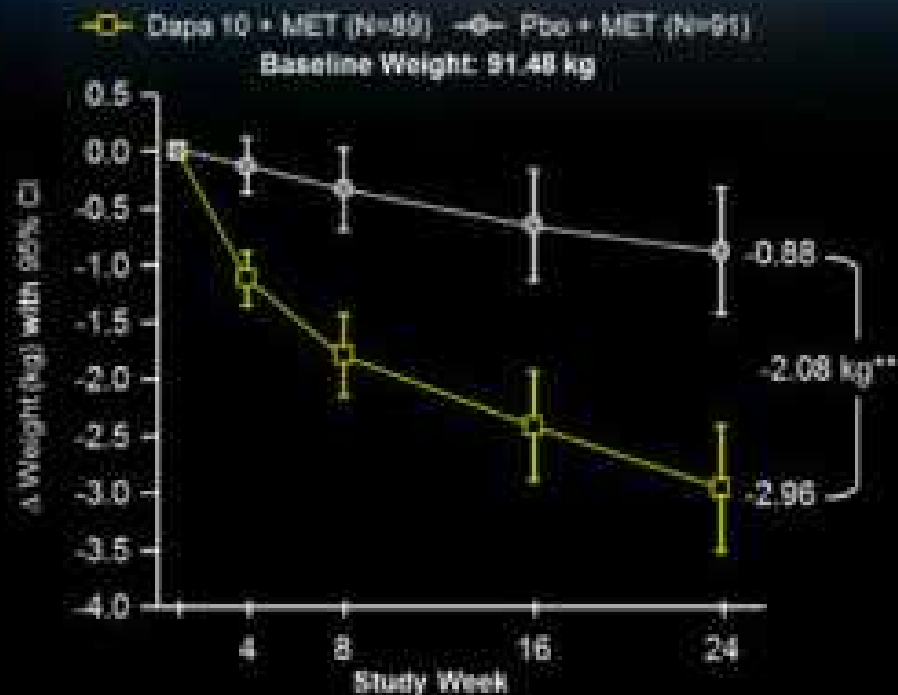


Comprised of monotherapy, add-on to Met, add-on to SU, add-on to TZD, & add-on to insulin

Change in body weight was not associated with baseline HbA1c



DXA Body Composition Study-DAPA or PBO Reduction in Body Weight & Body Fat Mass at Week 28

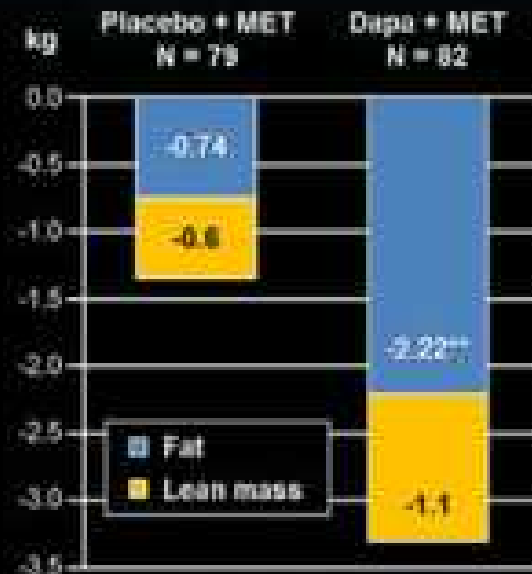


** Statistically significant vs. placebo (p<0.0001)

DXA = dual X-ray absorptiometry.

Adjusted mean change from baseline using ANCOVA, including data after rescue (LOCF)

Δ Body Fat and Lean Mass (kg) at Week 24 by DXA (SE)



** Statistically significant vs. placebo by Hochberg's method (p<0.001)

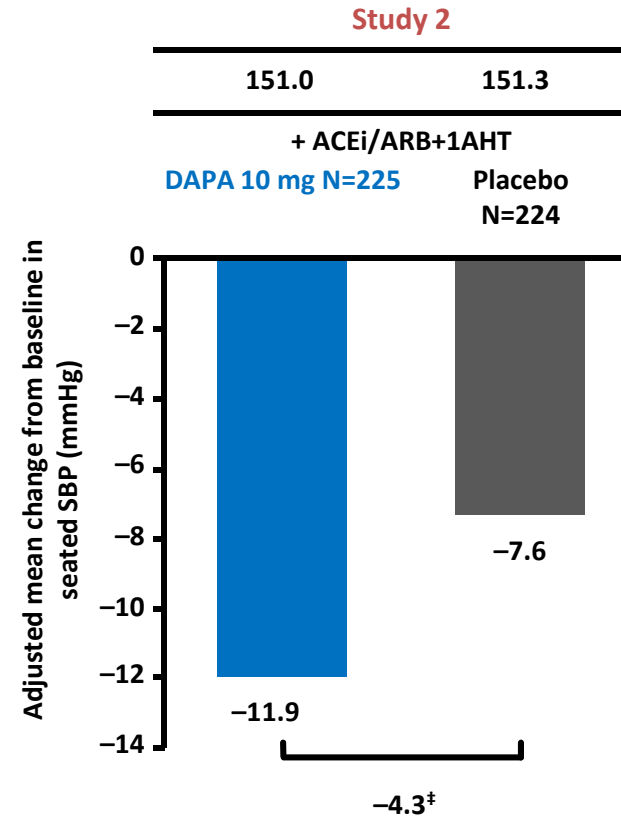
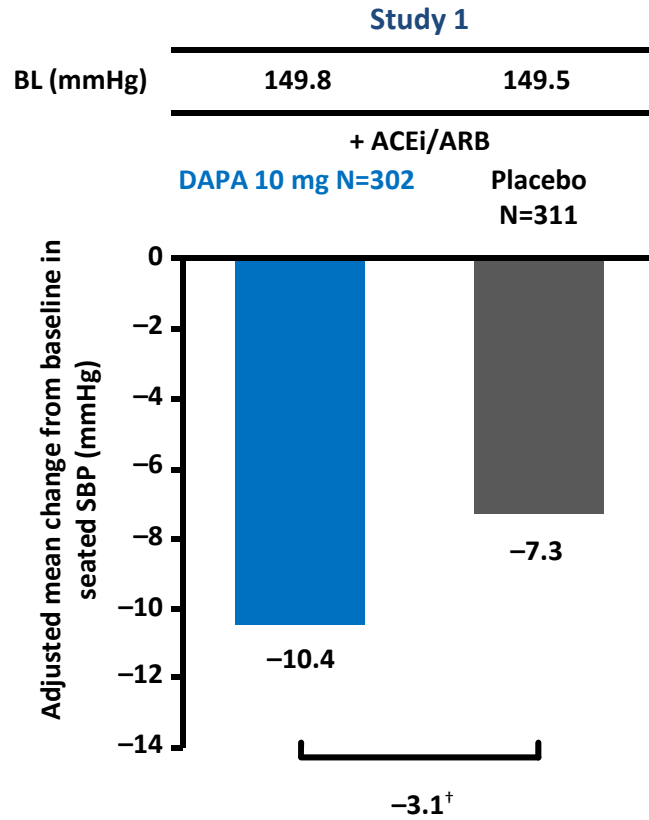
Περίπτωση ασθενούς

- Δουλεύει σε διαφημιστική εταιρεία και οδηγεί πολύ και είναι συχνά εκτός σπιτιού
- Αγχωμένη που δεν μπορεί να χάσει βάρος,
- Πηγαίνει στο γυμναστήριο 5 φορές την εβδομάδα
- Προσεκτική με την διατροφή, ξαναπήγε σε διαιτολόγο τελευταία

- ΔΜΣ 31,7
- ΑΠ=140/85 και αναφέρει τελευταία παρόμοιες πιέσεις στο σπίτι (Σ 140-150/Δ 80-85)

- Δεν θέλει κα «καταλήξει» σαν τον πατέρα της
- Φοβάται της υπογλυκαιμίες
- Δεν της πολυαρέσουν οι βελόνες, κάθετη δεν θέλει άλλες ενέσεις
- Επειδή έχει ακατάστατο πρόγραμμα, θέλει κάτι πρακτικό

Dapagliflozin Significantly Reduced SBP at 12 Weeks



Dapagliflozin and Effects on Lipids

	Monotherapy		Add-on to Met		Add-on to Glim		Add-on to Insulin	
	PBO	Dapa 10 mg	PBO + Met	Met + Dapa 10 mg	PBO + Glim	Glim + Dapa 10 mg	PBO + Insulin	Insulin + Dapa 10 mg
n	75	70	137	135	145	151	193	194
HDL cholesterol (% change)	2.6	9.3	0.4	4.4	2.4	5.2	-0.6	2.1
LDL cholesterol (% change)	1.4	0.5	3.5	9.5	0.8	2.5	3.9	3.5
Triglyceride (% change)	-8.4	-8.6	2.1	-6.2	0.3	-10.6	-0.4	-0.9

Προβληματισμοί με τους αναστολείς του SGLT2

- Μικρή αύξηση των λοιμώξεων του ουροποιητικού
- Αύξηση των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων
- Υπογκαιμία
- Οστεοπορωτικά κατάγματα
- κίνδυνος για κακοήθειες:
- ??κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης

Ουρολοιμώξεις

- A small increase in UTIs was reported with dapagliflozin versus placebo
 - More common in females than males and those with a history of recurrent UTIs
 - Most events were mild or moderate in intensity
 - Recurrence of events over the longer term experience was similar among patients on dapagliflozin and those on placebo

Patients with an event, n (%)	Placebo-controlled pool (ST)		Placebo-controlled pool (ST + LT)	
	DAPA 10 mg	Placebo	DAPA 10 mg	Placebo
Events of UTI	N=2360 110 (4.7)	N=2295 81 (3.5)	N=2026 174 (8.6)	N=1956 121 (6.2)
Females	N=1003 85 (8.5)	N=952 64 (6.7)	N=852 121 (14.2)	N=799 86 (10.8)
Males	N=1357 25 (1.8)	N=1343 17 (1.3)	N=1174 53 (4.5)	N=1157 35 (3.0)

Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

- Genital infections were reported more frequently with dapagliflozin versus placebo
 - Events of genital infections were more common in females than males
 - Most frequently reported genital infections: vulvovaginal mycotic infection, balanitis, and vaginal infections

	Placebo-controlled pool (short-term)		Placebo-controlled pool (short- plus long-term)	
	DAPA 10 mg	Placebo	DAPA 10 mg	Placebo
Genital infections, n (%)	N=2360 130 (5.5)	N=2295 14 (0.6)	N=2026 156 (7.7)	N=1956 19 (1.0)
Female, n (%)	N=1003 84 (8.4)	N=952 11 (1.2)	N=852 98 (11.5)	N=799 15 (1.9)
Male, n (%)	N=1357 46 (3.4)	N=1343 3 (0.2)	N=1174 58 (4.9)	N=1157 4 (0.3)

Υπογλαιμία

- Consistent with its MoA, dapagliflozin causes glucosuria and mild osmotic diuresis
- Events of volume depletion (hypotension/hypovolemia/dehydration) were infrequent but more common in patients treated with dapagliflozin than placebo
- In the all phase 2b and 3 pool, SAEs of volume depletion were infrequent and occurred in 6 (0.1%) patients treated with dapagliflozin and 8 (0.2%) patients treated with control

	Placebo-controlled pool (ST)		Placebo-controlled pool (ST + LT)	
	DAPA 10 mg N=2360	Placebo N=2295	DAPA 10 mg N=2026	Placebo N=1956
Patients with an event, n (%)	27 (1.1)	17 (0.7)	38 (1.9)	27 (1.4)

Κατάγματα

- The proportions of patients with fractures were small and balanced for dapagliflozin versus placebo
- No statistically or clinically meaningful changes in bone mineral density or biochemical markers of bone formation and bone resorption

	Placebo-controlled pool (ST)		Placebo-controlled pool (ST + LT)	
	DAPA 10 mg N=2360	Placebo N=2295	DAPA 10 mg N=2026	Placebo N=1956
Patients with an event, n (%)	8 (0.3)	17 (0.7)	23 (1.1)	32 (1.6)

Κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης με αναστολείς SGLT2

- Πρόσφατα λίγα περιστατικά
- Με μέτρια υπεργλυκαιμία
- Σε όλα υπήρχαν εκλυτικοί παράγοντες και αυξημένος κίνδυνος κετοξέωσης

[Diabetes Care.](#) 2015 Sep;38(9):1638-42

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί κετοξέωσης με αναστολείς του SGLT2



.....Πίσω στο περιστατικό

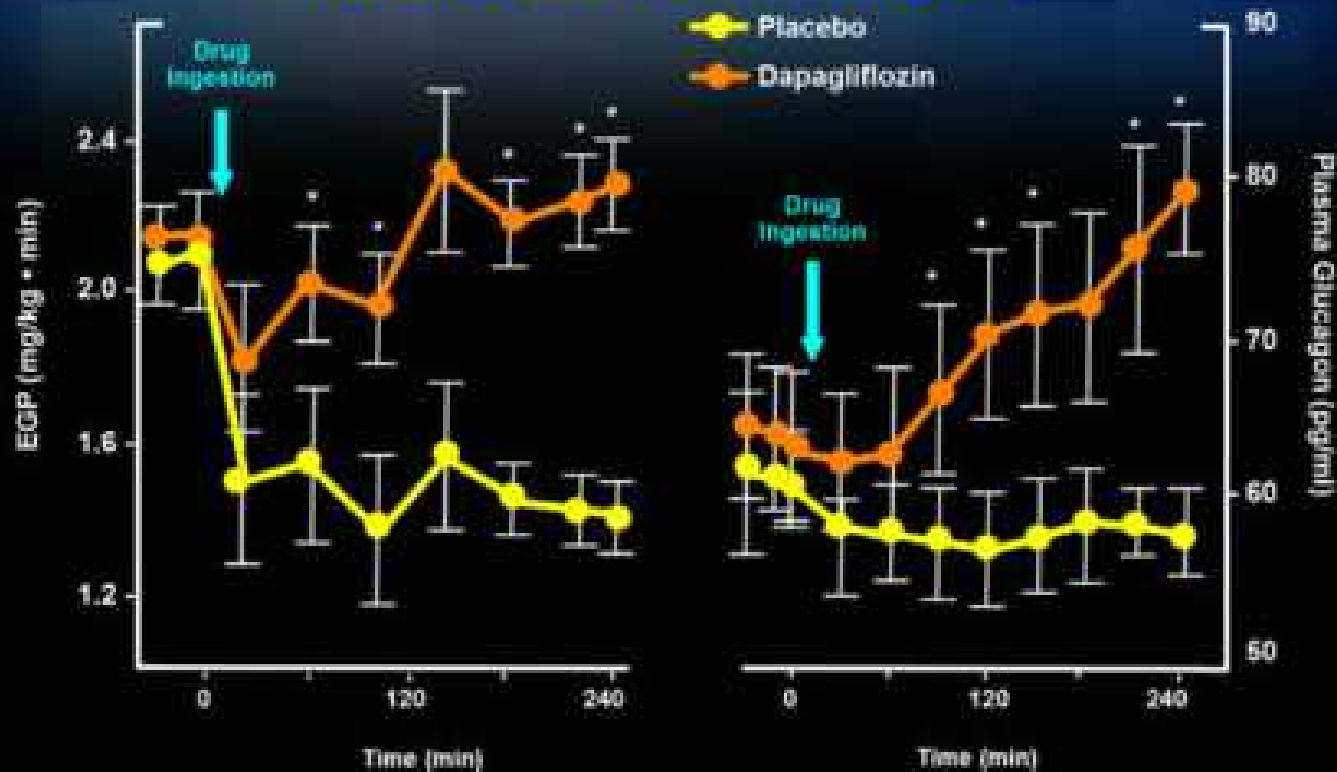
- Προστέθηκε δαπαγλιφλοζίνη στην αγωγή της ασθενούς
- Μετά από 3 μήνες
 - HbA1c : 6.9%
 - 36 μονάδες βασικής
 - έχασε 4,5 Kg
 - χωρίς υπογλυκαιμίες
 - ΑΠ 125/80 mmHg

χωρίς προβλήματα από το ουρογεννητικό

Συμπερασματικά

- Η δαπαγλιφλοζίνη είναι αποτελεσματική όταν προστίθεται στην ινσουλίνη με:
 - σημαντική ελάττωση της HbA1c
 - ελάττωση της συνολικής δόσης ινσουλίνης
 - ελάττωση του σωματικού βάρους
 - επιπλέον όφελος την ελάττωση της ΑΠ
 - καλό προφιλ ασφάλειας

Effect of Dapagliflozin on Plasma Glucagon Concentration and EGP



Merovci A et al. J Clin Invest 2014;124:509-14.