

Glucosúrics: Més enllà del control glicèmic

Gabriel López Sánchez

Servei Medicina Interna HSJD

Althaia Xarxa Assistencial Universitària, Manresa

glopezs@althaia.cat

2021 = consolidació a les guies ESC

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Els 4 fantàstics

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

BB

MRA

SGLT2i

To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients

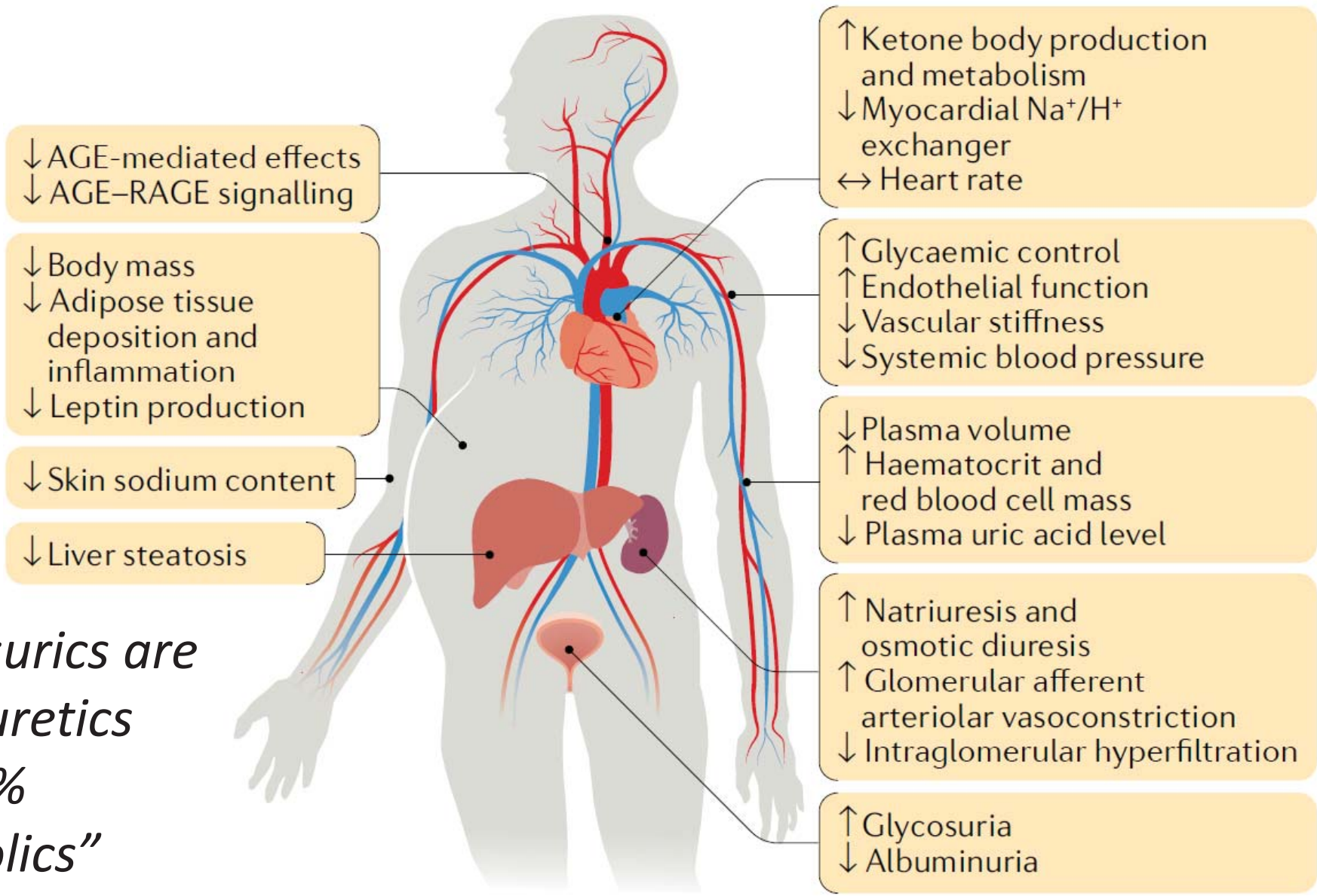
Volume overload

Diuretics

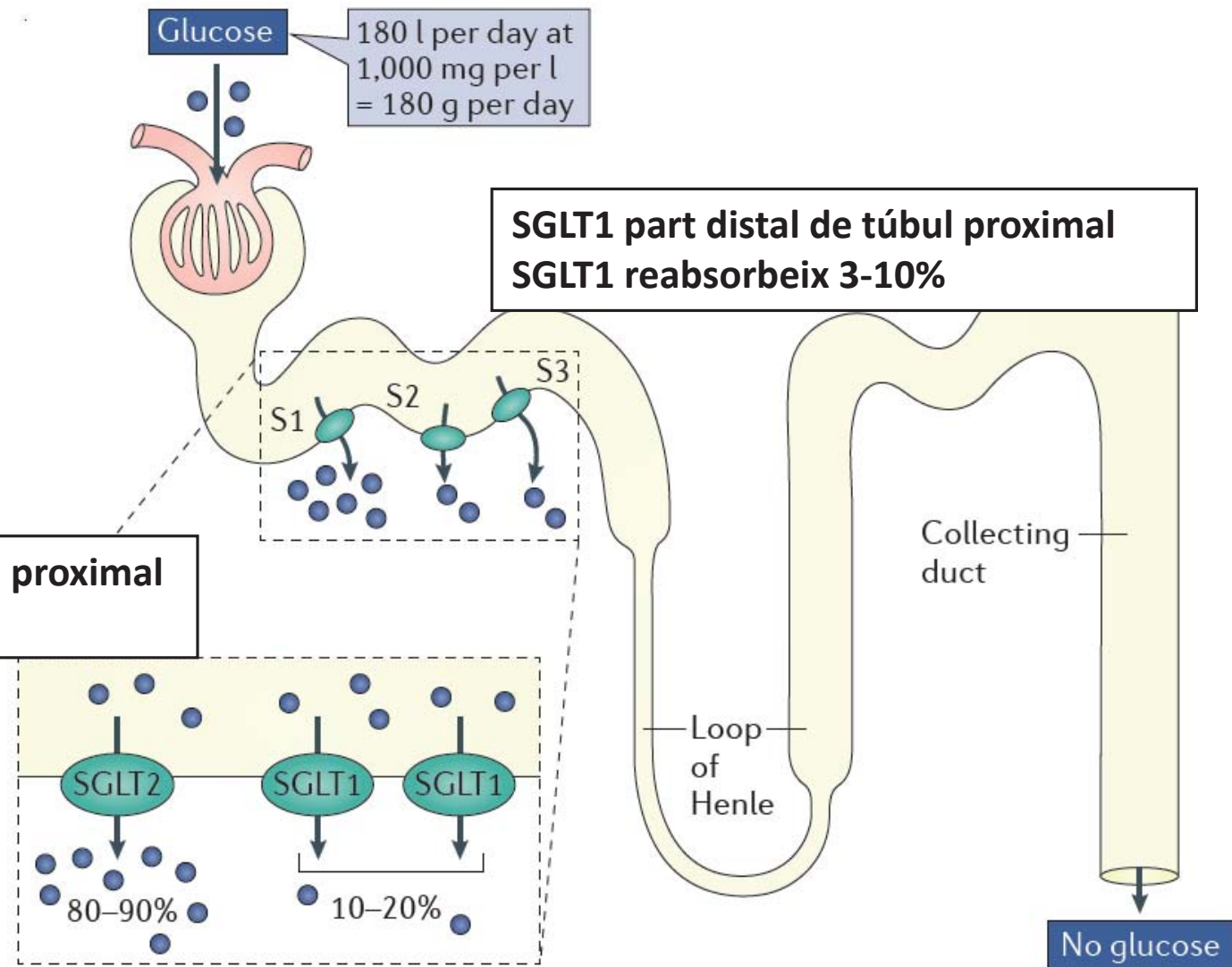
Aportacions iSGLT-2

- **Millora simptomàtica i de qualitat de vida**
 - **Reducció de la mort cardiovascular**
 - **Reducció de l'hospitalització per IC**
- **Prevenió i reducció del deteriorament de funció renal**
 - **Millor control metabòlic i simptomàtic**
 - **Perfil de seguretat correcte**

“Glucosurics are 20% diuretics and 80% metabolics”



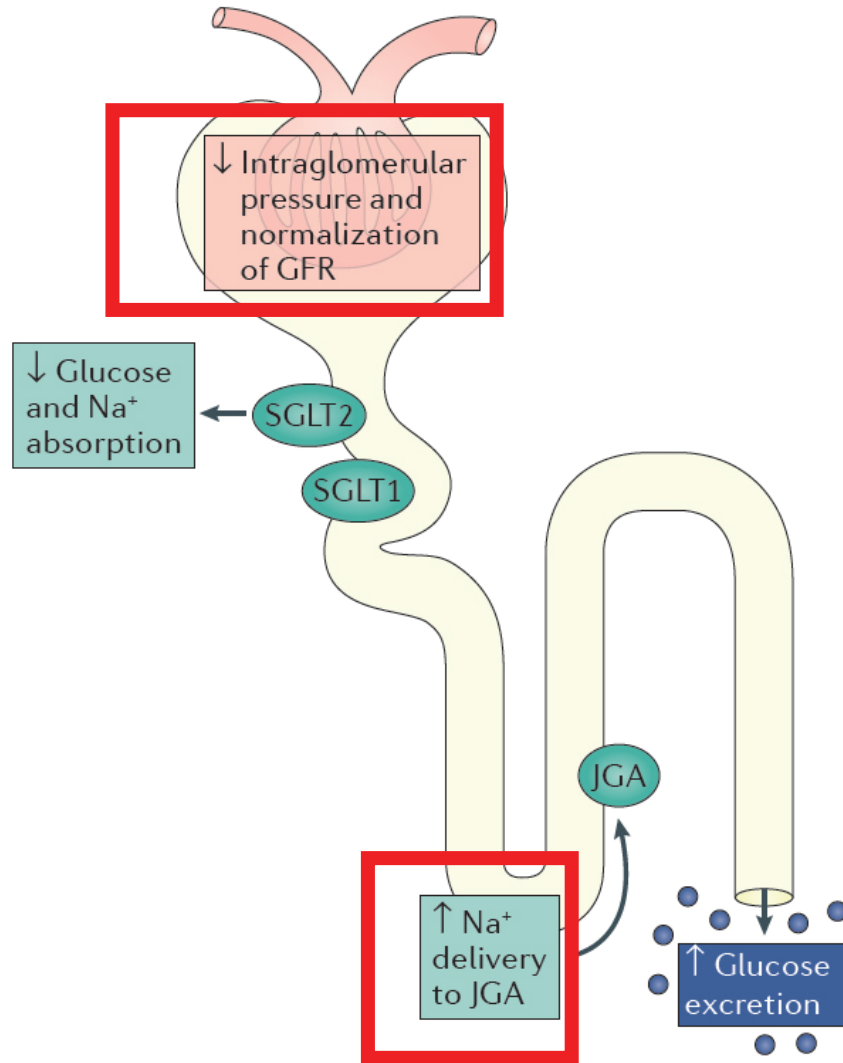
Mecanismes d'acció



c Diabetes and SGLT2-inhibition

Afferent arteriole
vasoconstriction

Efferent arteriole
unaffected



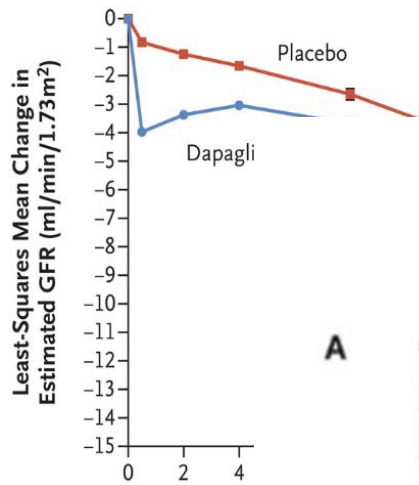
Mecanismes d'acció

- Natriuresis
- Excreció d'aigua lliure
- Reducció de volum extracel·lular
- Reducció de volum plasmàtic

- Reducció d'hipervolemia
- Reducció d'hipoperfusió renal

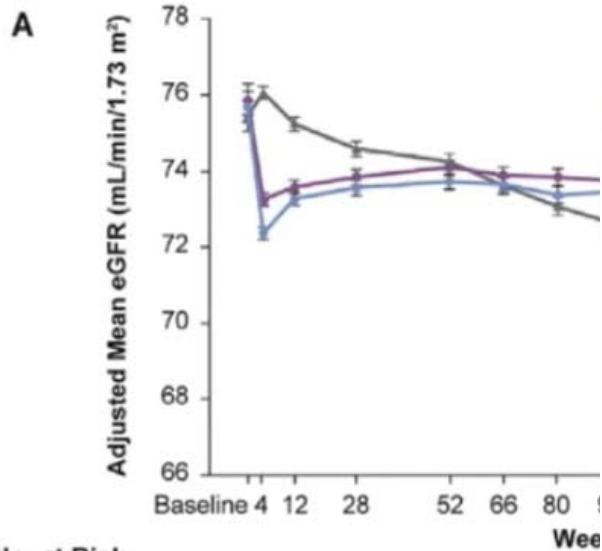
BENEFICI RENAL (IC FEr)

DAPA-HF



No. of Participants	
Placebo	2152 2029 198
Dapagliflozin	2152 2031 200

EMPA-REG OUTCOME

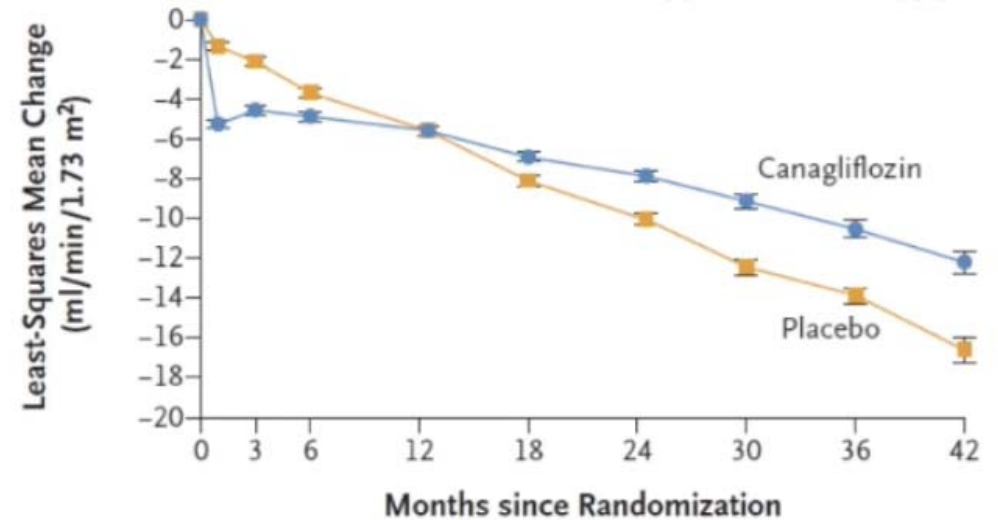


No. at Risk	
Placebo	2,323 2,295 2,267 2,205 2,121 2,064 1,927 1,800
Empa 10 mg	2,322 2,290 2,264 2,235 2,162 2,114 2,012 1,910
Empa 25 mg	2,322 2,288 2,269 2,216 2,158 2,111 2,008 1,910

No. in Follow-Up Analysis	
Total	7,020 7,020 6,996 6,931 6,864 6,765 6,696 6,626

B Change from Baseline in Estimated GFR

Baseline (ml/min/1.73 m²)
 Canagliflozin 56.4
 Placebo 56.0

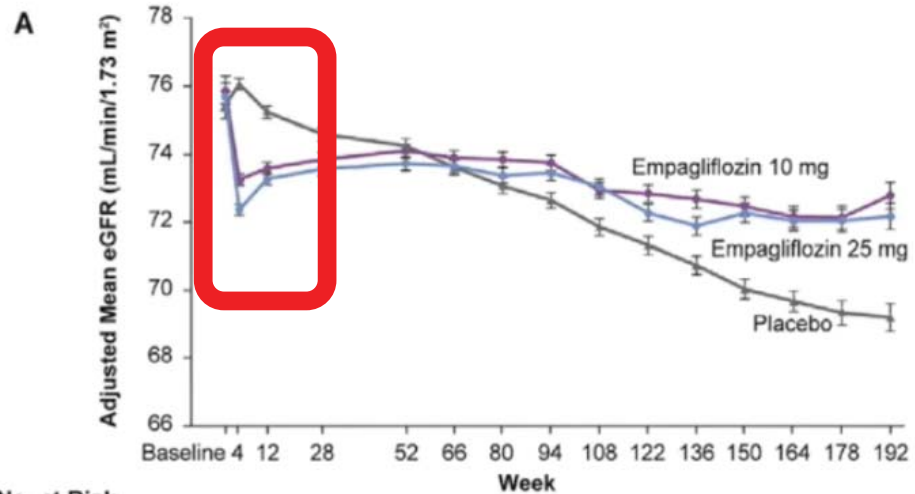


No. of Patients

Placebo	2178	1985	1882	1720	1536	1006	583	210
Canagliflozin	2179	2005	1919	1782	1648	1116	652	241

Risc de deteriorament de funció renal

EMPA-REG OUTCOME



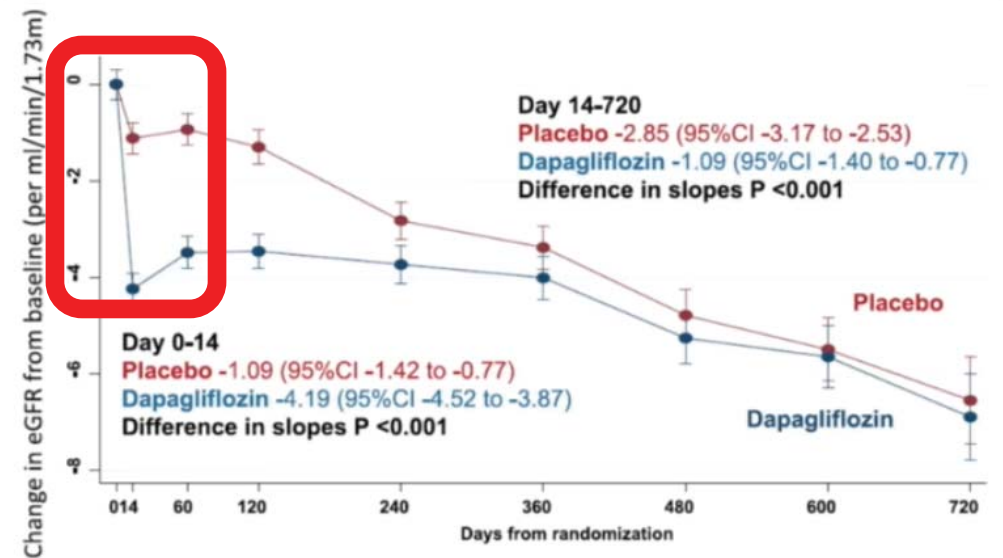
No. at Risk

Placebo	2,323	2,295	2,267	2,205	2,121	2,064	1,927	1,981	1,763	1,479	1,262	1,123	977	731	448
Empa 10 mg	2,322	2,290	2,264	2,235	2,162	2,114	2,012	2,064	1,839	1,540	1,314	1,180	1,024	785	513
Empa 25 mg	2,322	2,288	2,269	2,216	2,156	2,111	2,006	2,067	1,871	1,583	1,340	1,207	1,063	838	524

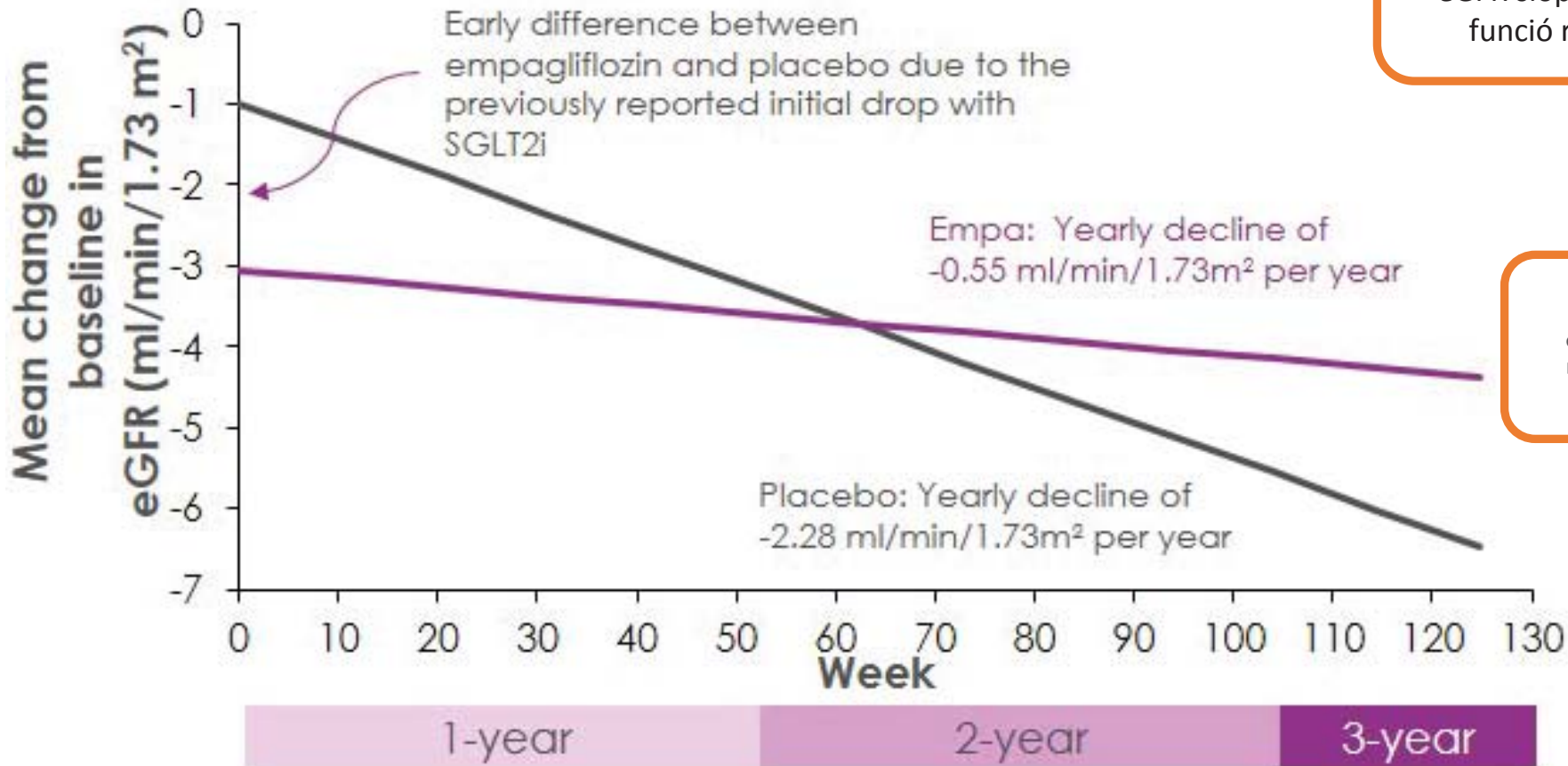
No. in Follow-Up Analysis

Total	7,020	7,020	6,996	6,931	6,864	6,765	6,696	6,651	6,068	5,114	4,443	3,961	3,488	2,707	1,703
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

DAPA-HF



EMPEROR-REDUCED: SLOPE RENAL



eGFR Slope = **ratio de deteriorament**
eGFR slope mesura estat de funció renal a llarg plaç

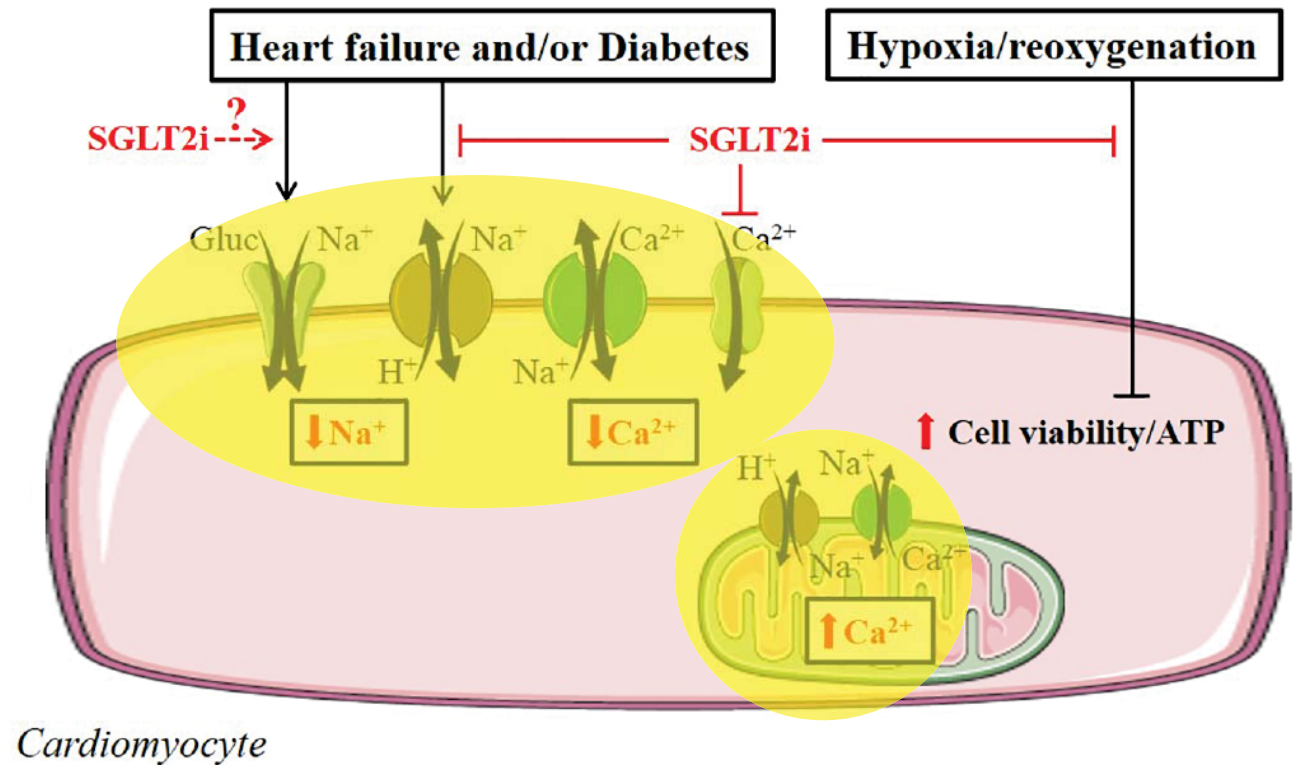
+1.73
eGFR slope difference
ml/min/1.73 m² per year
p<0.001

A nivell cardíac

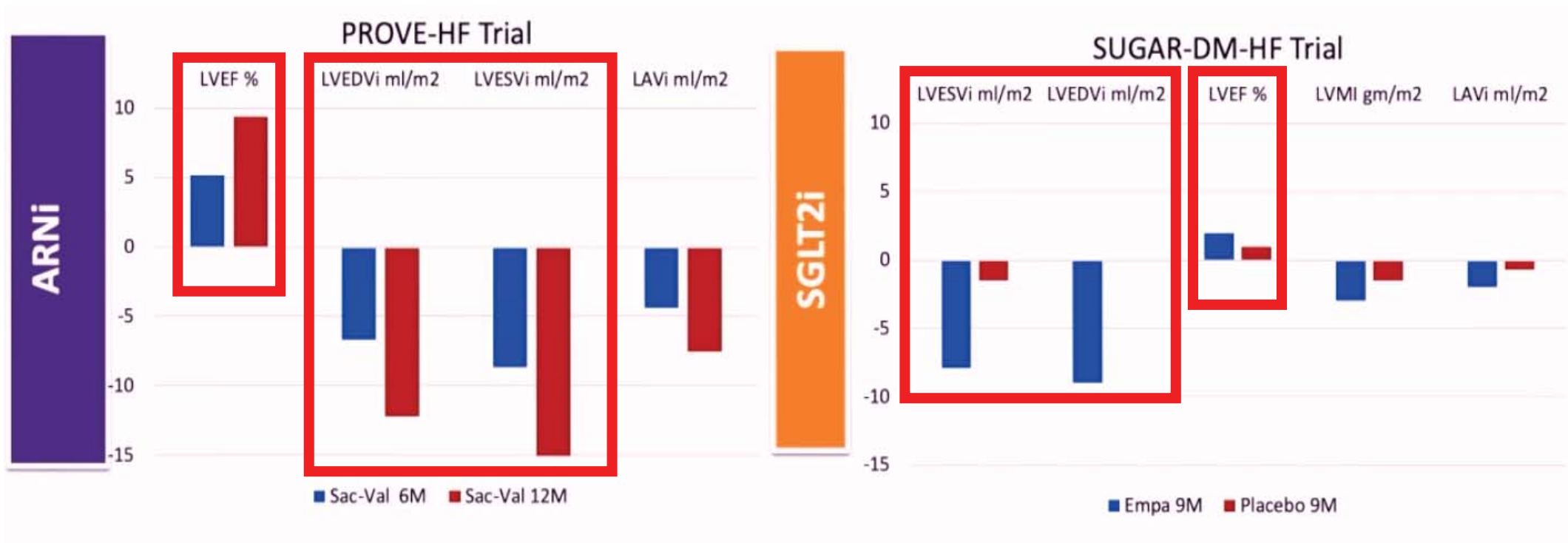
Receptor NHE1/NH3 miocàrdic
Augment de Na⁺ intracel.
Augment de Ca²⁺ intracel,
mitochondrial

Receptor NH3 túbul proximal RNL
Augment reabsorció Na⁺

Remodelat cardíac
Hipertròfia
Arritmogènesis



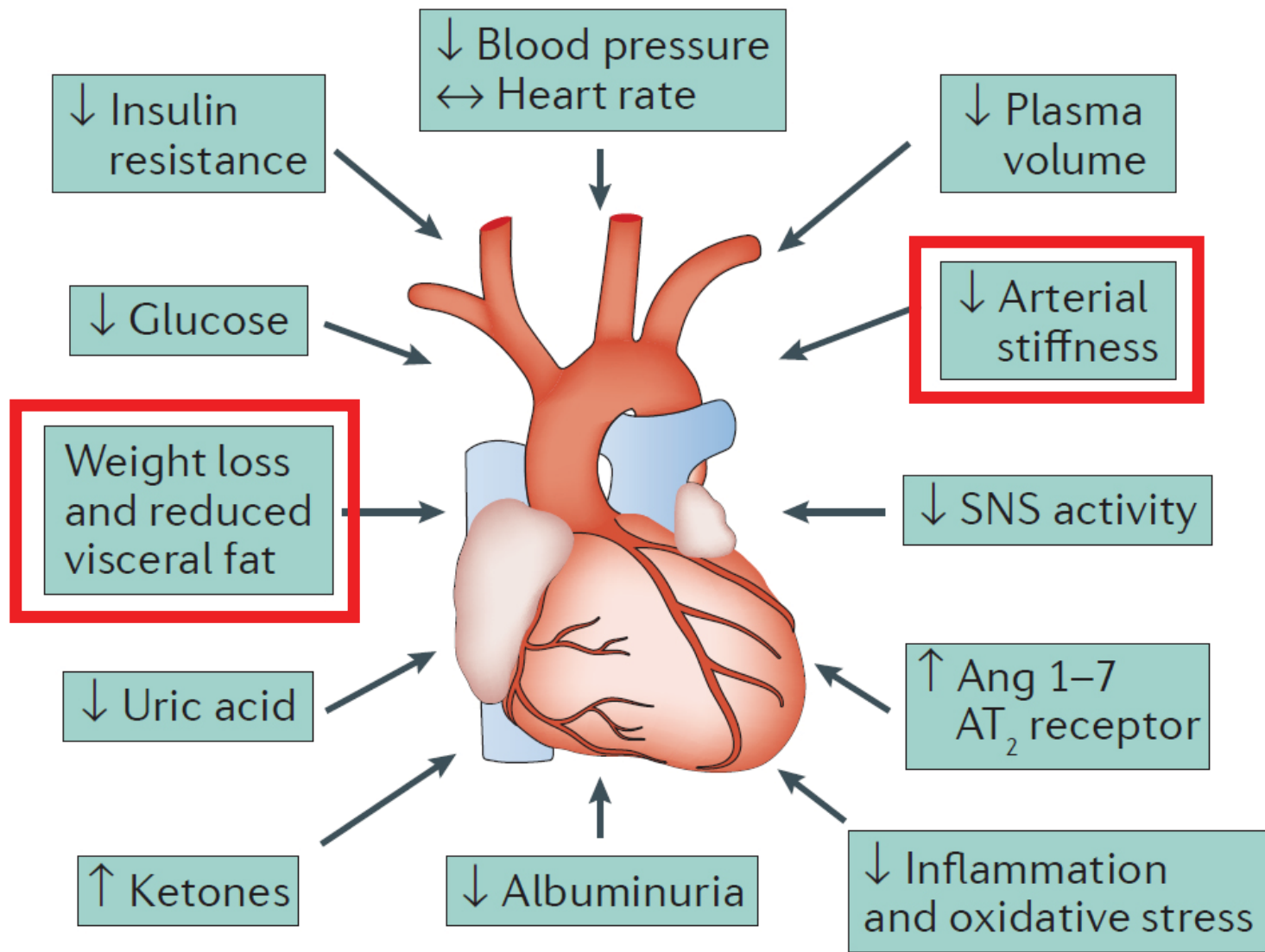
Efectes sobre el remodelat cardíac



JAMA. 2019; 322(11):1085-1095

Lee MY et al. Circulation. 2021;143:516

LAVi, left atrial volume index; *LVEDVi*, left ventricular end-diastolic volume index; *LVESVi*, left ventricular end-systolic volume index; *LVMI*, left ventricular mass index.



**Reduïció resistència
insulínica**

Estimulació beta pancreàtica

Reduïció leptina



Major oxidació àcids grassos

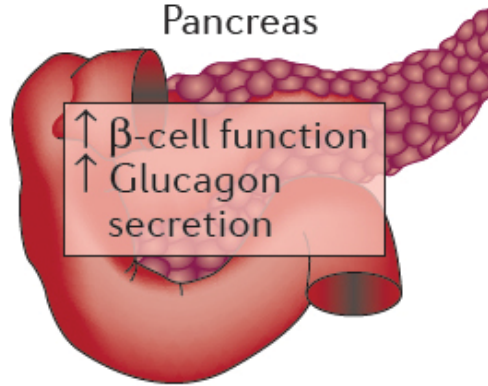
Reduïció de TAG

Redistribució LDL/HDL

Reduïció IL1-IL6-TNFa

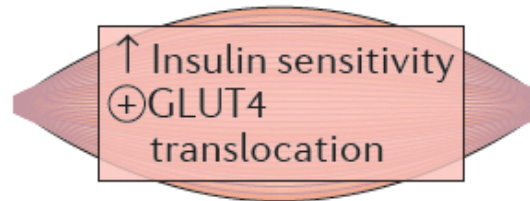
Metabolic effects

Pancreas



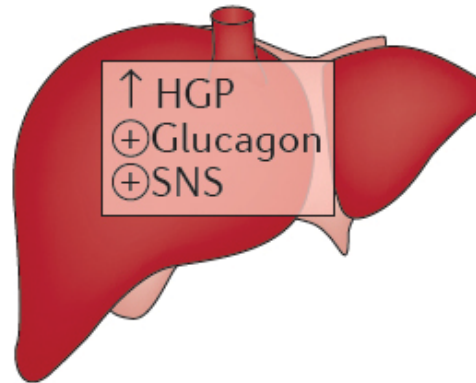
↑ β -cell function
↑ Glucagon secretion

Muscle



↑ Insulin sensitivity
⊕ GLUT4 translocation

Liver



↑ HGP
⊕ Glucagon
⊕ SNS

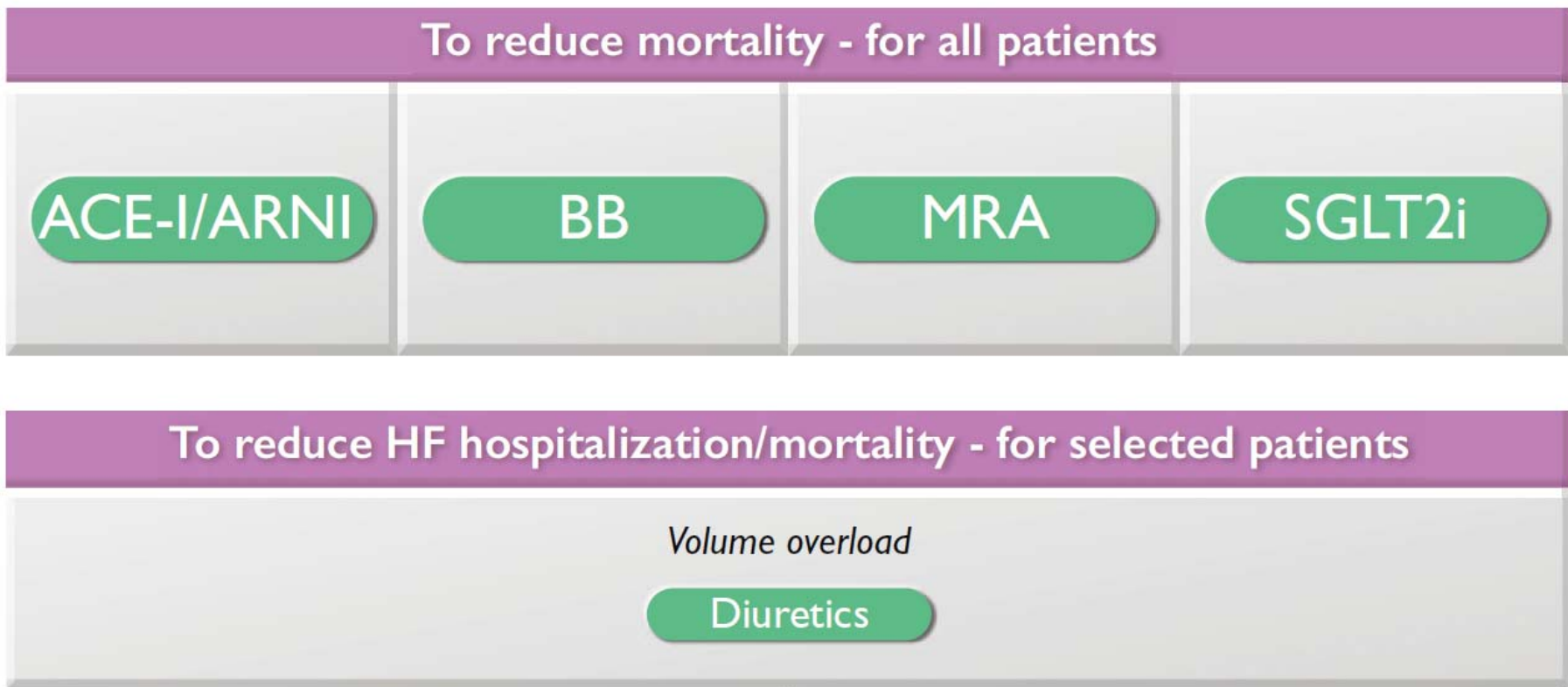
**Reduïció greix visceral,
perivascular, epicàrdic**

**Reduïció esteatosis hepàtica,
cardíaca**

**Estimulació cetogènesis i
optimització metabòlica**

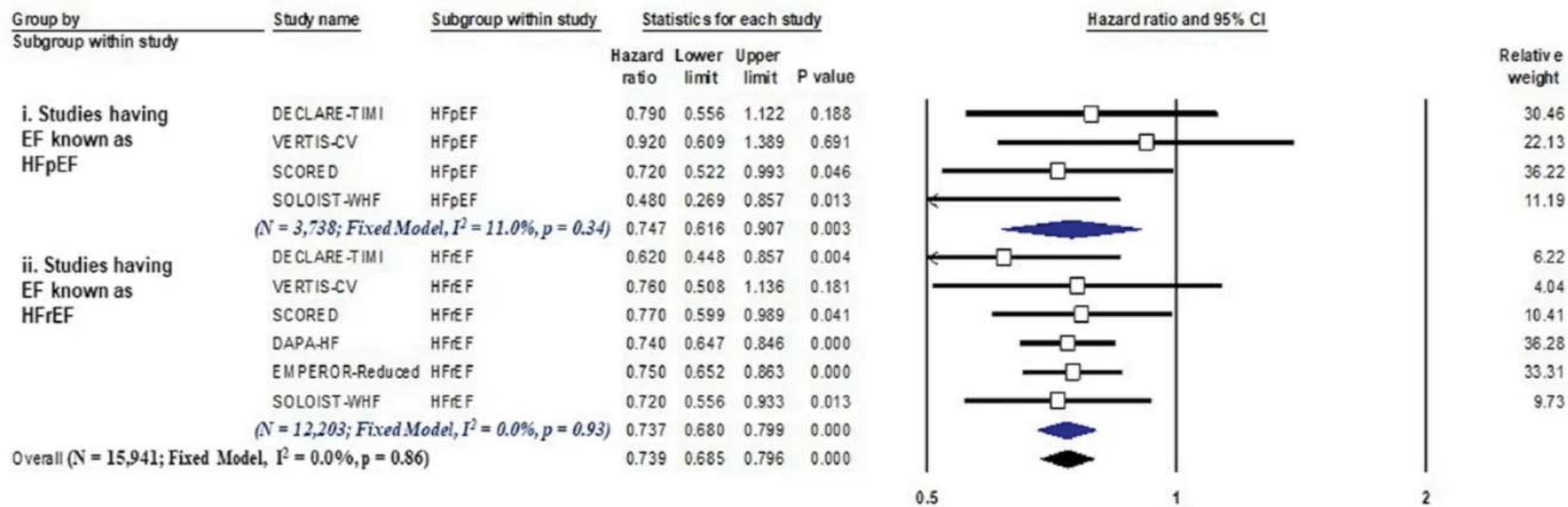
Disminució de pes

PER QUÈ s'incorporen els iSGLT2?



Meta-anàlisis iSGLT2

CV Death or HFrEF Outcome with SGLT-2i in Patients with Heart failure: A Meta-analysis of 6 RCTs (N=15,941)



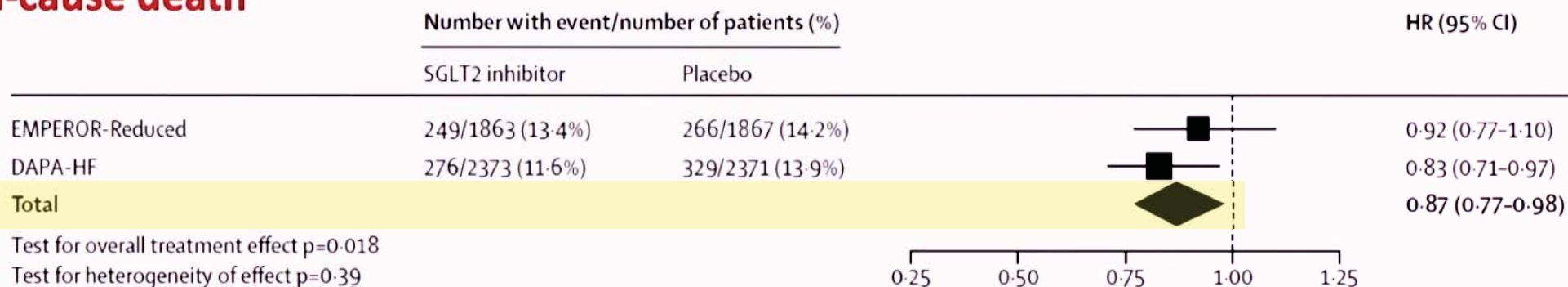
$P_{Heterogeneity}$ between subgroups i and ii = 0.90

Favors SGLT-2i

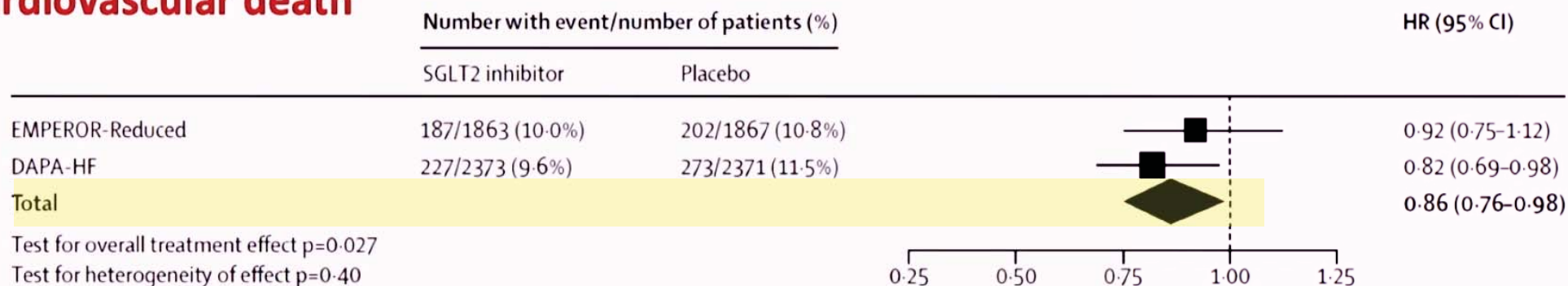
Favors Placebo

Meta-anàlisis DAPA-HF + EMPEROR-Reduced

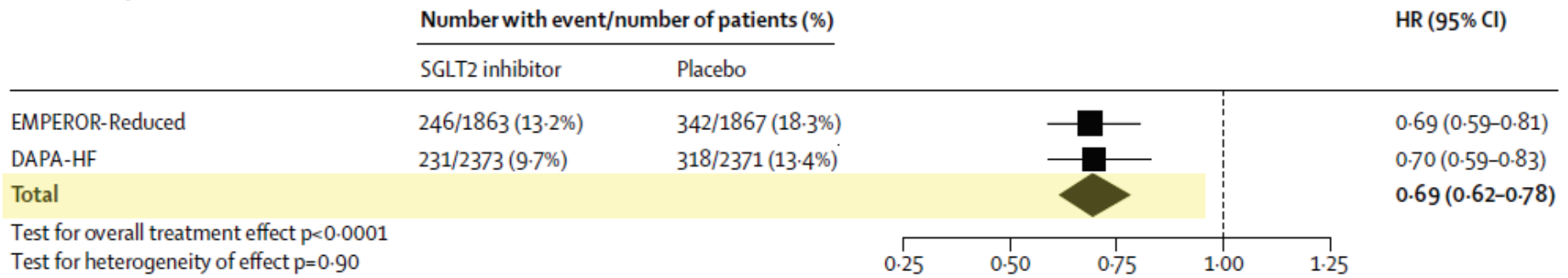
All-cause death



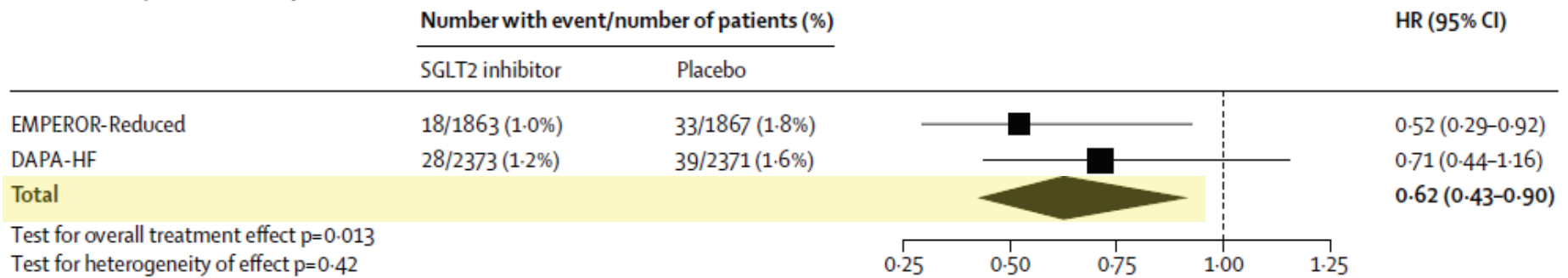
Cardiovascular death



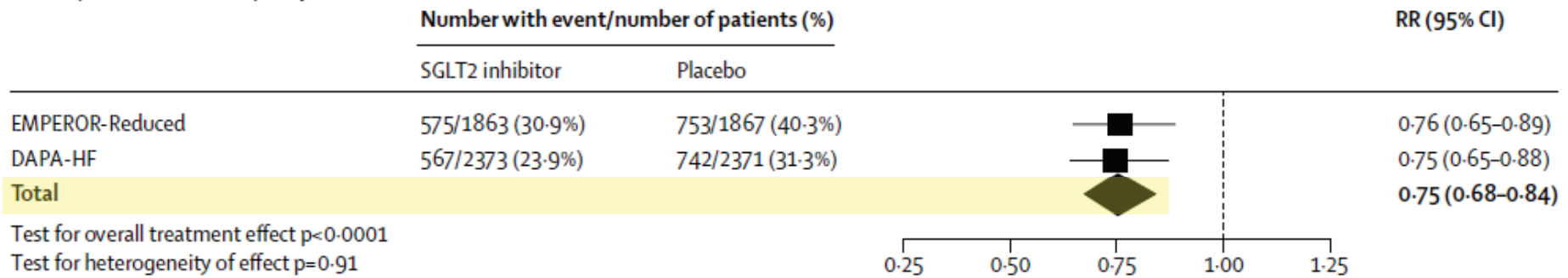
D First hospitalisation for heart failure



E First kidney outcome composite



F All (first and recurrent) hospitalisation for heart failure or cardiovascular death



DAPA-HF

- **Hipòtesis:**

- 1) Els pacients diabètics amb IC Fer es beneficien de iSGLT2?
- 2) Es poden utilitzar iSGLT2 en pacients NO diabètics?

**iSGLT2: Dapagliflozina 10 mg/d*

- **Críteris d' inclusió:**

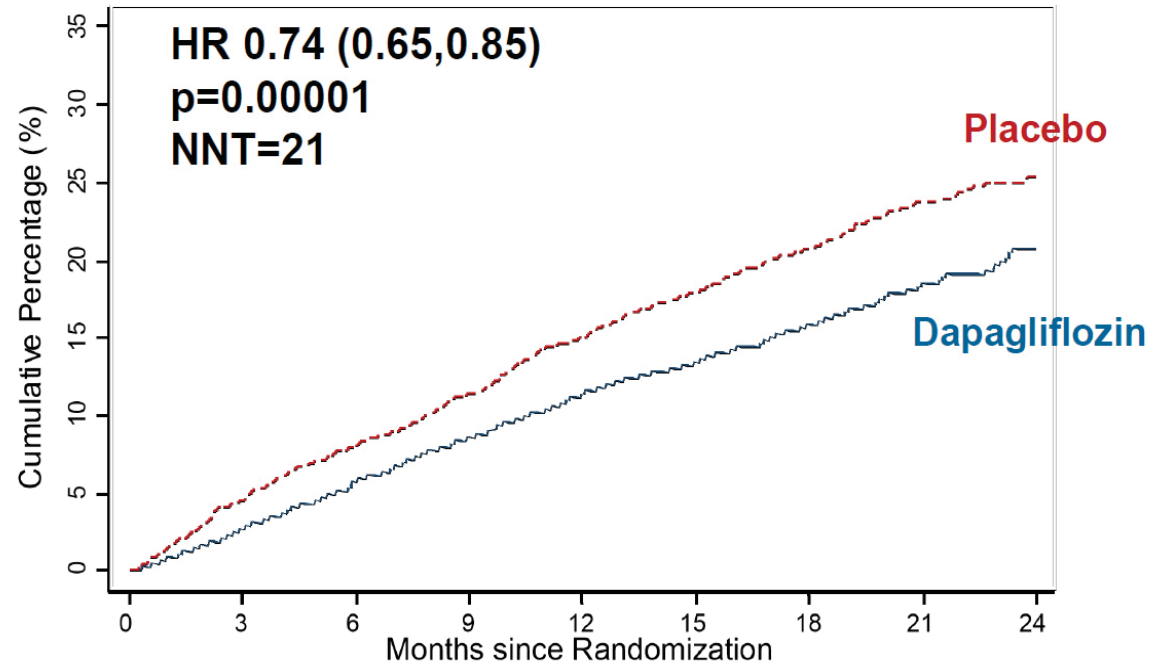
- IC simptomàtica, FE <40%, NT-ProBNP >600

- **Críteris d'exclusió:**

- DM1, hipotensió simptomàtica, ERC <30 mL/min

- **Endpoint primari:**

- Empitjorament ICC: hospitalització o consulta a Urgències que requereix tractament iv.
- Mort cardiovascular



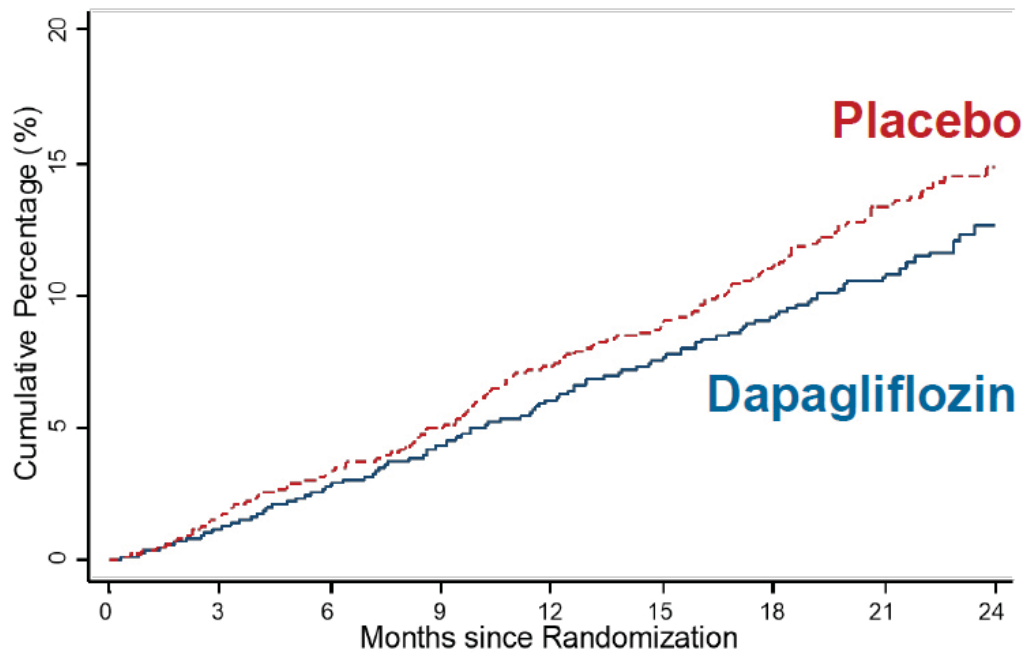
Resultats EP1

Disminució 26% de mortalitat CV + qualsevol empitjorament IC

DAPA-HF

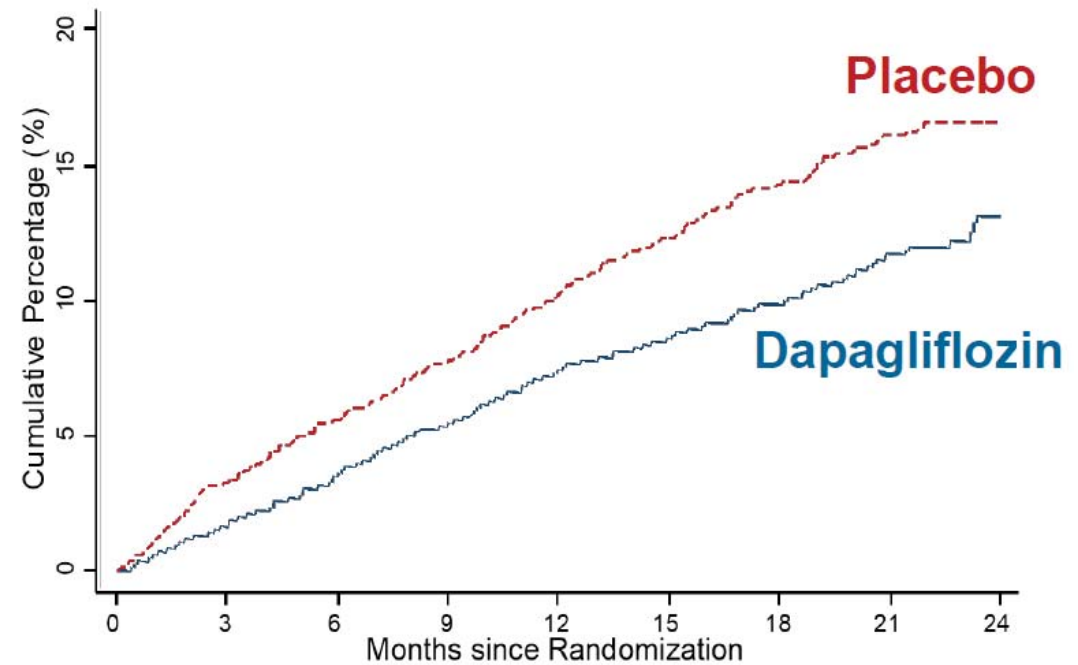
Resultats EP1

- **Disminució 18% de mortalitat CV**
HR 0.82 (0.69, 0.98); p=0.029

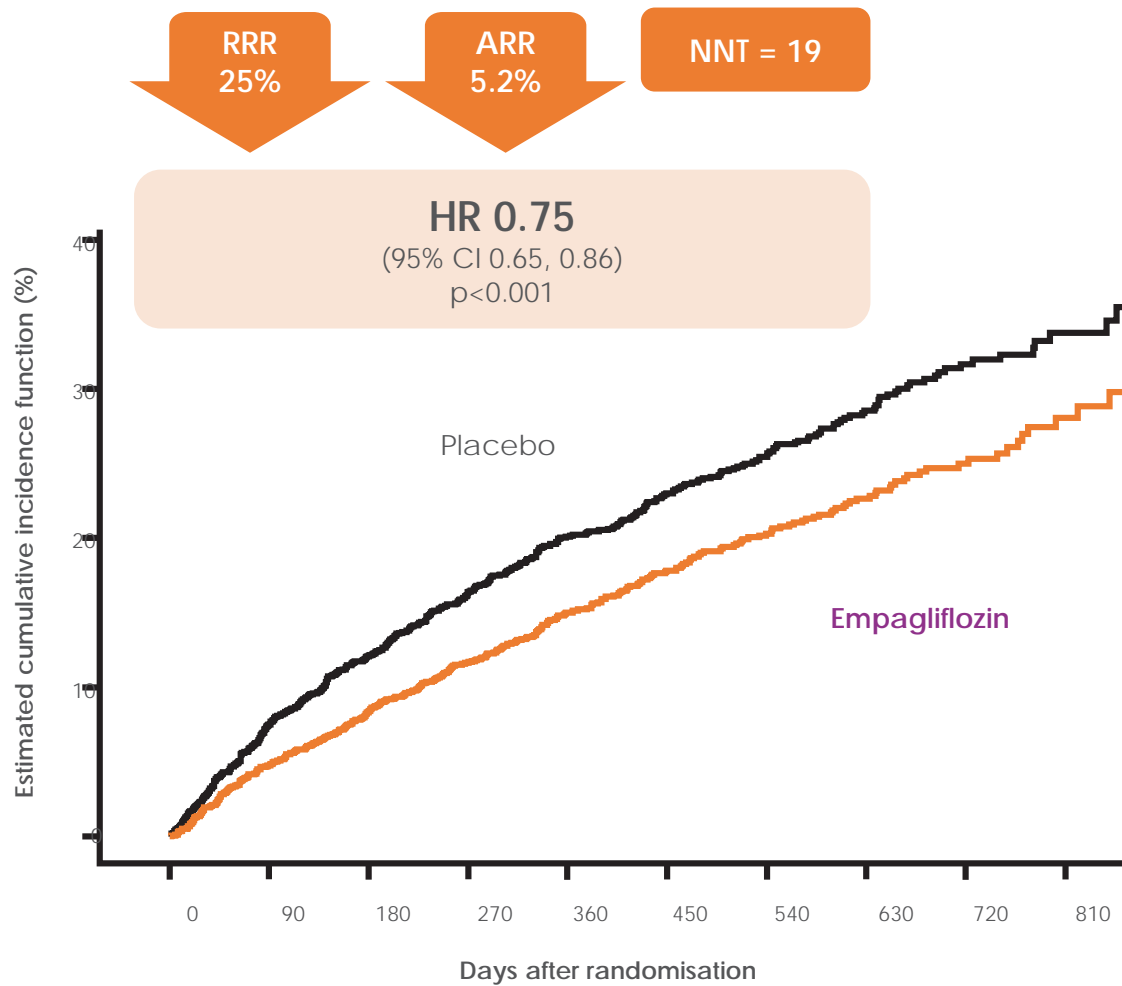


Resultats EP1

- **Disminució 30% ingrés per IC**
HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003



EMPEROR-REDUCED

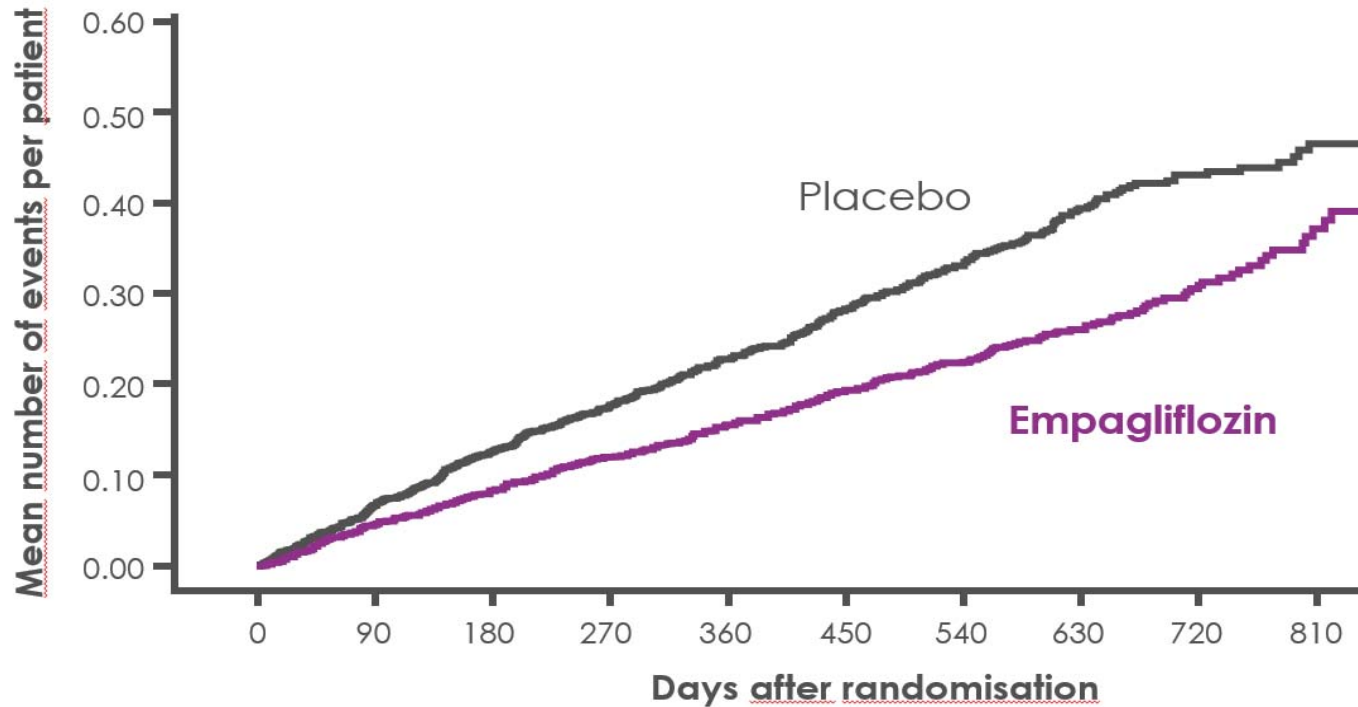


- Estudi superposable al DAPA-HF en quant a plantejament i disseny → *Empagliflozina 10 mg/d*
- Criteris d' inclusió:
 - IC simptomàtica, FE <40%, NT-ProBNP >600
- Criteris d'exclusió:
 - Events CV aguts <90 dies (IAM, AVC, IC aguda, cirurgia CV...), hipotensió simptomàtica, ERC <20 mL/min
- Endpoint primari:
 - Morts cardiovascular
 - Temps transcorregut fins primera hospitalització per IC.

Resultats EP1

Disminució 25% de mortalitat CV + qualsevol empitjorament IC

EMPEROR-REDUCED



Patients at risk

Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozin	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

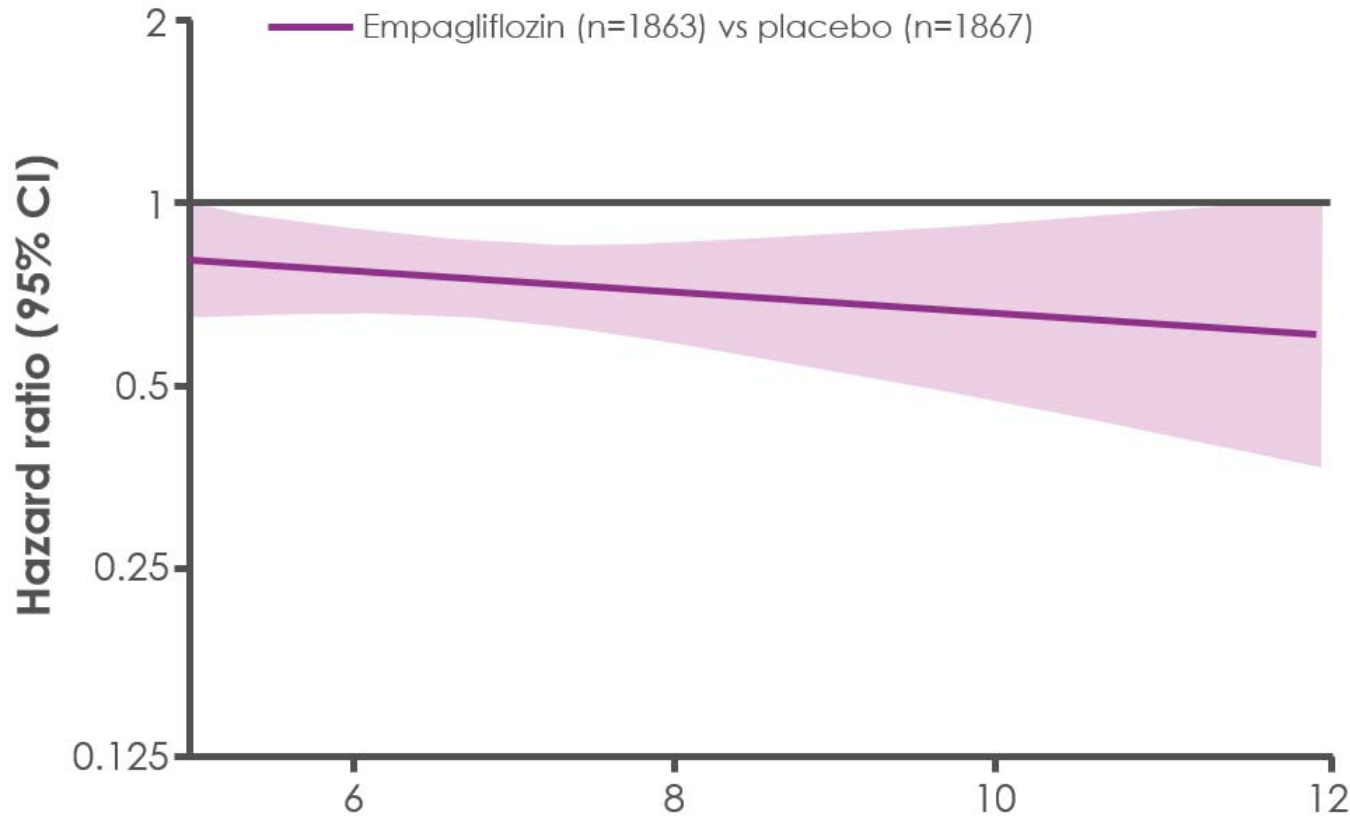
RRR
30%

HR 0.70
(95% CI 0.58, 0.85)
p<0.001

Resultats EP2
(Hospitalització o debut
IC)

Disminució 30%

EMPEROR-REDUCED



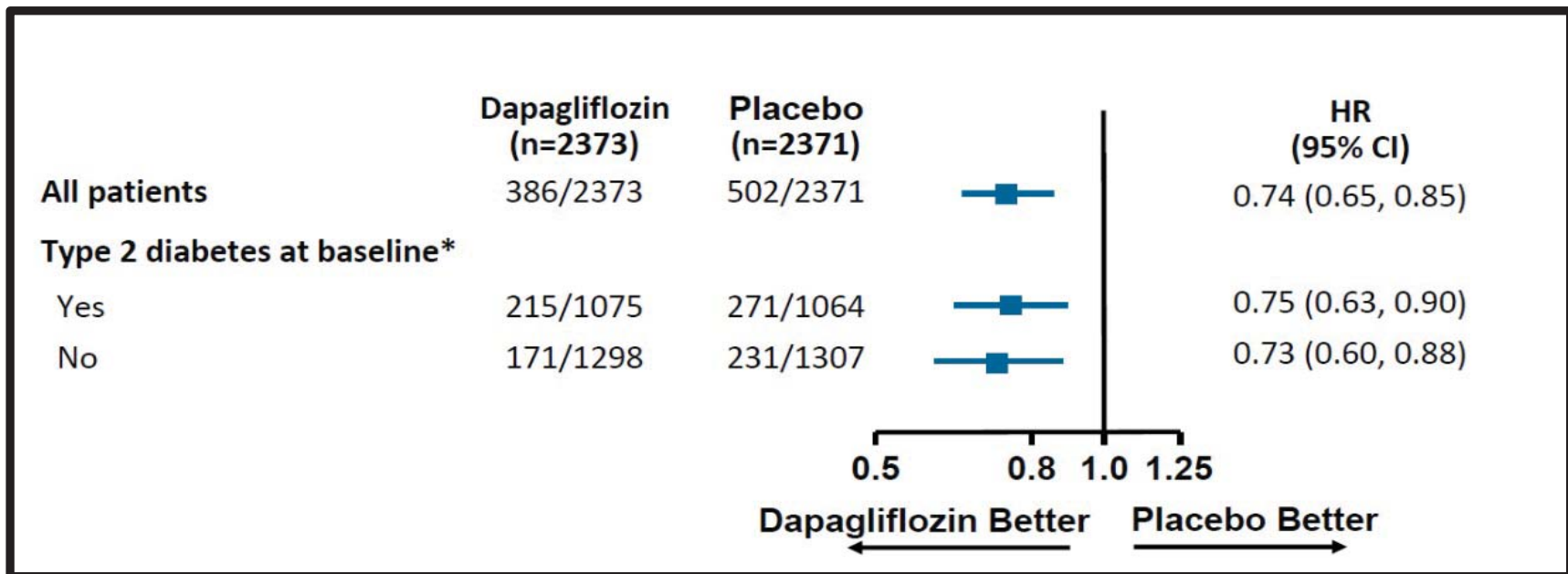
Baseline HbA1c

Interaction p -value 0.40

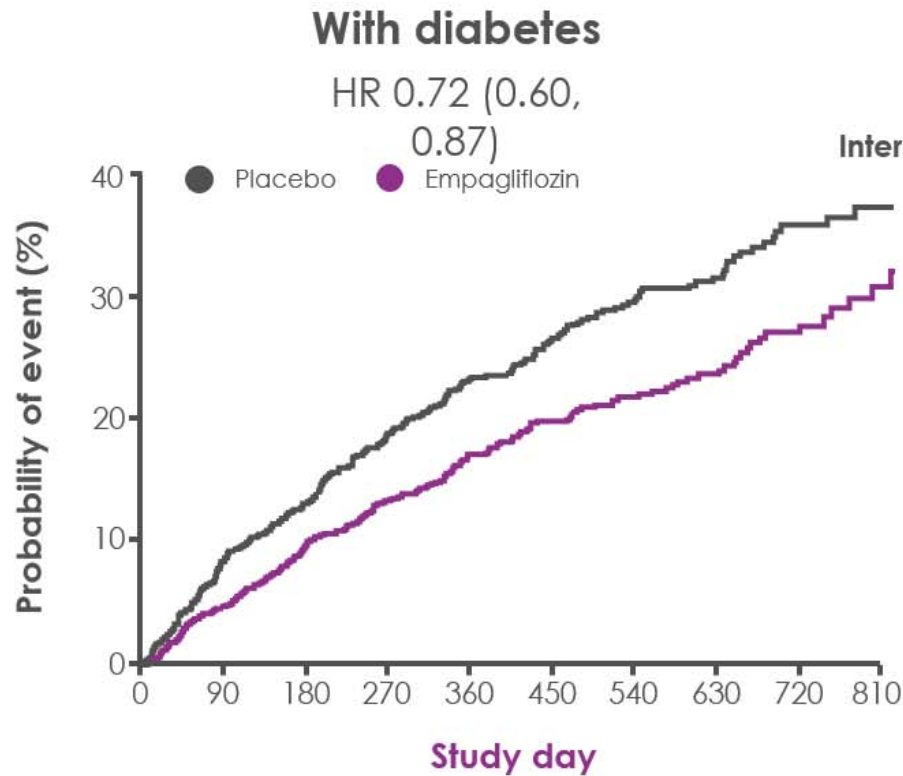
La gravetat de DM no afecta a l'eficàcia del tractament, conservant el mateix benefici en MCV i primera hospitalització per IC

DAPA-HF

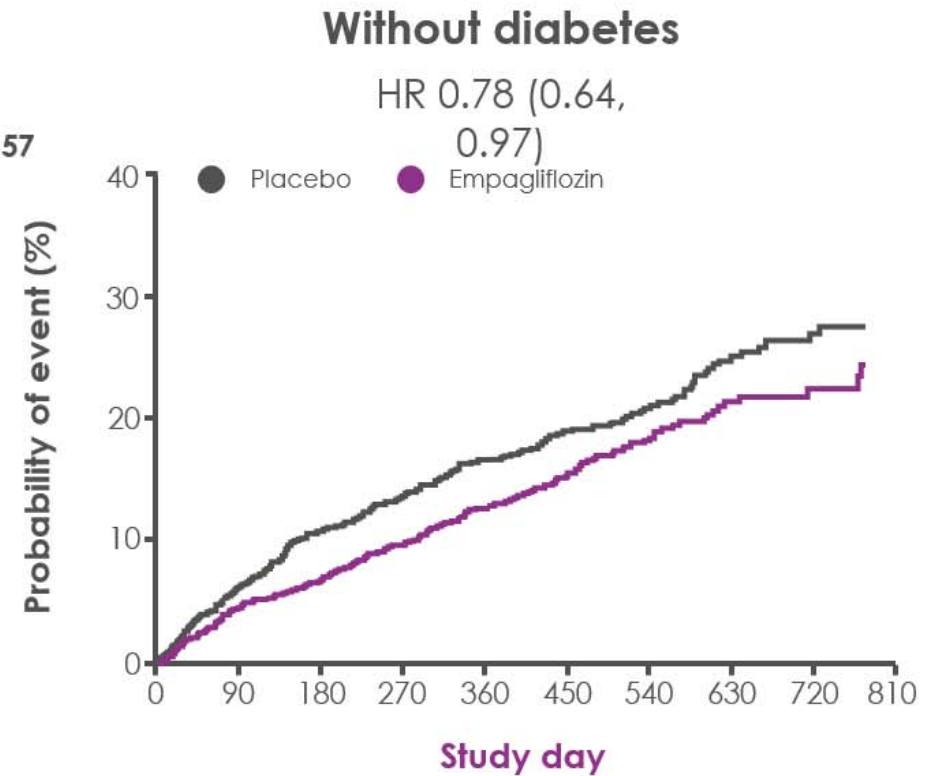
Hi ha diferències entre pacients diabètics i NO diabètics?



EMPEROR-REDUCED: DM vs NO DM



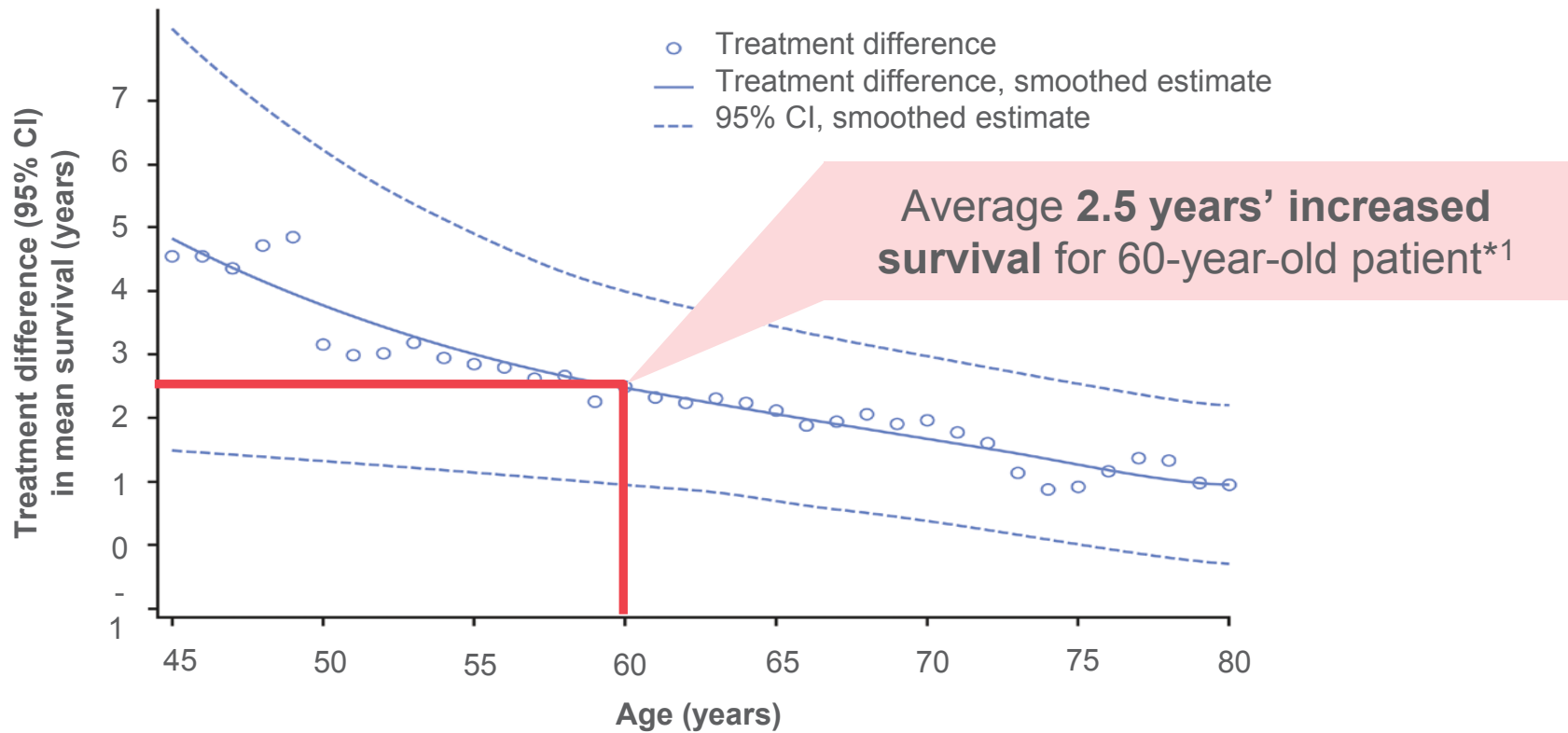
Patients at risk		0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo		929	843	793	658	537	416	299	202	111	56
Empagliflozin		927	875	824	692	563	436	319	221	129	61



Patients at risk		0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo		938	872	819	687	571	438	312	208	113	53
Empagliflozin		936	888	853	732	609	473	326	202	102	40

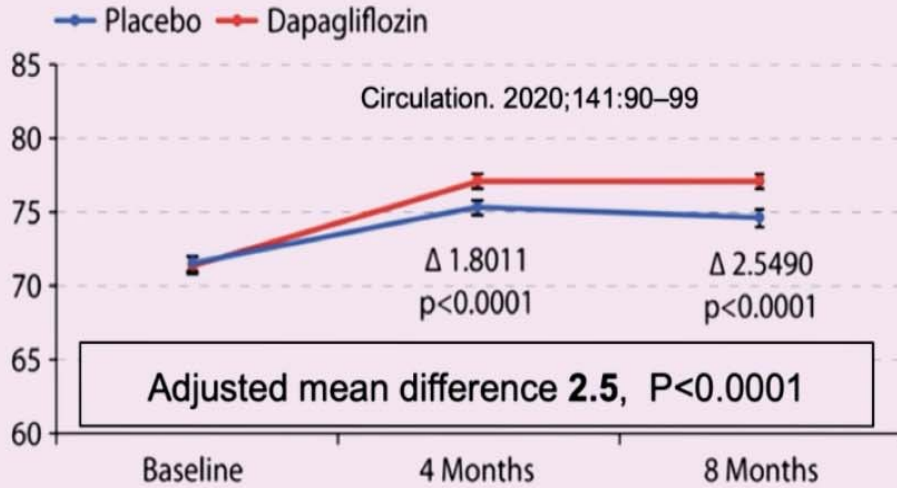
EMPA-REG OUTCOME: augment esperança de vida

Differences in mean survival by age, estimated from EMPA-REG OUTCOME data



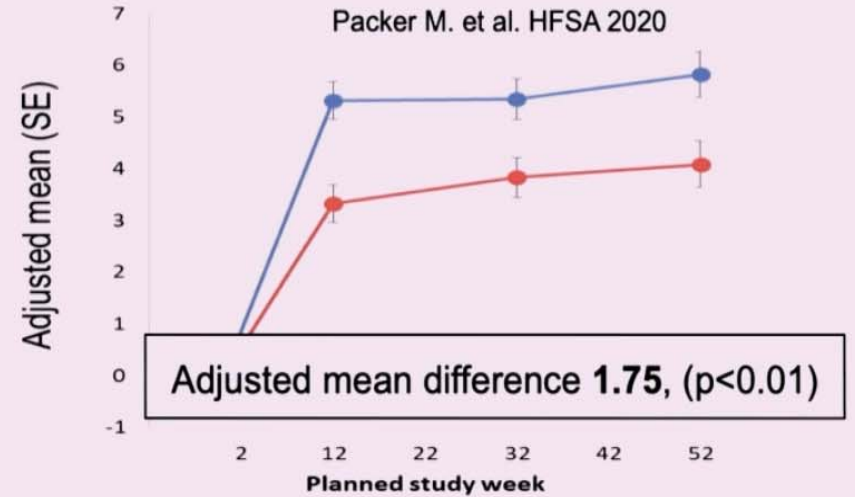
DAPA-HF

KCCQ Clinical Summary Score



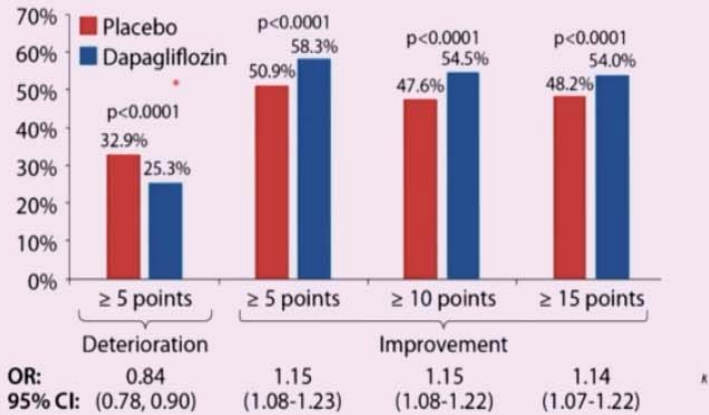
EMPEROR-Reduced

KCCQ- Clinical Summary Score



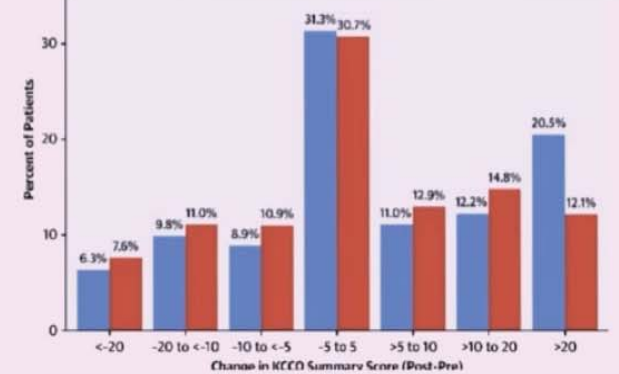
DAPA-HF

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score



PARADIGM

Adjusted mean difference 2.9, (p=0.001)



Khariton Y. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2019; 7(11):933-41

QUAN, A QUI i COM?

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

BB

MRA

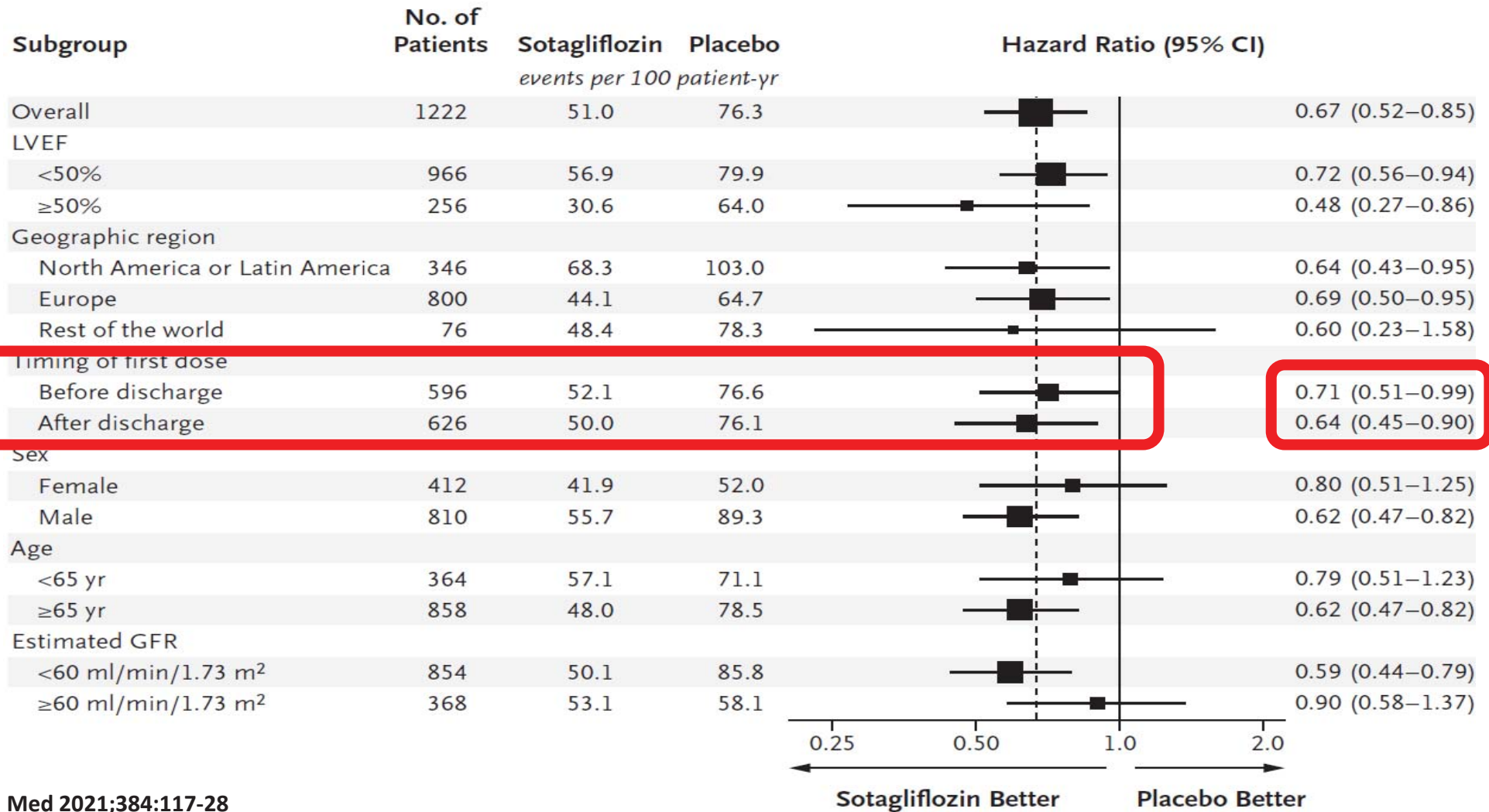
SGLT2i

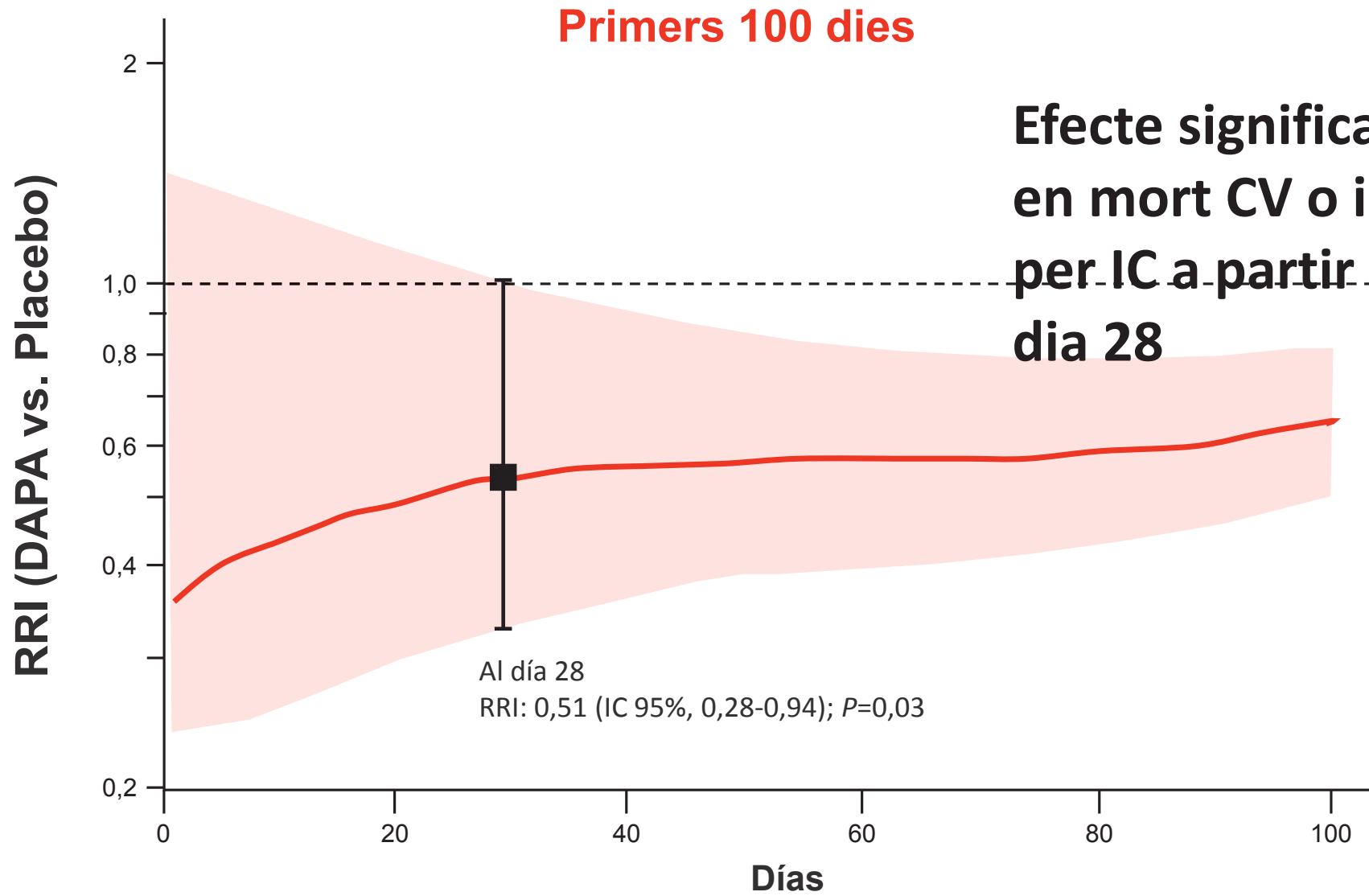
To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients

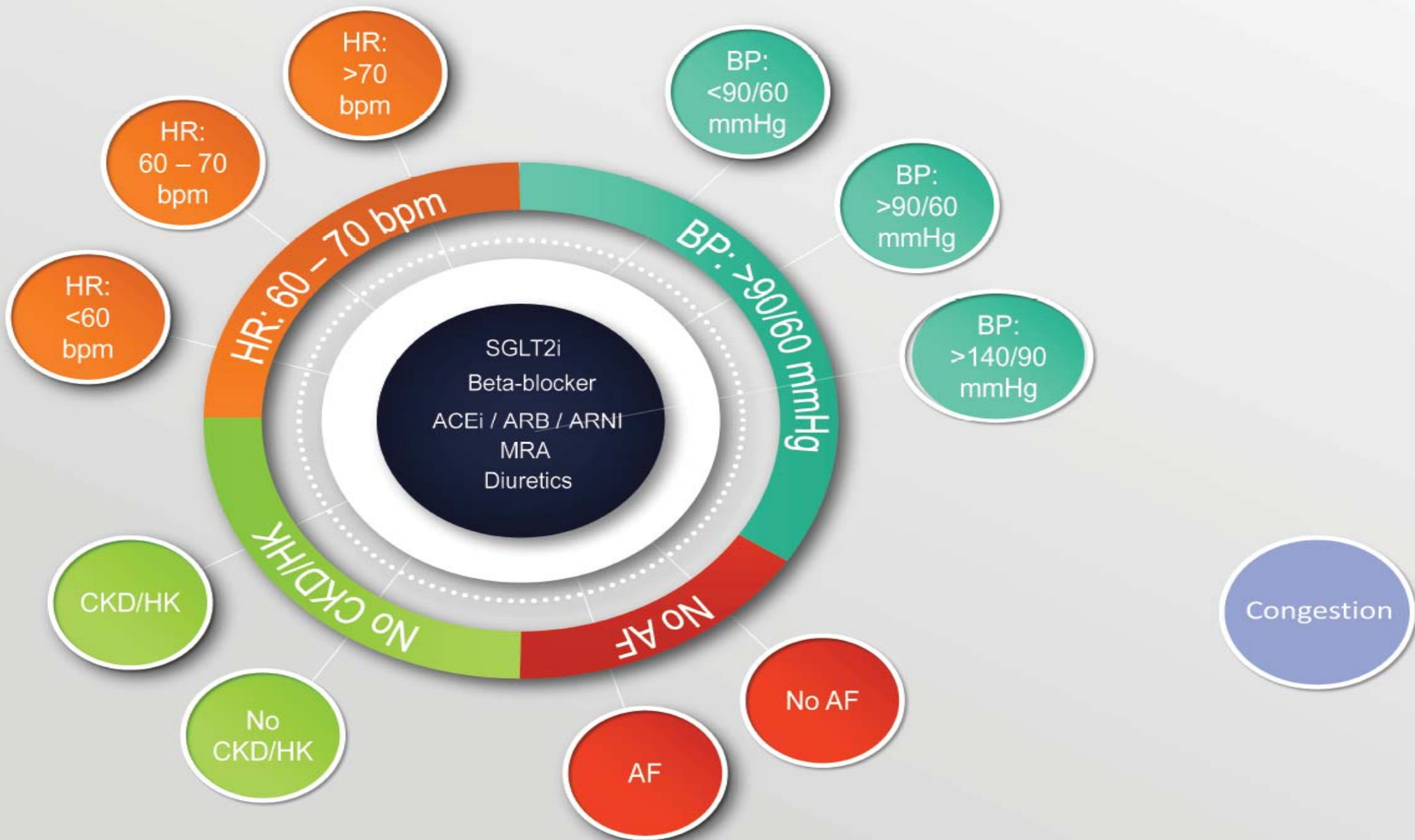
Volume overload

Diuretics

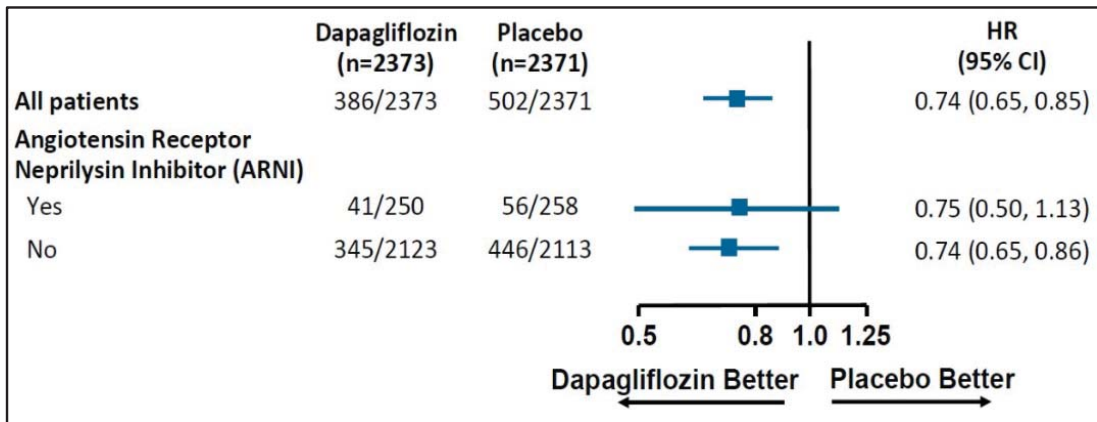
El moment d'iniciar-los...







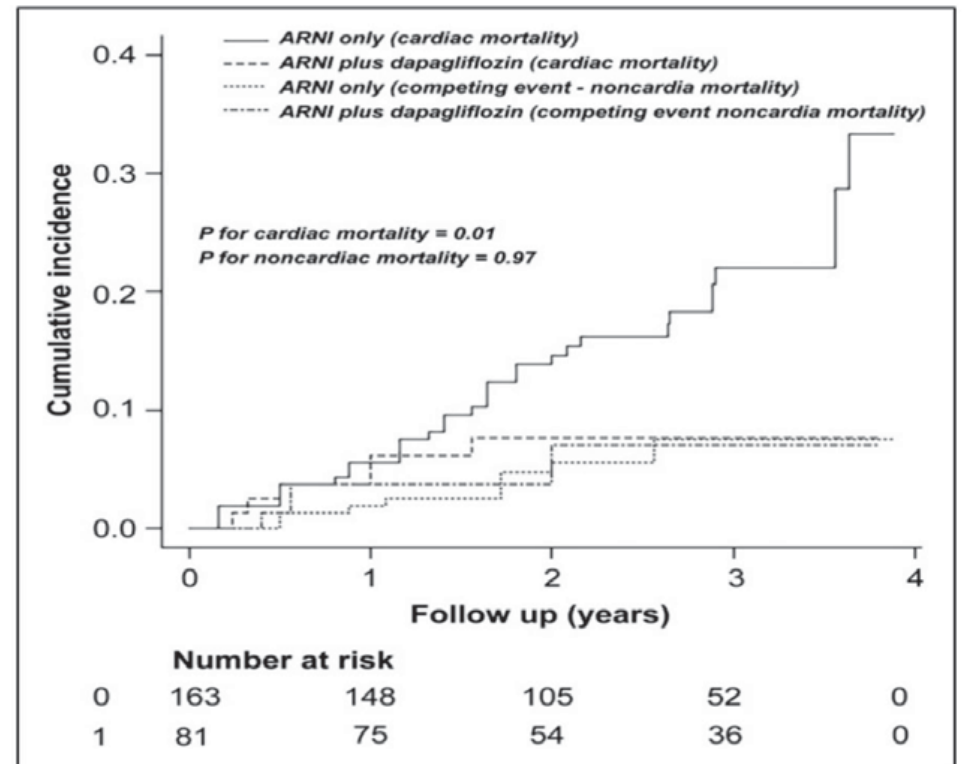




Trial	Background therapy	CV death/ HF hospital.	HF hospital.	CV death
PARADIGM-HF (n=8399) enalapril v. sac/val (control v. neprilysin inhib.)	ACE/ARB 100% BB 93% MRA 56%	26.7	15.9	15.0
DAPA-HF (n=4744) placebo v. dapagliflozin	ACE/ARB* 94% BB 96% MRA 71%	38.7	29.2	14.0

- No diferències sota tractament amb ARNI
- Major reducció d'events per 1000 pc/any

NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303



- Combinació DAPA+ARNI redueix la mortalitat cardiovascular 19,5%
- ARNI sol: 7,4%

Karabulut U. Effect of Sacubitril/Valsartan Combined with Dapagliflozin on Long-Term Cardiac Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

Quines consideracions hem de tenir?

Beneficis

Reducció de glicèmia
Reducció de pes
Reducció (lleu) de TA
Benefici cardíac en IC
Benefici renal
Millora qualitat de vida i supervivència

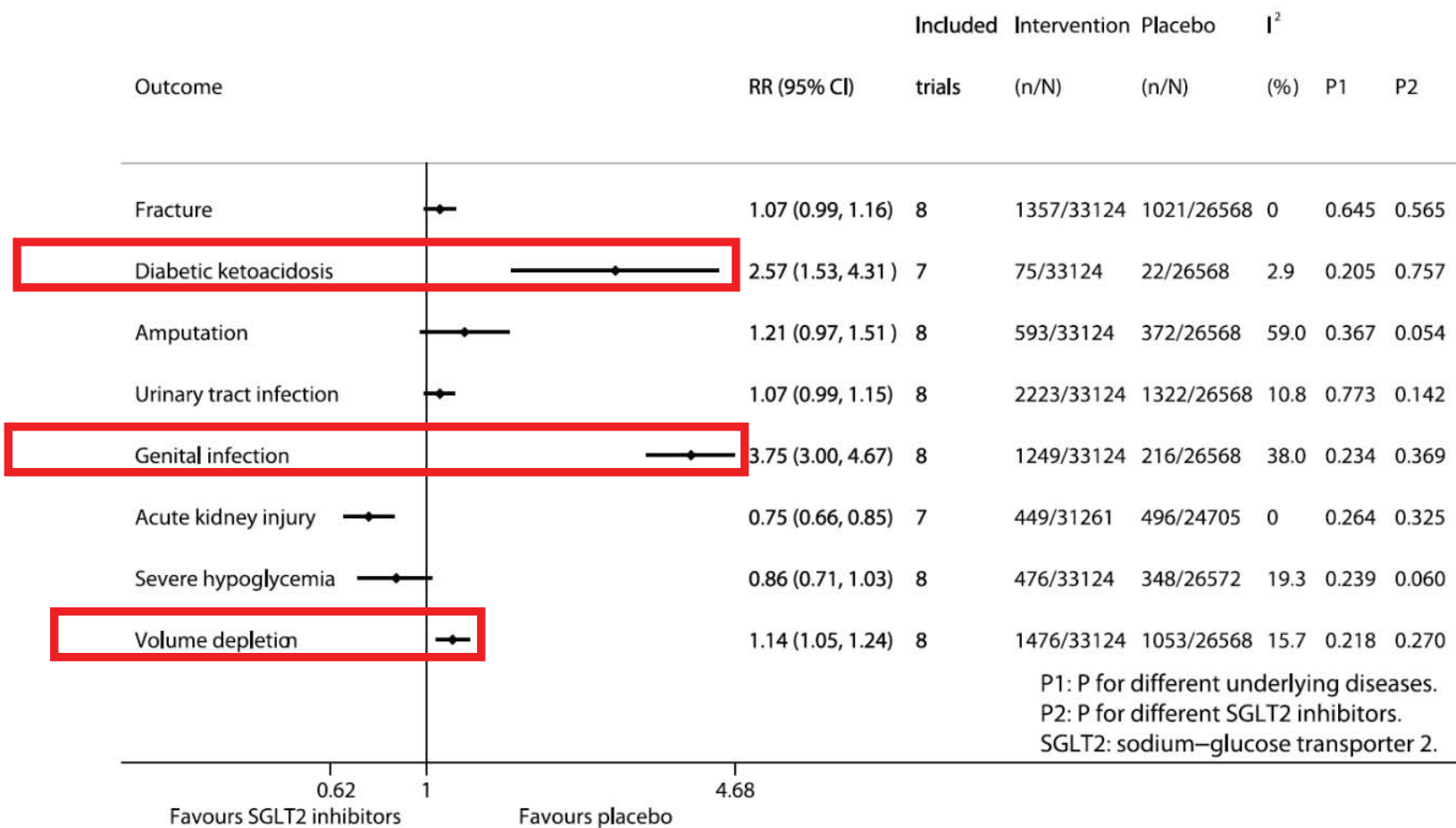
Consideracions

Cetoacidosis
Infeccions genitals
Amputacions
Infeccions urinàries
Hipoglicèmia
Deshidratació
Fractures

Contraindicacions

Al·lèrgia
Gestació / Lactància
FG <20 mL/min
TA <95 mmHg

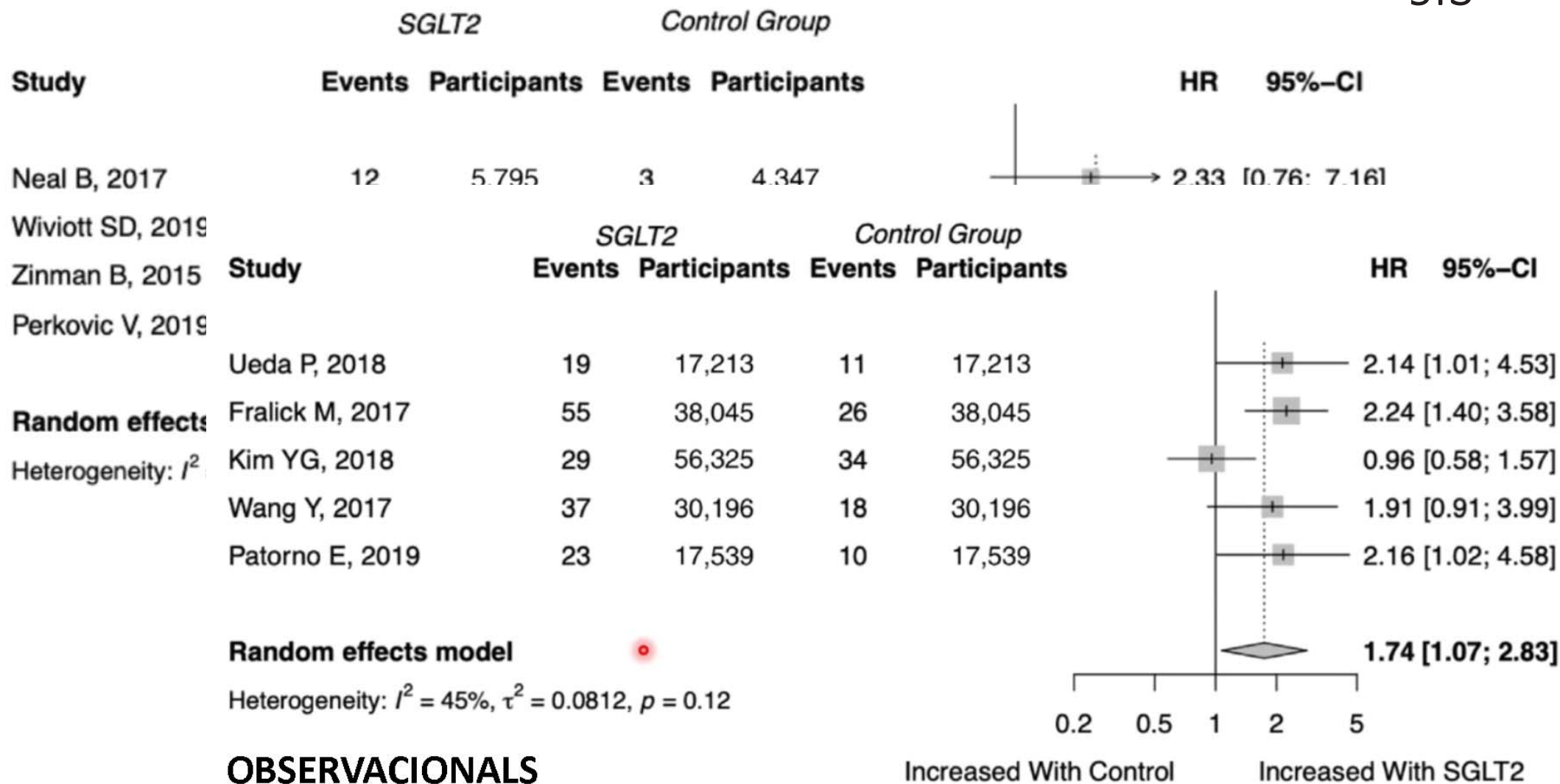
Meta-anàlisis complicacions



Hipoglicèmia

- No és un efecte habitual = El risc d'hipoglicèmia és baix
 - En els estudis pivotals, amb poblacions mixtes (DM/no DM) no hi havia diferències vs placebo.
 - Revisar fàrmacs hipoglucemiants!
- Compte amb pacients amb risc d'hipoglucèmia (sulfonilurees, insulina)
 - Reduir dosis d'insulina mínimament (10-20%)
- L'eficàcia com a hipoglucemiant és menor amb FG baixos

Catecholacidosis



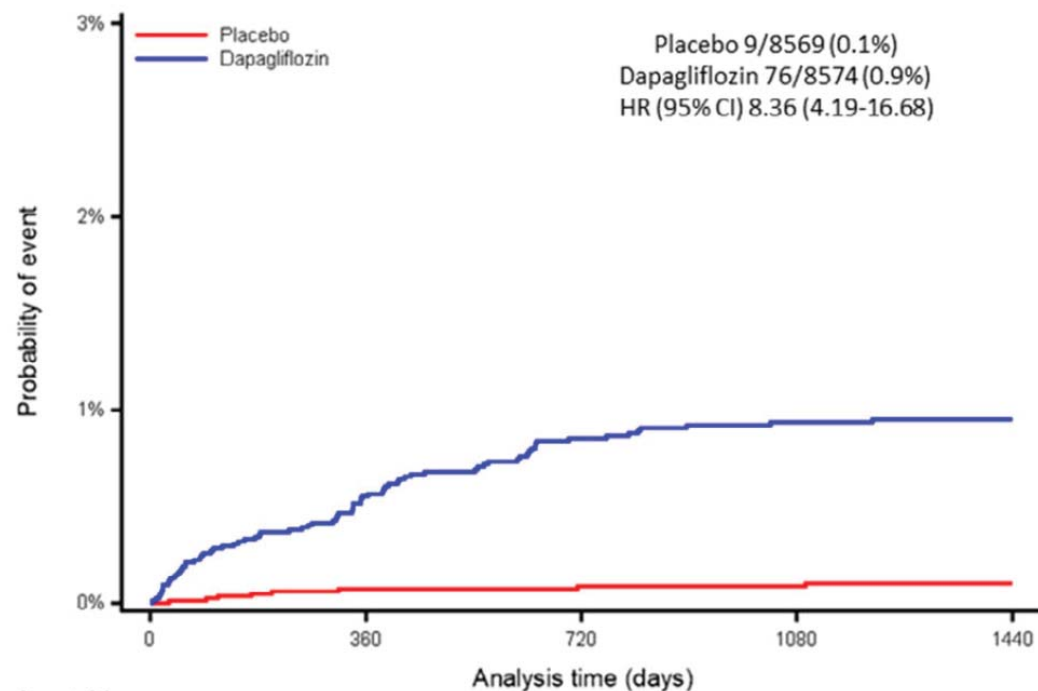
OBSERVACIONALS

Cetoacidosis

- **No iniciar iSGLT2 durant malaltia aguda / infecció**
- Evitar reduccions d'insulina >20%
- Si el pacient emmalalteix es pot suspendre el ISGLT2 i augmentar dosi d'insulina
- **No iniciar iSGLT2 en pacients insulino-pènics:**
 - HBA1C molt elevades i no insulinoteràpia
 - IMC baix, no insulinitzat >> **descartar DM1** >> Endocrí
 - Mal control diabètic o mala adherència malgrat insulina

Infeccions genitals / urinàries

- Risc present, major incidència
- Infeccions genitals lleus, que es poden tractar tòpicament
- No solen ser persistents
- Importància de l'higiene

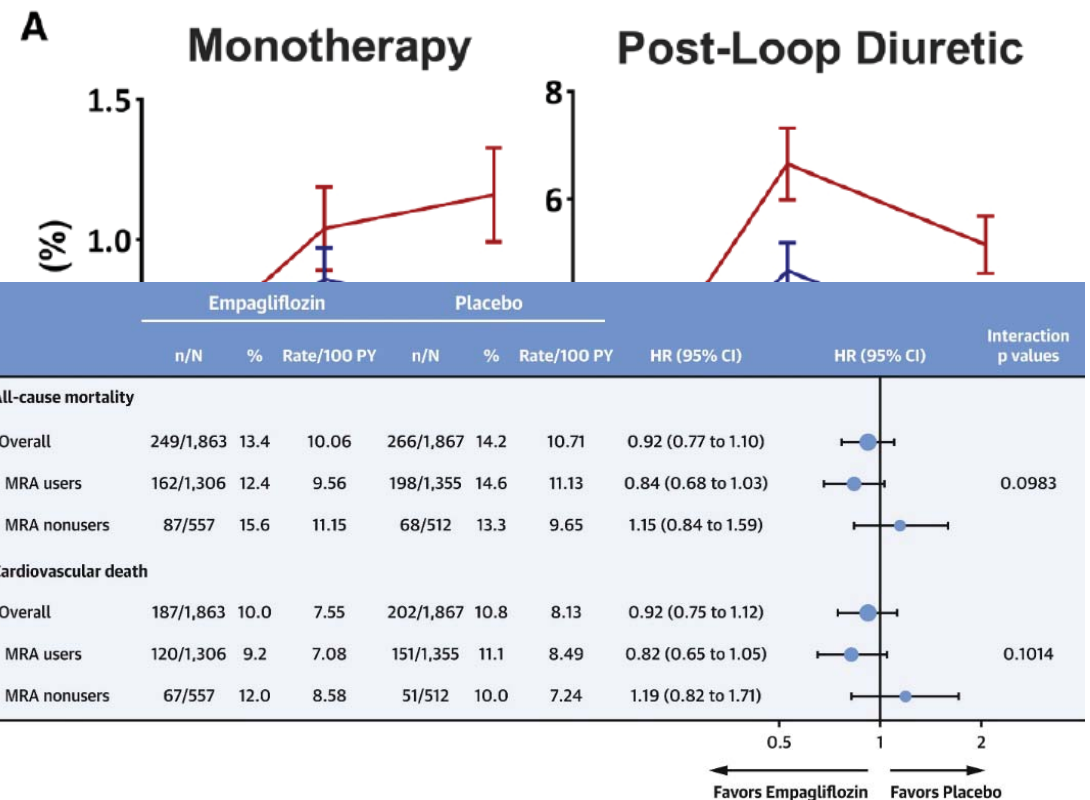


Number at risk:		Analysis time (days)				
	0	360	720	1080	1440	
Placebo	8569	7869	7220	6590	4205	
Dapagliflozin	8574	7922	7376	6888	4470	

Risc d'hipovolèmia

- SGLT2i
 - Natriuresis
 - Diüresis osmòtica
- Precaució
 - Risc de deshidratació
 - Reduir càrrega diürètica
- Sinèrgia i addició amb DIURÈTICS NANSA
 - A llarg plaç permet reduir diürètic mantenint natriuresis
- Benefici en combinació amb ARM
 - Disminueix el risc d'hiperK+

Parameter	Control Group (n = 50)	Study Group (n = 50)	P-value*
Urine output in liters (mean ± SD)	14.43 ± 0.7	18.46 ± 0.5	< 0.001*
Fluid intake in liters (mean ± SD)	7.01 ± 0.3	7.52 ± 0.2	0.139*
Total fluid balance in liters (mean ± SD)	-7.42 ± 0.7	-10.94 ± 0.4	< 0.001*
Fluid loss/diuretics in ml/mg (mean ± SD)	19.49 ± 1.2	34.75 ± 2.2	< 0.001*



I queda res més per explicar?

TAKE HOME MESSAGES

- **Optimització “4 pilars”**
 - Benefici amb **ARNI**
 - Benefici amb **ARM**
- **Iniciar precoçment**
 - Durant l'ingrés
 - Fase ambulatoria
- **Adequar** a característiques del pacient i tractament basal
- **IC Fer<40% en DM/No DM**
 - IC FEmr / FEp...
- **Funció renal**
 - FG >20-25 mL/min
- **Revisar DM**
 - DM1 o insulínopènics no.
 - Estat glicèmic
 - Hipoglicèmians
 - Pauta d'insulinització
- Ser curosos amb el **risc de cetoacidosis**
- **Precaucions:**
 - Fx hipotensors
 - Càrrega diurètica → Reduir dosis!
- **Risc d'infeccions G-U**