



# Inibidores de SGLT-2

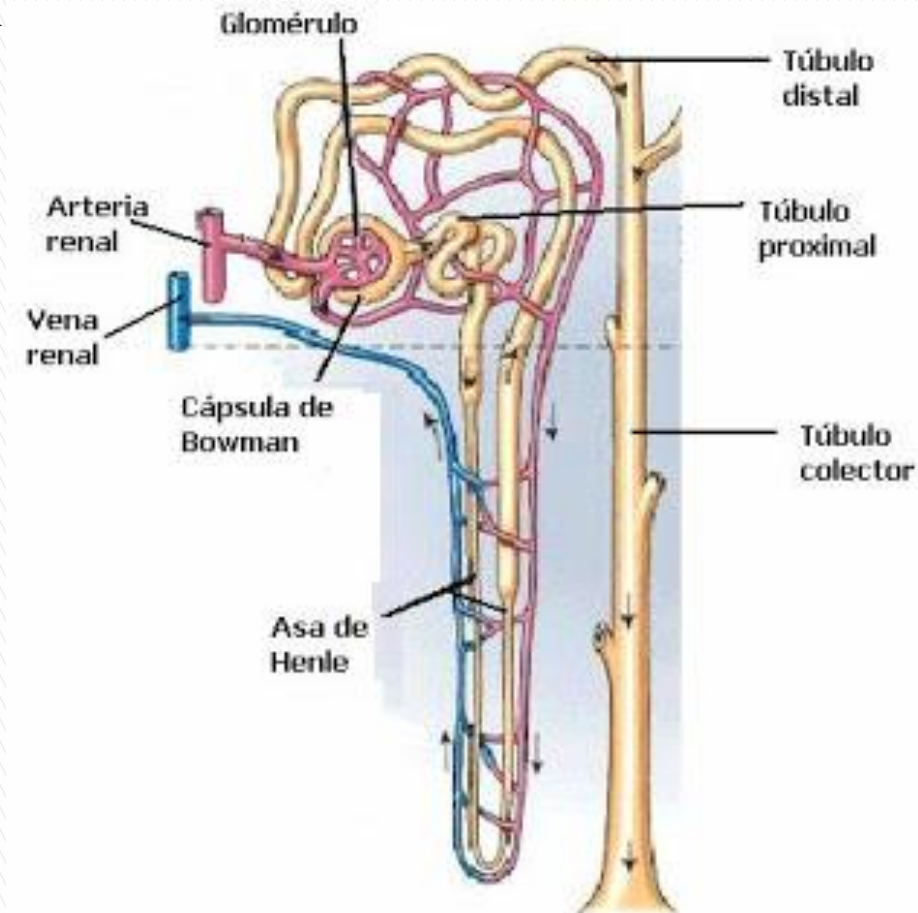
Acadêmica: Tauana Mara Pereira Martos

- SGLT: Proteína cotransportadora sodium-glucose

- SGLT-1: mucosa intestinal  
túbulo reto proximal do néfron

- SGLT-2: túbulo contorcido proximal

- 90%: pelo SGLT-2
- 10%: pelo SGLT-1



## SGLT-1 e SGLT-2:

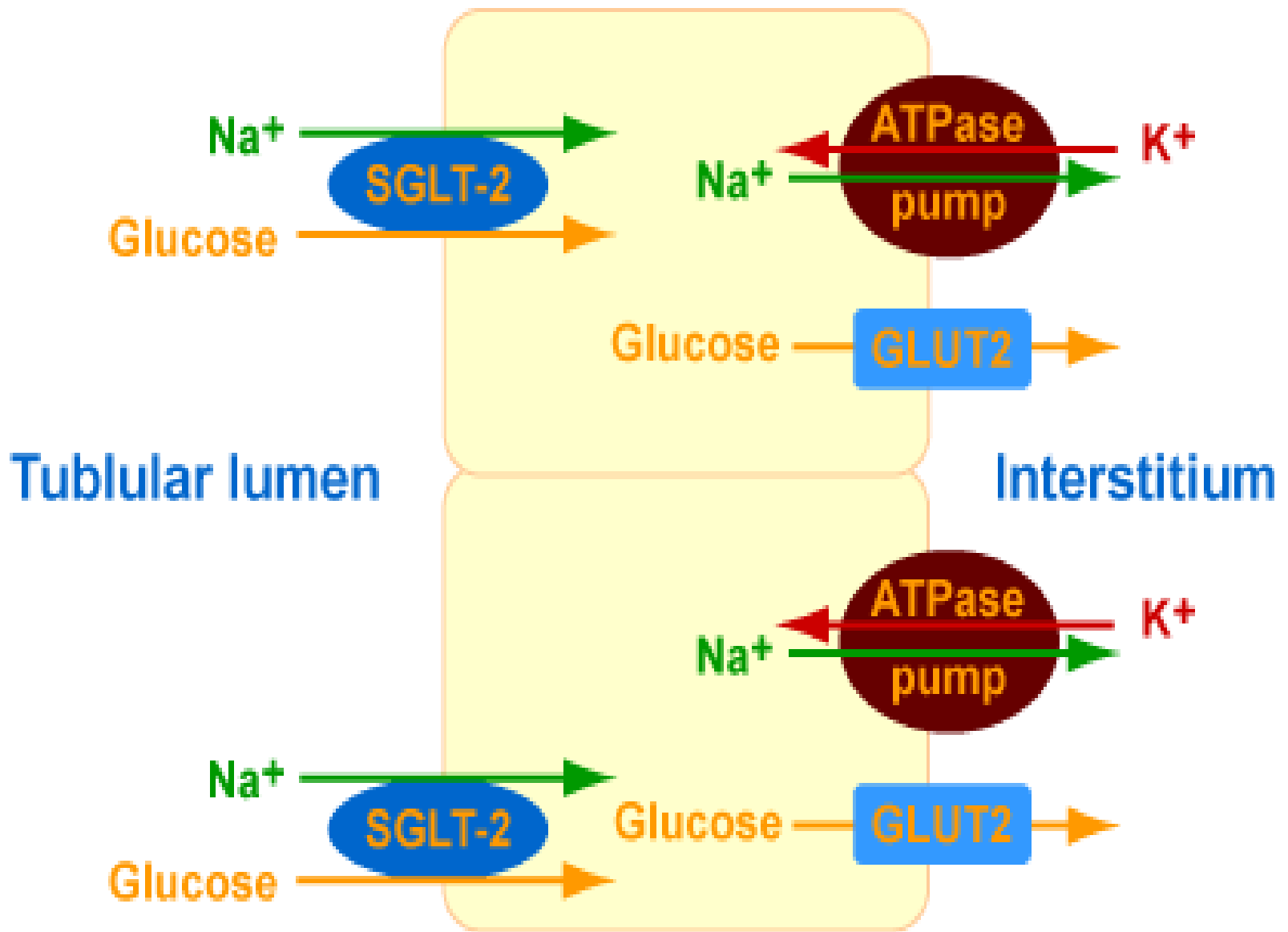
- Proteínas co-transportadoras de sódio e glicose do néfron para o sangue
- Inibe SGLT-2 → elimina Na e glicose na urina

### VANTAGENS:

- Perda de peso e redução da pressão arterial sistólica
- Não causa hipoglicemia, não teve prejuízo da função renal
- Monoterapia, associação com outros hipoglicemiantes e insulina

### DESVANTAGENS (EFEITOS COLATERAIS):

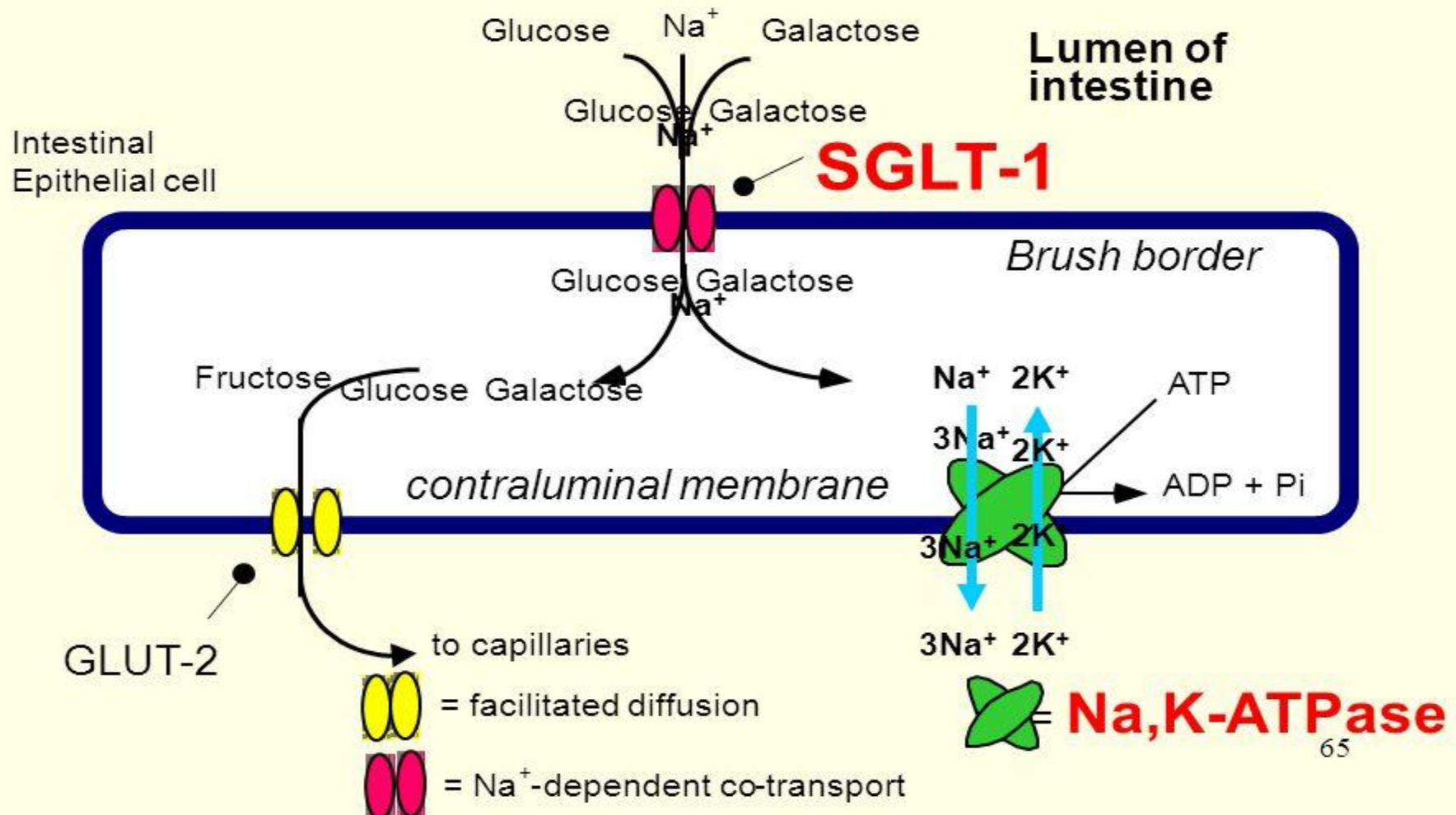
- Poliúria
- Depleção de volume, hipotensão e confusão mental
- Candidíase vaginal devido à glicosúria e ITU (menos frequente)
- Aumento do LDL-c e aumento transitório da creatinina



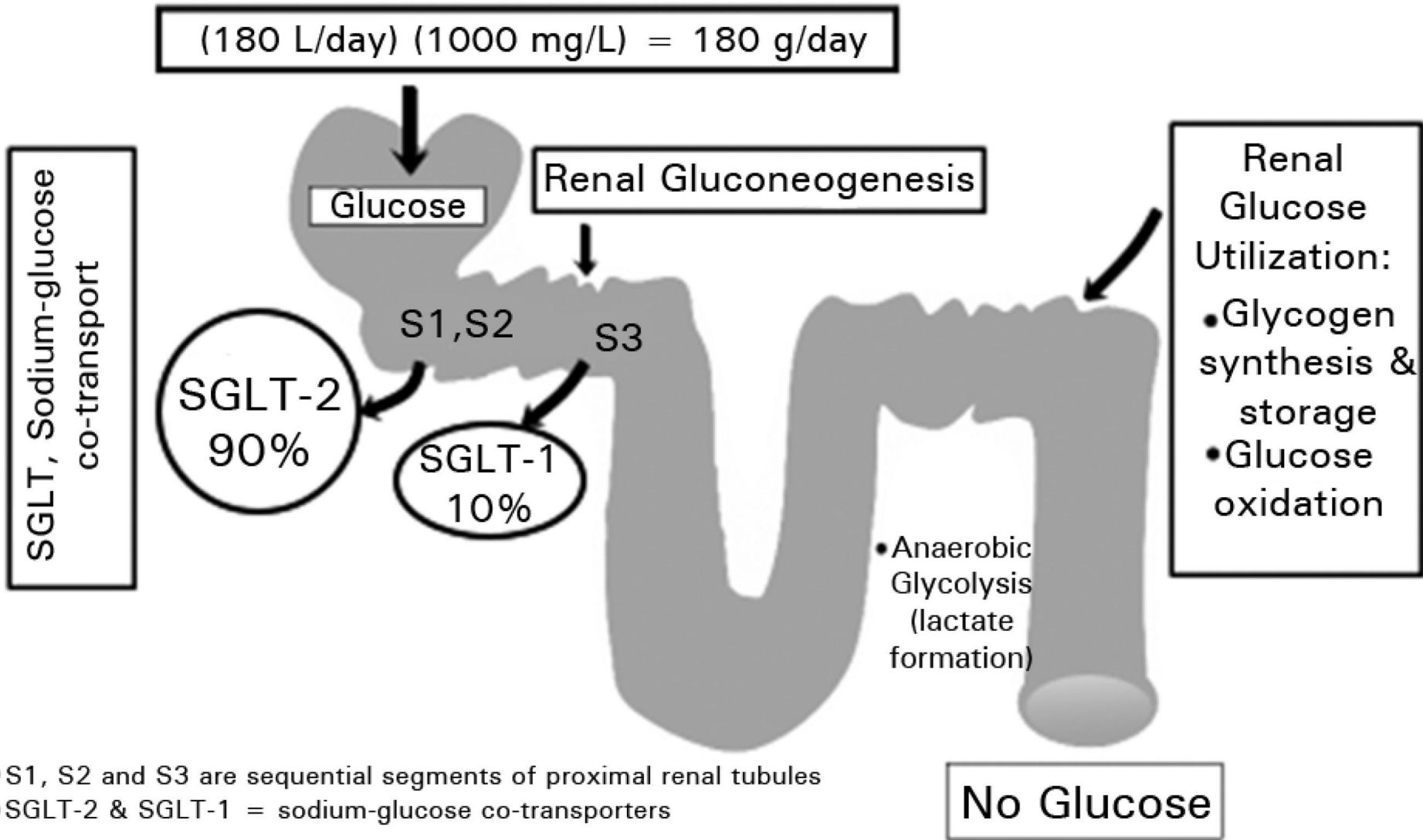
Fonte:

<http://lmt.projectsinknowledge.com/Activity/index.cfm?showfile=b&i=54&jn=2059&sj=2059.05>

# Glucose: cotransportage secondairement actif du glucose par le transporteur SGLT-1



# REABSORÇÃO RENAL DE GLICOSE EM PESSOAS SAUDÁVEIS



# MECANISMO DE AÇÃO

Inibe SGLT-2



Reduz reabsorção tubular da glicose pelo rim



Glicosúria



Diminuição da glicemia de jejum, pós-prandial e

A1c



Independente da ação da insulina, mas dependente da glicemia e da TFG.

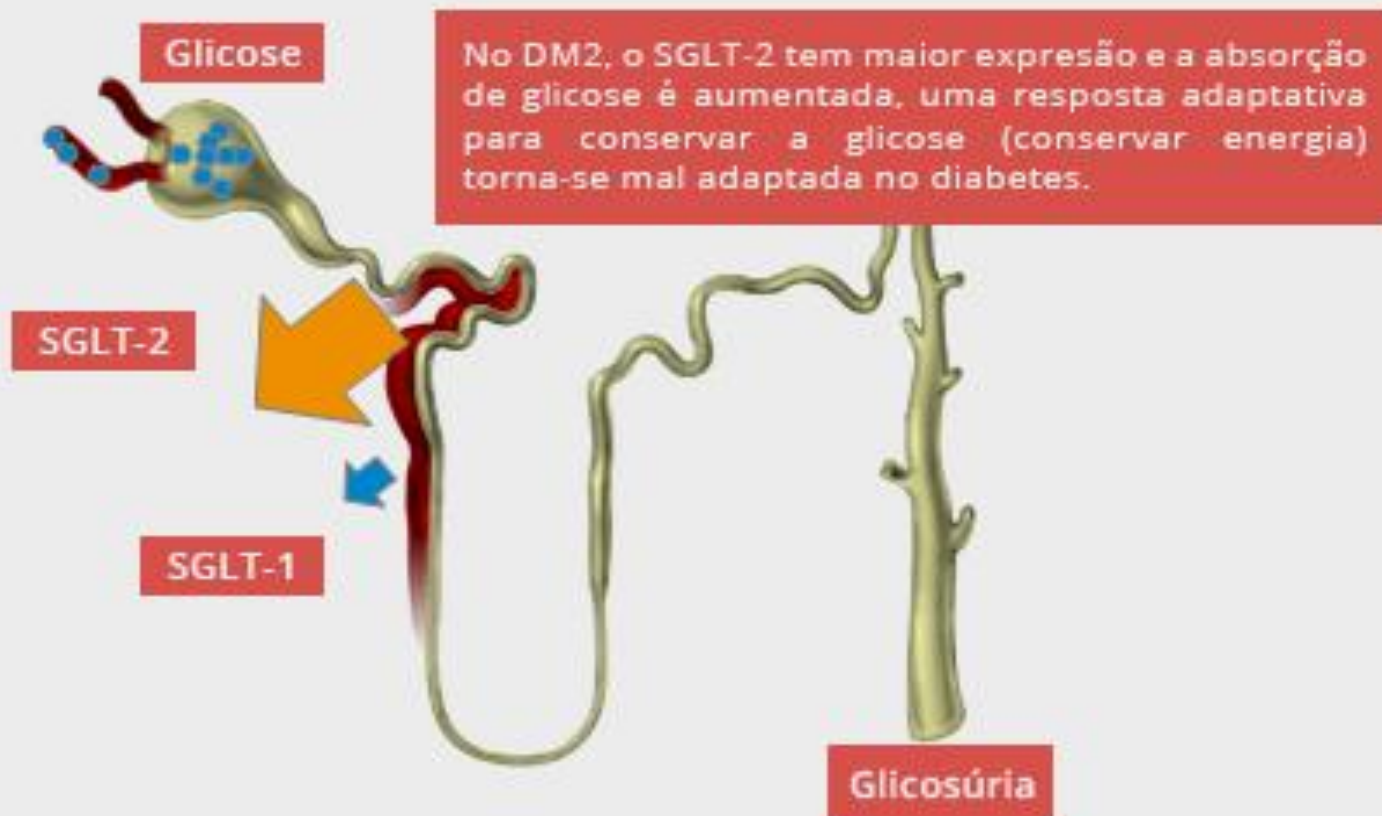
## MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DO SGLT-2



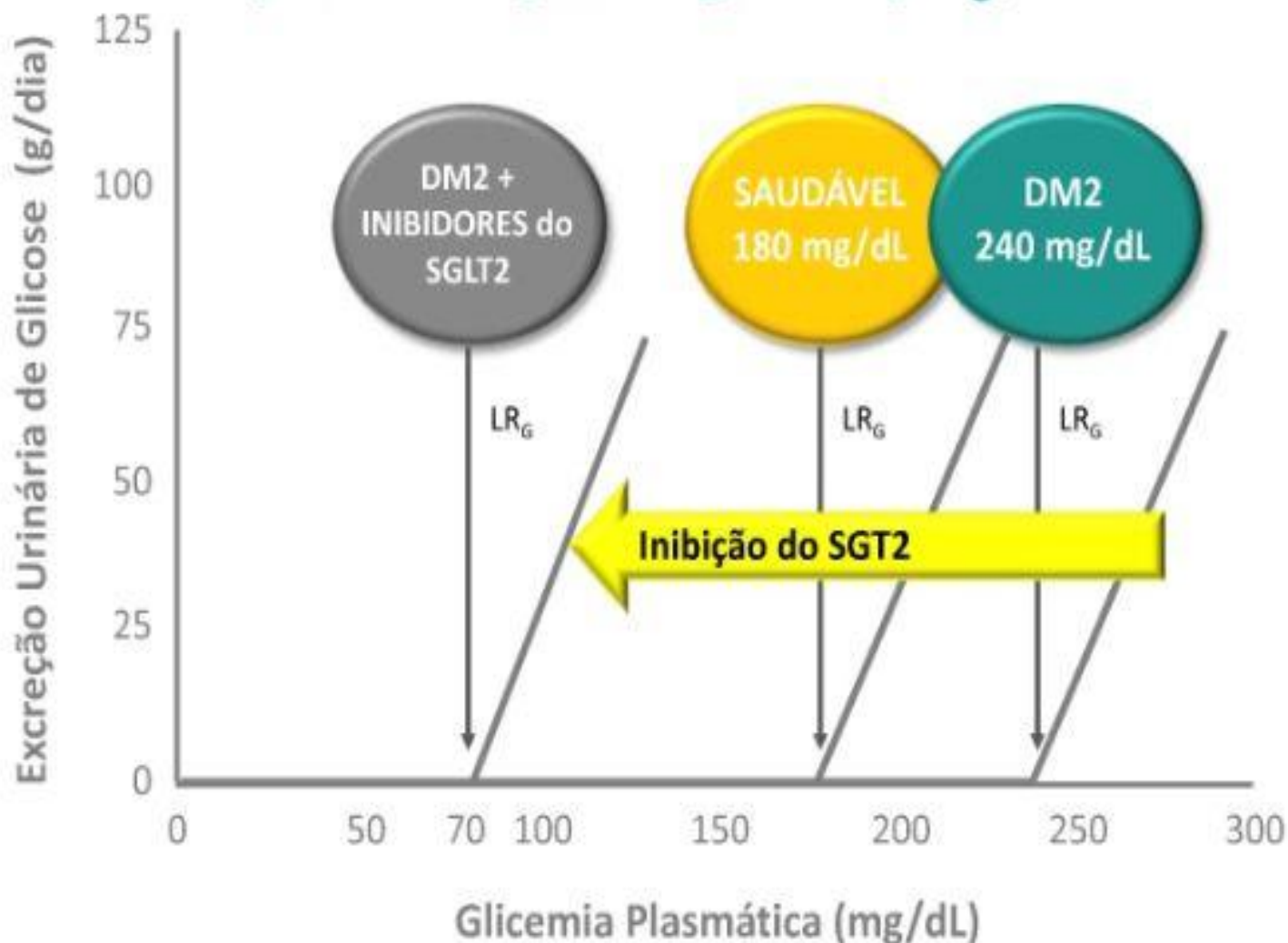


- DM não controlado → maior que 180g/dia glicose
- SGLT-2 faz “up regulation” → tenta compensar o aumento da glicose
- Reabsorve mais glicose e, portanto, não tem glicosúria
- O “up-regulation” é possível até 240mg/dL de glicose
- Acima de 240mg/dL a capacidade do receptor é excedida e resulta na excreção urinária de glicose

# REABSORÇÃO RENAL DE GLICOSE AUMENTADA EM PACIENTES COM DM2



## Inibidores do SGLT2: redução do limite inferior do limiar renal para excreção da glicose ( $LR_G$ )



**TABELA 3 – INIBIDORES DA SGLT-2 JÁ APROVADOS E COMERCIALIZADOS NO BRASIL**


<b>Princípio Ativo</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Posologia</b>
dapaglifozina	Forxiga® (AstraZeneca)	Comprimidos com 5 e 10 mg de dapaglifozina	1 comprimido Uma vez ao dia
empaglifozina	empaglifozina Jardiance® (lilly-Boehringer)	Comprimidos com 10 mg e 25 mg de empaglifozina	1 comprimido de 10 mg, uma vez ao dia. Dose diária pode ser aumentada até 25
canaglifozina	Invokana®	Comprimidos de 100 mg e 300 mg	100 mg ou 300 mg uma vez ao dia

## **ASSOCIAÇÕES**

Dapaglifozina + Metformina	Xigduo XR®	5 mg/1000 mg - 10 mg/500mg - 10 mg/ 1000 mg (individualizada)	1 comprimido após o jantar
-------------------------------	------------	--	-------------------------------


  
**forxiga**<sup>®</sup>

Dapagliflozina  
Tabletas

 Bristol-Myers Squibb

**10  
mg**

Caja con 14 tabletas

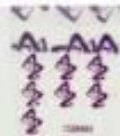
AstraZeneca 

**Invokana** 100 mg

Canagliflozina

30 comprimidos

Venda sob  
prescrição  
médica




14 tabletas

  
**xigduo XR**

Dapagliflozina/Metformina  
Tableta

**10 mg/1000mg**

Clorhidrato de metformina  
liberación prolongada

AstraZeneca 


**Jardiance**<sup>®</sup>

**10 mg**

comprimidos recubiertos  
con película

Empagliflozina  
Via oral

30 x 1 comprimidos  
recubiertos con película

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Jardiance**<sup>®</sup>

**25 mg**

comprimidos recubiertos  
con película

Empagliflozina  
Via oral

30 x 1 comprimidos  
recubiertos con película

 **Boehringer  
Ingelheim**

# RESUMINDO...

**DAPAGLIFOZINA:** ↓ HbA1c, Peso e Pressão Arterial

Não causa hipoglicemia

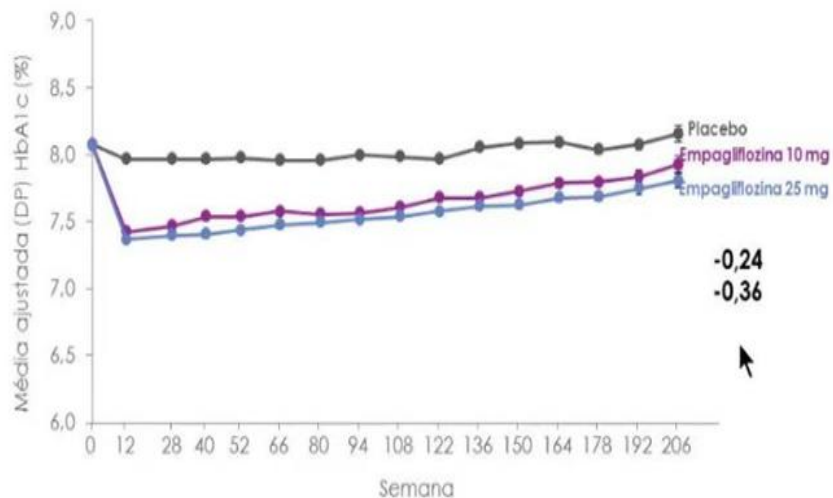
Causa ITU e infecções genitais

**EMPAGLIFOZINA:** ↓ HbA1c, Pressão Arterial e Ácido úrico

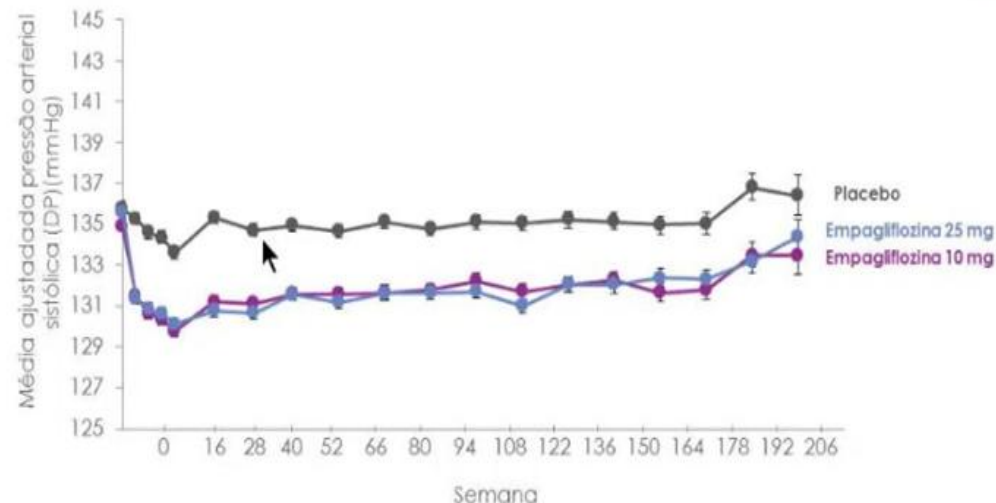
Não alterou frequência cardíaca

**EMPAREG-RENAL:** Menor piora da nefropatia  
Menor aumento da creatinina  
Menor realização de hemodiálise

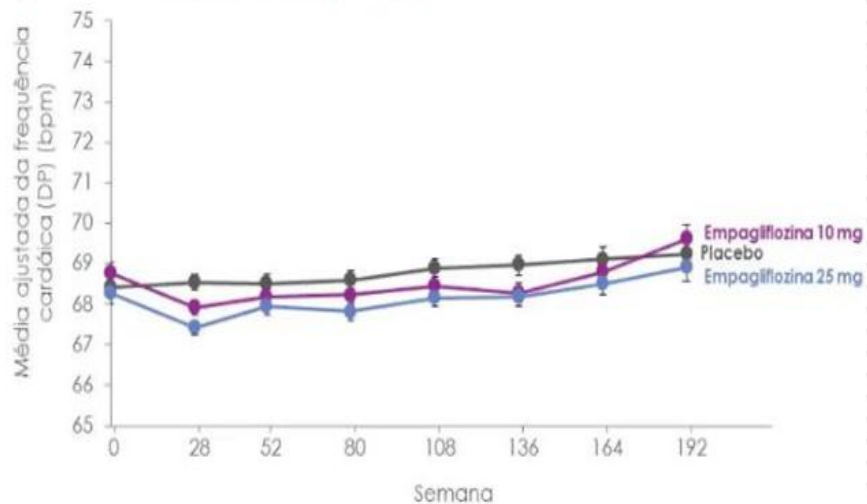
## HbA1c



## Pressão Arterial Sistólica



## Frequência cardíaca (ECG)



## EMPA-REG OUTCOME®: BENEFÍCIOS CV INDEPENDENTES DO CONTROLE GLICÊMICO

Empagliflozina associada a terapia gold standard\* mostrou melhora da sobrevida total em adultos com DM2 e alto risco CV

14%



↓ 3P-MACE

38%



↓ morte CV

32%



↓ morte por todas as causas

35%



↓ Hospitalização por insuficiência cardíaca

\*~80% iECA/BRA, ~40% diuréticos, ~77% estatinas, ~89% com anticoagulantes/antiplaquetários, ~73% metformina, ~42% sulfonilureias, ~48% insulina

# ESTUDO EMPA-REG

# RISCO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA COM iSGLT-2

- Ocorre com mais frequência em DM1, mas pode ocorrer em DM2
- Manifestações: náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga incomum ou sonolência
- Os iSGLT-2 não é indicação oficial para DM1
- Descontinuar o tratamento caso haja suspeita
- Se confirmar, providenciar medidas para monitorar a glicemia





ORIGINAL ARTICLE

# Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch.,  
for the CANVAS Program Collaborative Group\*

Canaglifozina: menor risco cardiovascular

Placebo: maior risco de amputação (metatarso)

## Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis

F. Zaccardi<sup>1,2</sup>, D. R. Webb<sup>1,2</sup>, Z. Z. Htike<sup>1,2</sup>, D. Youssef<sup>1,2</sup>, K. Khunti<sup>1,2</sup> & M. J. Davies<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK

<sup>2</sup>Diabetes Research Center, Leicester Diabetes Centre, UHL NHS Trust, Leicester, UK

- Apesar de aumentar o risco de infecção genital, os iSGLT2 são eficazes na melhora dos marcadores cardiometabólicos no DM2 (HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal, PA e HDL).
- Canaglifozina 300mg → melhor desempenho

JAMA Cardiology | Special Communication

# Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure Proposal of a Novel Mechanism of Action

Milton Packer, MD; Stefan D. Anker, MD; Javed Butler, MD, MPH; Gerasimos Filippatos, MD; Faiez Zannad, MD

- Os benefícios dos iSGLT2 na insuficiência cardíaca podem ser mediados pela inibição da troca de hidrogênio-sódio ao invés do efeito de reabsorção de glicose
- Atentar para interações com diuréticos
- Aguarda-se resultados de ensaios em larga escala em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida

# LOWER RATES OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE AND ALL-CAUSE DEATH IN NEW USERS OF SGLT-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS – REAL WORLD DATA FROM SIX COUNTRIES AND MORE THAN 300,000 PATIENTS: THE CVD-REAL STUDY

Mikhail Kosiborod, MD on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Team

Estudo em 6 países em pacientes com DM2, os i SGLT-2 foi associado com reduções significativas em:

-Hospitalização por insuficiência cardíaca

-Morte por todas as causas

## CONCLUSÃO

Como as principais vantagens dessa classe (iSGLT-2) são redução de peso e pressão arterial, ela estaria mais indicada para pacientes DM2, com síndrome metabólica, visto que a maioria deles tem excesso de peso e hipertensão. A redução do peso aumenta a sensibilidade à insulina.

**Redução do risco cardiovascular é um “efeito de classe”**

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018
- Aspectos gerais do uso terapêutico dos incretinomiméticos, dos inibidores da DPP-IV e dos inibidores da enzima SGLT2. Disponível em:  
<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/54-%20capitulo-02>
- F. Zaccardi, D. R. Webb, Z. Z. Htike, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016.
- Mikhail Kosiborod. Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs – real world data from six countries and more than 300,000 patients: the cvd-real study. ACC.17. 66<sup>a</sup> Annual Scientific Session & Expo. Washington, DC. March 17-19, 2017.
- Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B et al. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. June 12, 2017.
- Milton Packer, MD; Stefan D. Anker, MD; Javed Butler, MD et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiology*. Columbia University. August 2, 2017.

**OBRIGADA!**



**LIGA DE  
DIABETES**

**Uniube**