



*Hội thảo Khoa học nhân 40 năm Hội Y học TPHCM  
Chẩn đoán và điều trị các bệnh thường gặp: Cập nhật 2019  
Ngày 29/9/2019 tại trung tâm Hội nghị 272 Võ Thị Sáu*

# **Vai trò của nhóm ức chế SGLT2 trong điều trị đái tháo đường: Lợi thế và Hạn chế**

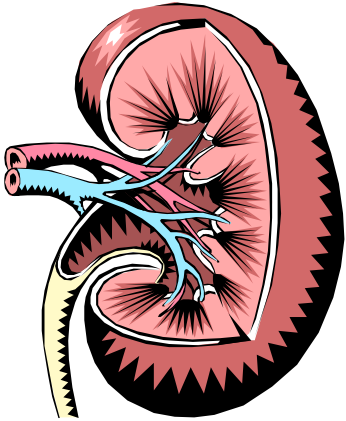
Võ Tuấn Khoa

# Nội dung

- Sinh lý tái hấp thu glucose tại thận
- Tác dụng lâm sàng của nhóm ức chế SGLT2
- Đánh giá tác động trên tim mạch của nhóm ức chế SGLT2
- Một số tác dụng phụ cần lưu ý

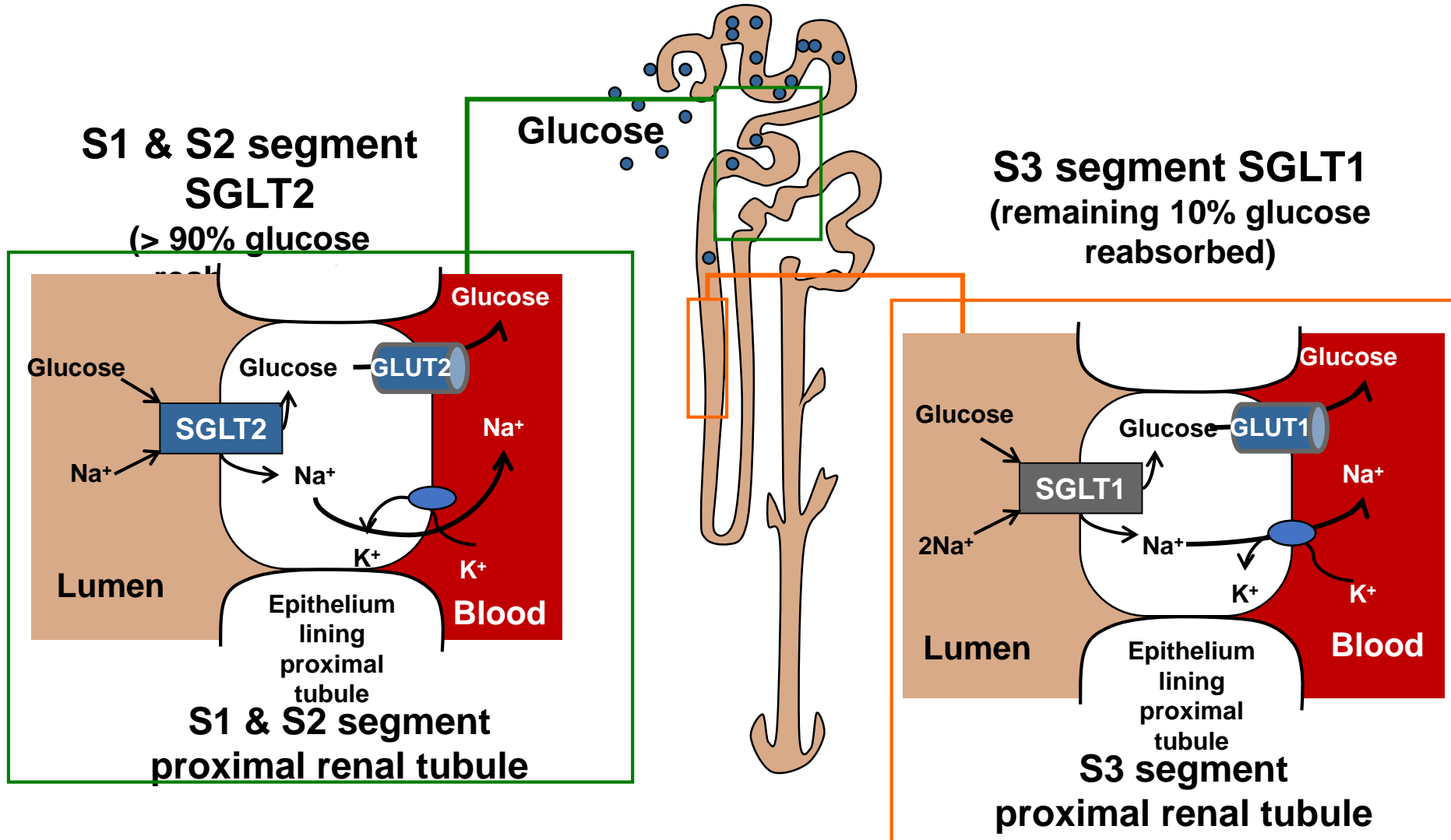
# Thận và điều hòa glucose

## Chức năng thận



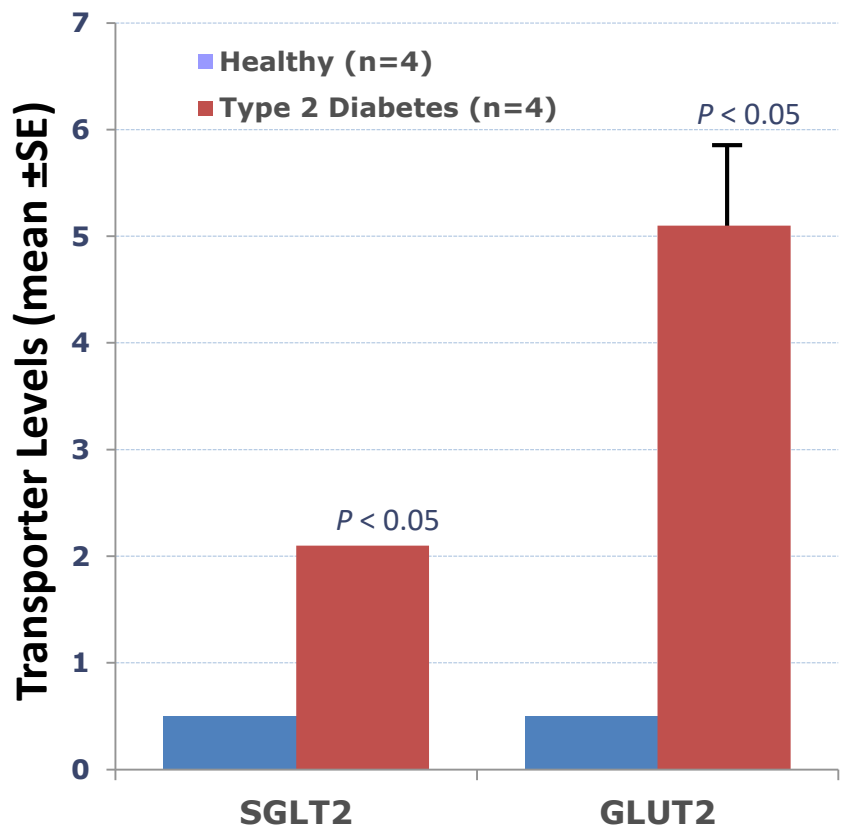
- Tân tạo glucose
- Sử dụng glucose
- Lọc glucose
- **Tái hấp thu glucose**

# Vị trí chất đồng vận chuyển glucose phụ thuộc natri (SGLT)

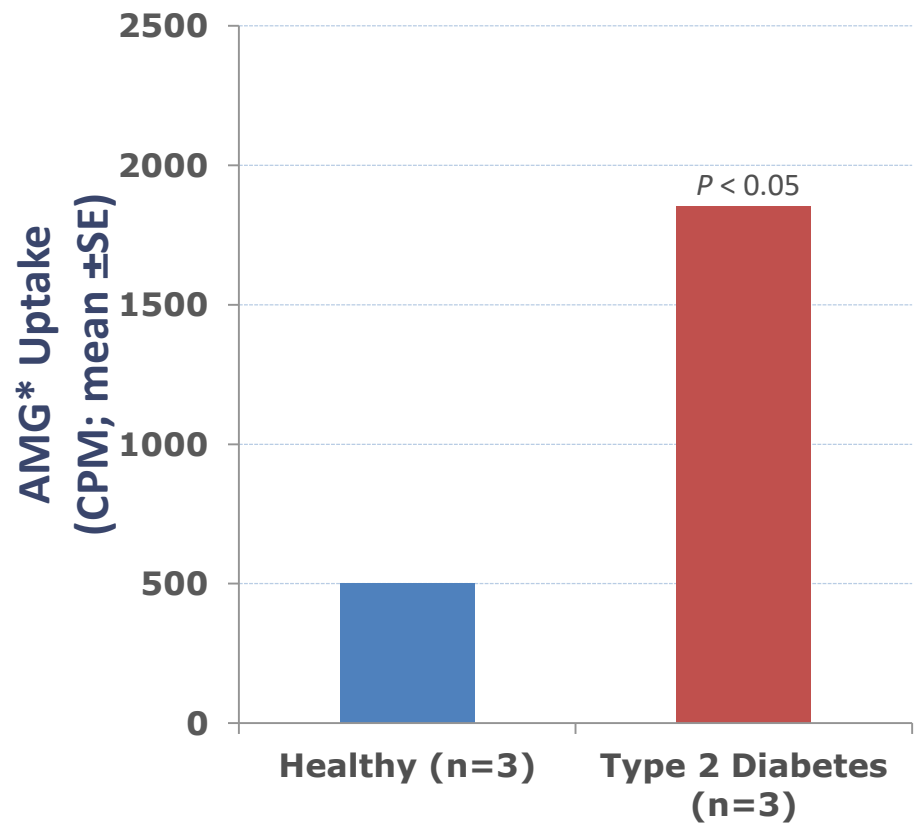


# Upregulation of SGLT2 Transporter and Enhanced Cellular Glucose Uptake in T2DM

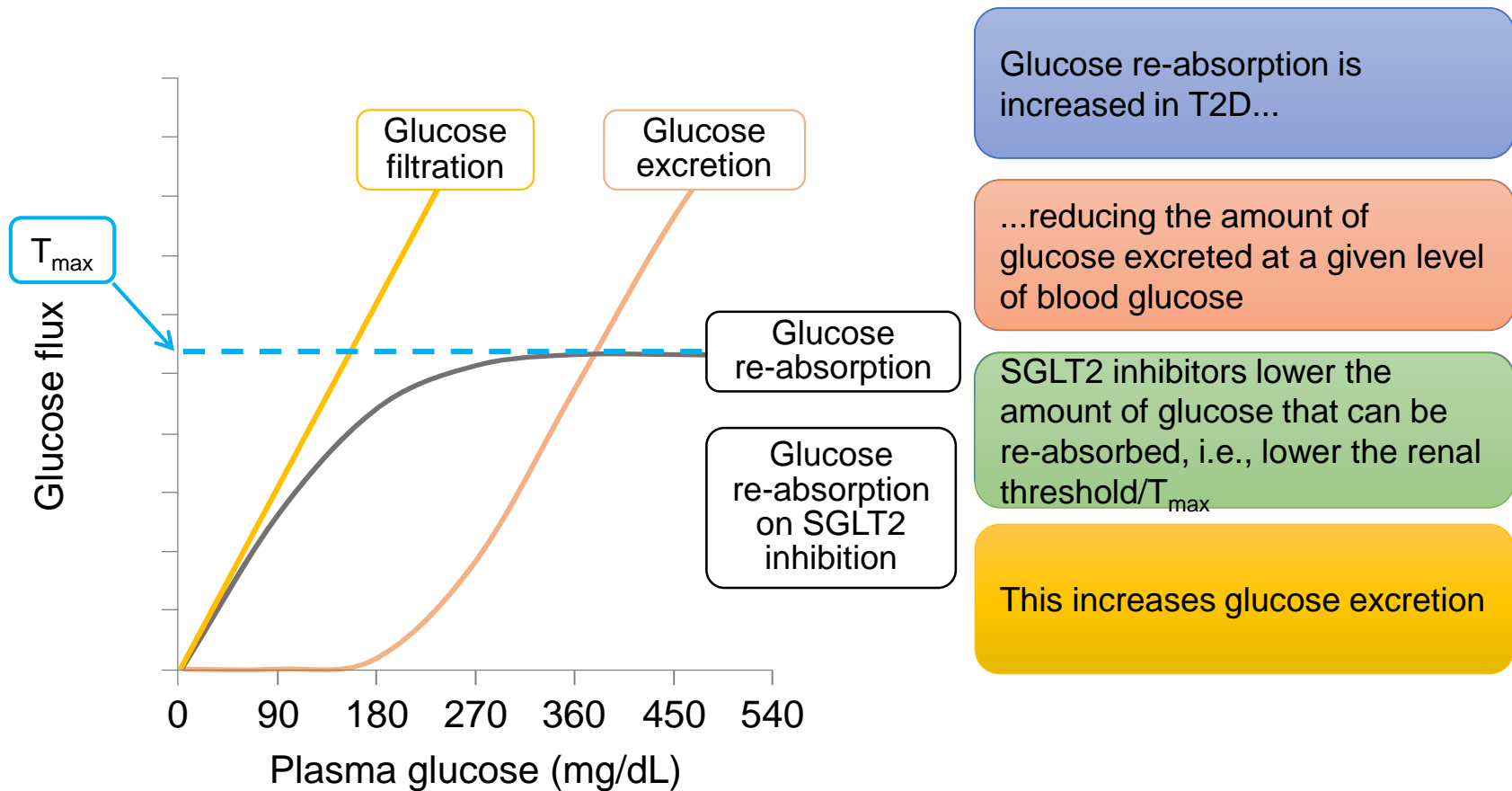
## Protein Expression



## Glucose Uptake by Tubular Cells



# Tái hấp thu và bài tiết glucose tại thận



Glucose re-absorption is increased in T2D...

...reducing the amount of glucose excreted at a given level of blood glucose

SGLT2 inhibitors lower the amount of glucose that can be re-absorbed, i.e., lower the renal threshold/ $T_{max}$

This increases glucose excretion

- SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; T2D, Type 2 Diabetes;  $T_{max}$ , transport maximum.
- Nair S, Wilding JPH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:34–42.

# Sodium-Glucose Cotransporters

	SGLT1	SGLT2
Site	Intestine, kidney	Kidney
Sugar specificity	Glucose or galactose	Glucose
Glucose affinity	High $K_m=0.4$ mM	Low $K_m=2$ mM
Glucose transport capacity	Low	High
Role	Dietary absorption of glucose and galactose Renal glucose reabsorption	Renal glucose reabsorption

# Lịch sử : Từ Phlorizin đến Gliflozins

- 1835: phân lập chất phlorizin từ vỏ cây táo.
- 1886: glucose niệu xuất hiện với liều cao phlorizin.
- 1970 – 1990: xem lại vị trí và đặc tính của thụ thể SGLT2 đối với phlorizin
- 1999: bào chế dẫn xuất đầu tiên phlorizin (T-1095) hứa hẹn là thuốc mới điều trị ĐTĐ.
- 2012 (Dapagliflozin); 2013 (Canagliflozin); 2014 (Empagliflozin) lần lượt được chấp thuận



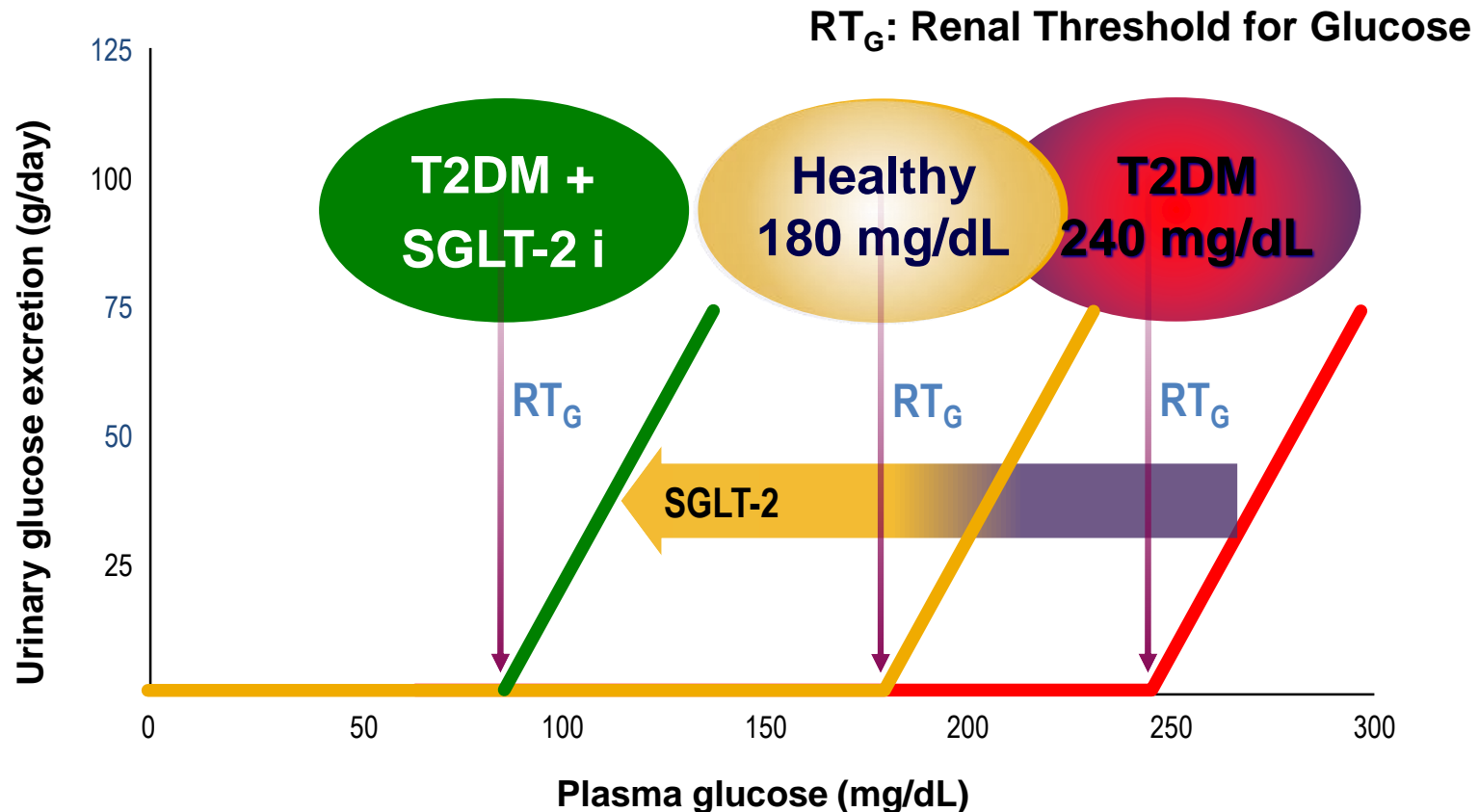
Thị trường Việt Nam hiện nay: chỉ có Dapagliflozin và Empagliflozin



# SGLT2-i giảm ngưỡng thận đối với thải glucose

Ức chế SGLT2 làm giảm ngưỡng thải glucose ở thận, dẫn đến:

- Tăng thải glucose qua nước tiểu ~ 70g/ngày
- Giảm glucose tái hấp thu vào máu.
- Giảm ĐH



Adapted with permission from Abdul-Ghani, DeFronzo RA.

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Endocr Pract.* 2008;14:782-790. ,Nair S, Wilding JP. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:34-42

# Đặc tính dược lý của nhóm ức chế SGLT2

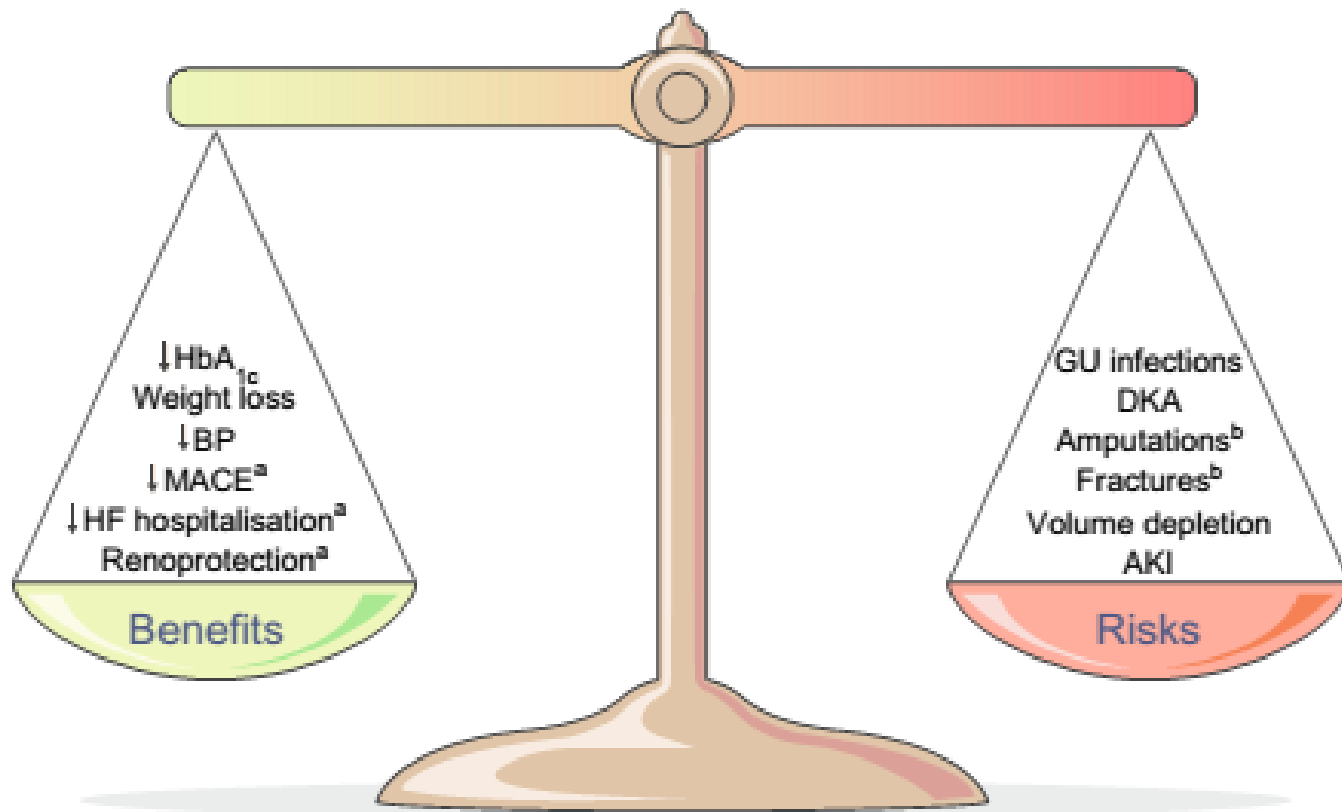
	Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Therapeutic dose (mg/day)	10–25	5–10	100–300
Starting dose	10	10	100
Administration	QD With or without food	QD With or without food	QD Before first meal
Peak plasma concentration (hours post-dose)	1.5	Within 2	1–2
Absorption (mean oral bioavailability)	≥ 60%	~ 78%	~ 65%
Metabolism	← Primarily glucuronidation - no active metabolite →		
Elimination (half-life, hours)	Hepatic:renal 43:57 [12.4]	Hepatic:renal 22:78 [12.9]	Hepatic:renal 67:33 [13.1]*
Selectivity over SGLT1	1:5000	> 1:1400	> 1:160 <sup>1</sup>
Glucose excretion with higher dose (g/day)	78	~ 70	119

\*For the 300 mg dose.

Data from <http://www.ema.europa.eu/> (Jardiance SPC, Forxiga SPC, Invokana PI, Invokana SPC, all accessed June 2015); 1. Sha et al. Diab Obes Metab 2015;17:188–97.

# Tóm lược (1): SGLT2 và kiểm soát ĐH

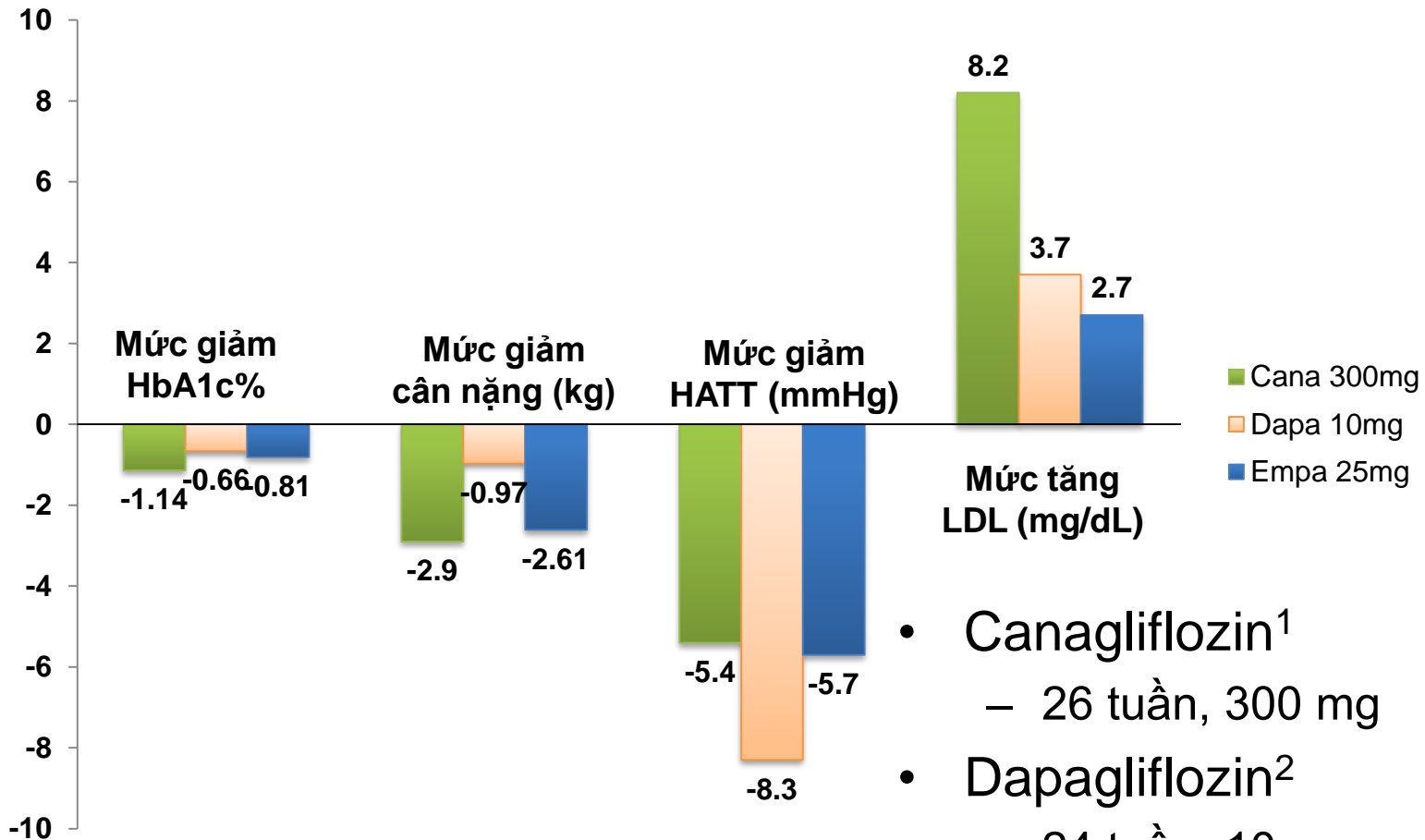
- Ở người khỏe mạnh, không ĐTĐ
  - SGLT2 có nhiệm vụ tái hấp thu gần như toàn bộ glucose trong dịch lọc tại ống gần
- Ở ĐTĐ típ 2
  - Tăng biểu lộ và chức năng của SGLT2 tại ống thận
  - Tăng tái hấp thu glucose dẫn đến tăng ĐH



# Tác dụng lâm sàng của nhóm ức chế SGLT2

1. Đường huyết
2. Cân nặng
3. Huyết áp
4. LDL cholesterol
5. Nhiễm trùng

# Nhóm ức chế SGLT2 đơn trị



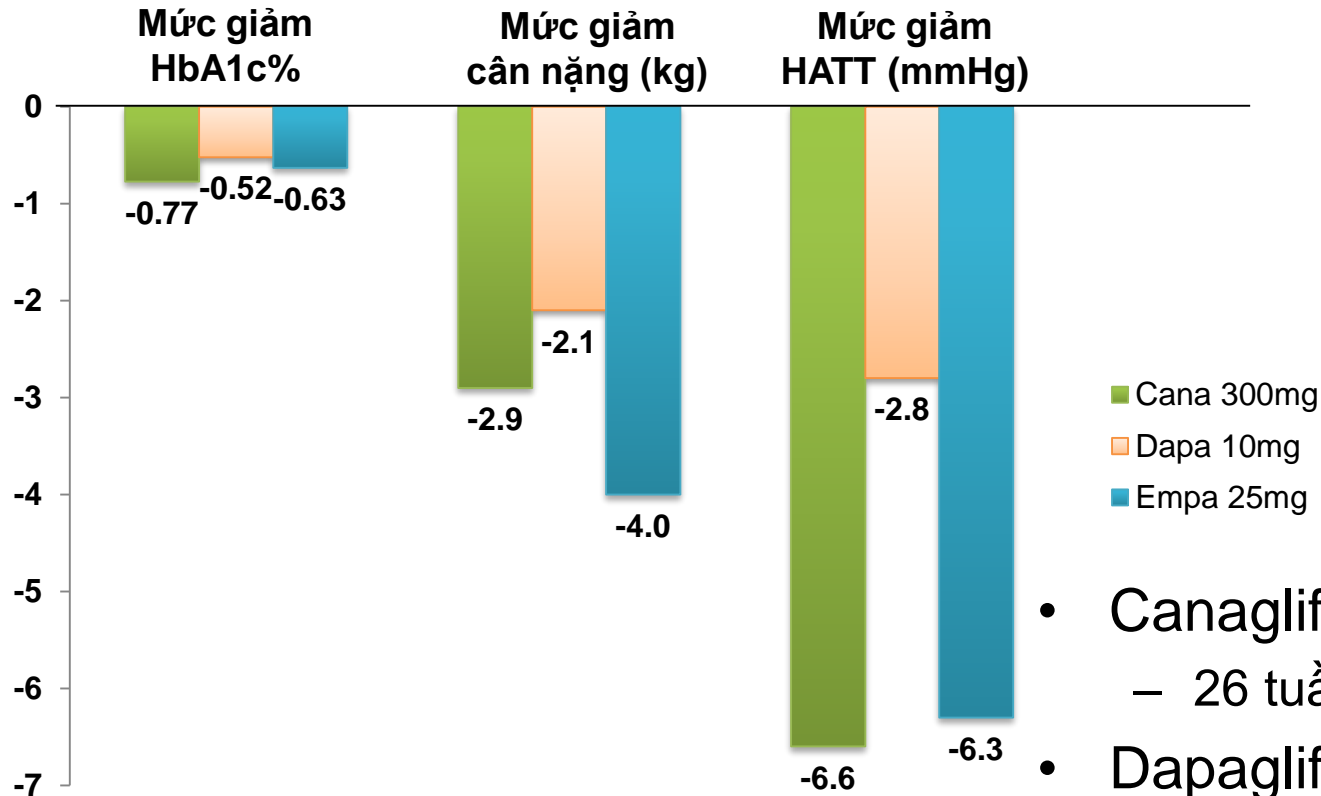
- Canagliflozin<sup>1</sup>
  - 26 tuần, 300 mg
- Dapagliflozin<sup>2</sup>
  - 24 tuần, 10 mg
- Empagliflozin<sup>3</sup>
  - 90 tuần, nhãn mở, 25 mg

1. Stenlöf K. Diabetes Obes Metab. 2013;15:372-382.

2. FDA Background Document Dapagliflozin. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Accessed Jan 2014.

3. Ferrannini E. Diabetes Care. 2013;36(12):4015-4021.

# Nhóm ức chế SGLT2 thêm vào metformin



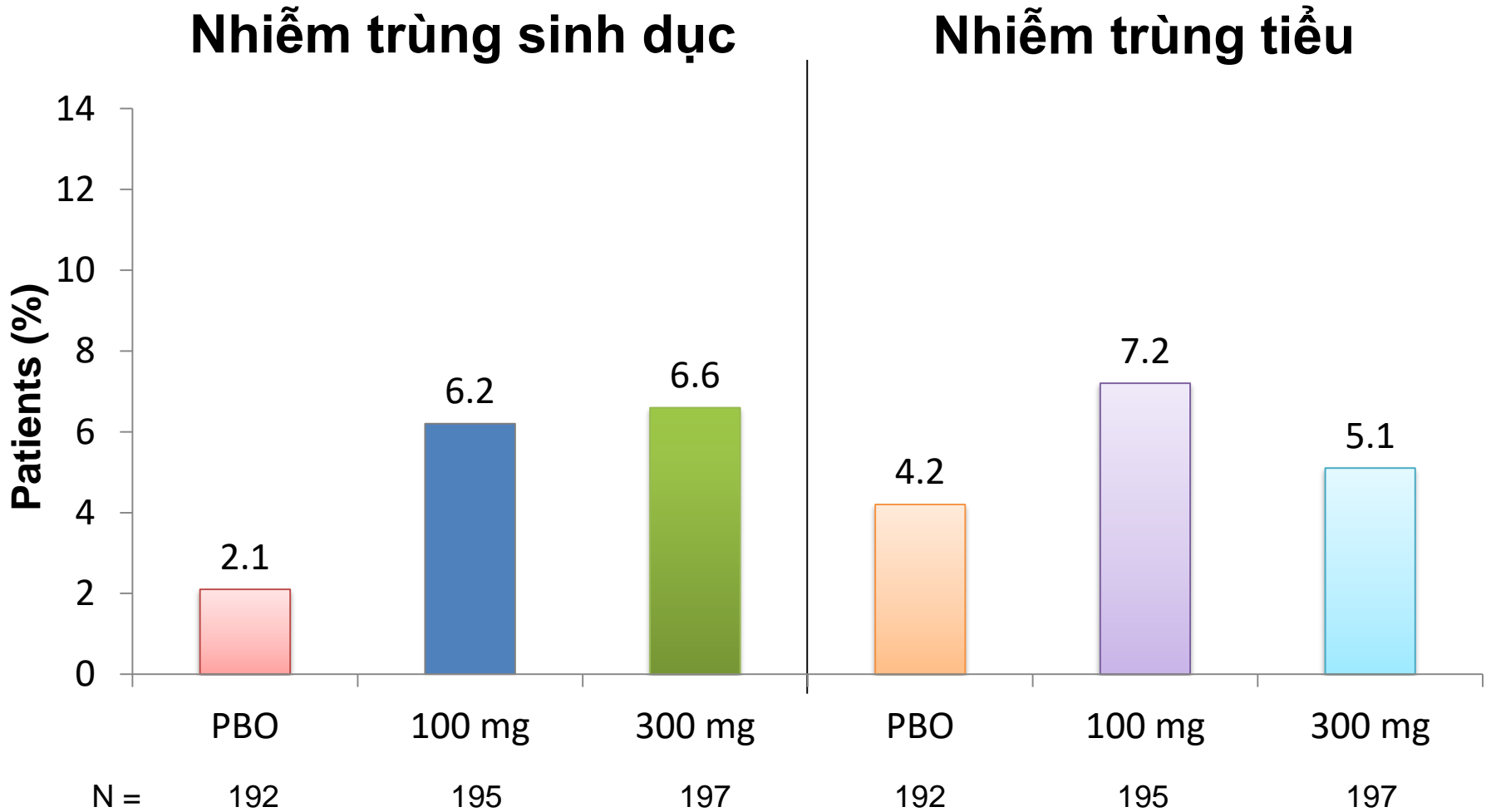
- Canagliflozin<sup>1</sup>
  - 26 tuần, 300 mg
- Dapagliflozin<sup>2</sup>
  - 24 tuần, 10 mg
- Empagliflozin<sup>3</sup>
  - 90 tuần, nhãn mở, 25 mg

1. Stenlöf K. Diabetes Obes Metab. 2013;15:372-382.

2. FDA Background Document Dapagliflozin. www.fda.gov. Accessed Jan 2014.

3. Ferrannini E. Diabetes Care. 2013;36(12):4015-4021.

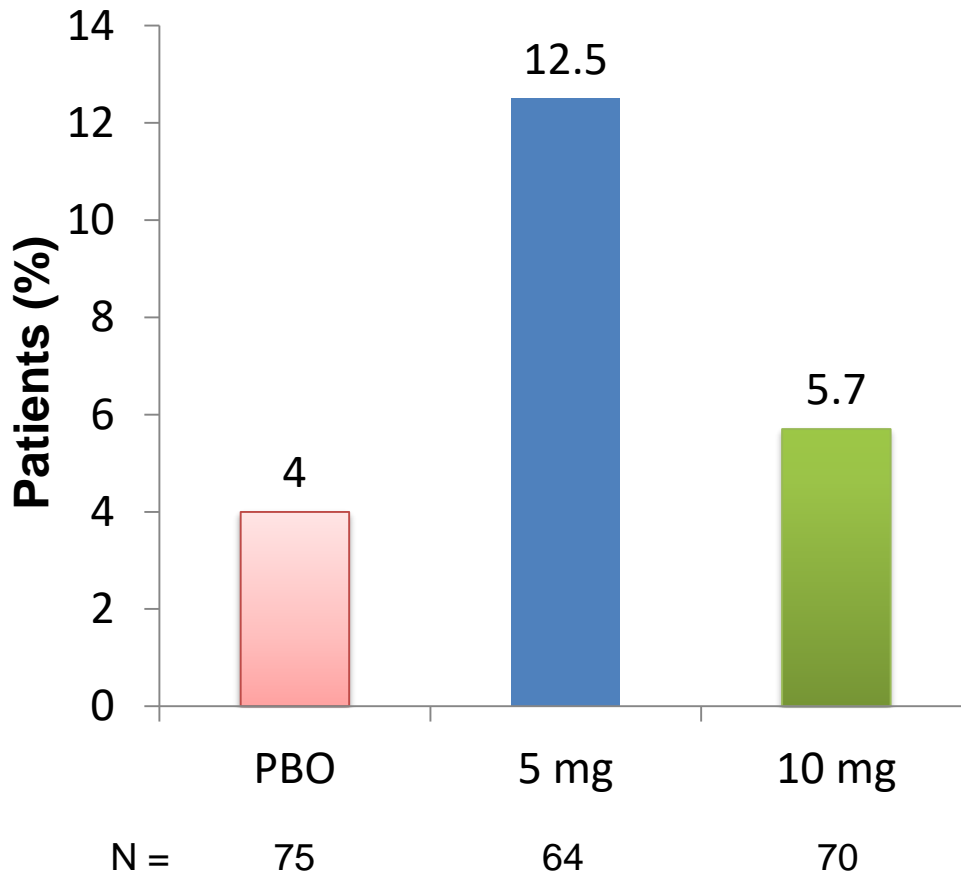
# Canagliflozin: Nhiễm trùng nghiên cứu đơn trị 26 tuần



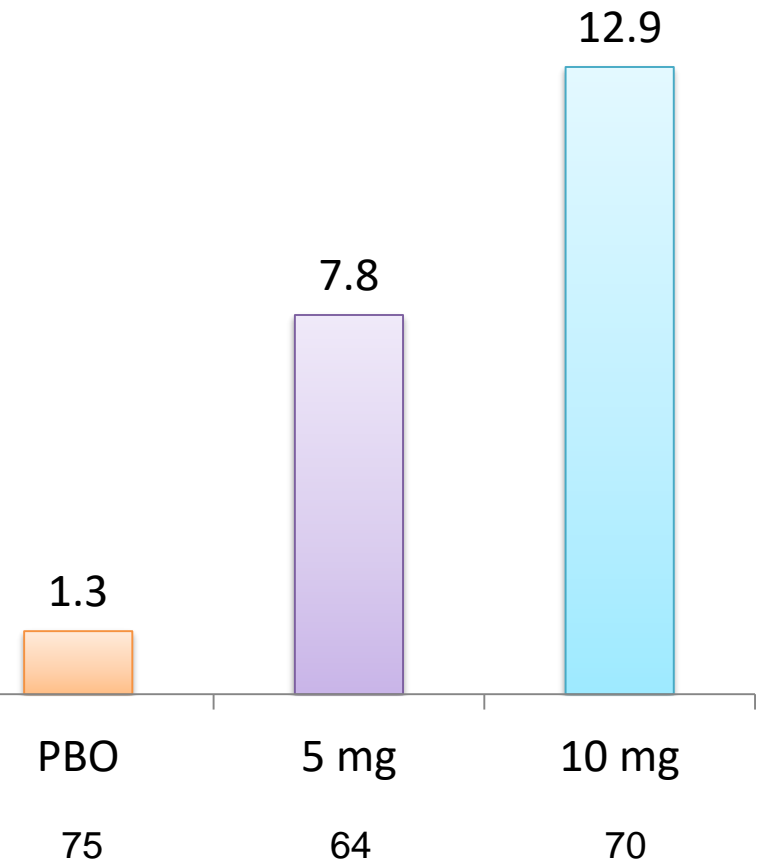


# Dapagliflozin: Nhiệm trùng nghiên cứu đơn trị 24 tuần

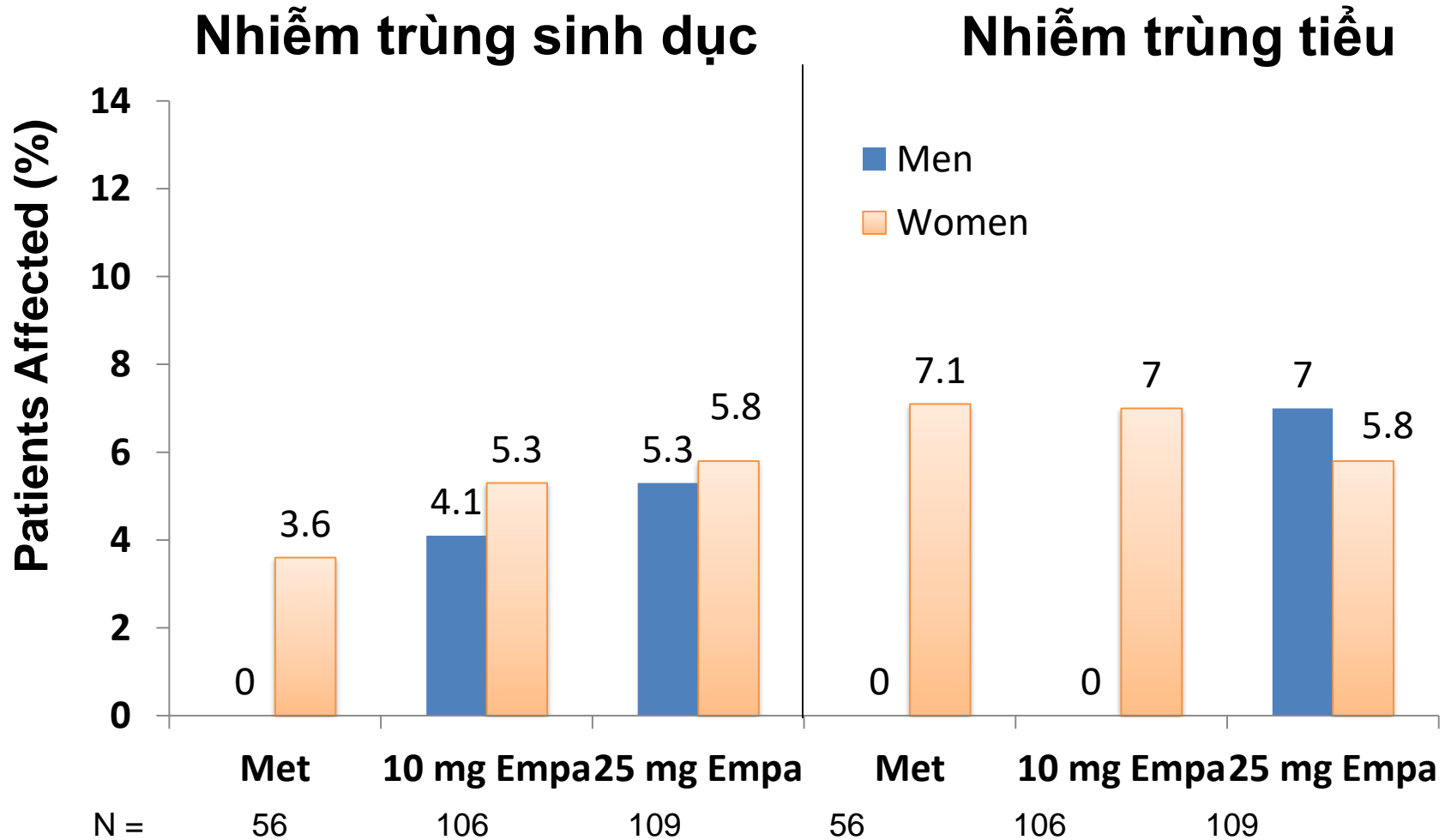
## Nhiệm trùng sinh dục



## Nhiệm trùng tiểu



# Empagliflozin: Nhiễm trùng nghiên cứu nhân mở 78 tuần mở rộng



# Nhóm ức chế SGLT2: tác dụng phụ

- Tăng tỷ lệ nhiễm nấm sinh dục
  - 2% đến 8% so với placebo
- Nhiễm trùng tiểu do vi khuẩn
  - 1% đến 12% so với placebo
  - Chưa ghi nhận viêm đài bể thận hay nhiễm trùng huyết từ đường niệu
- Đa số nhiễm trùng dễ điều trị và hiếm khi phải ngưng thuốc
  - Dùng thuốc kem kháng nấm và vệ sinh kỹ

Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):721-728.

Fonseca V, et al. *J Diabetes Complications.* 2013;27:268-273.

Nauck MA, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-2022.

Stenlöf K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382.

Wilding JPH, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:403-409.

# Lợi ích lâm sàng của nhóm ức chế SGLT2 ở ĐTĐ típ 2

## Hạ đường huyết ổn định

- Giảm ngộ độc đường

## Cơ chế độc lập với Insulin<sup>3</sup>

- Hiệu quả ở tất cả giai đoạn bệnh
- Có thể phối hợp thuốc hạ ĐH<sup>2</sup>

**SGLT2i**

## Lợi niệu thẩm thấu

- Giảm huyết áp<sup>2</sup>

## Giải phóng năng lượng thừa<sup>2,3</sup>

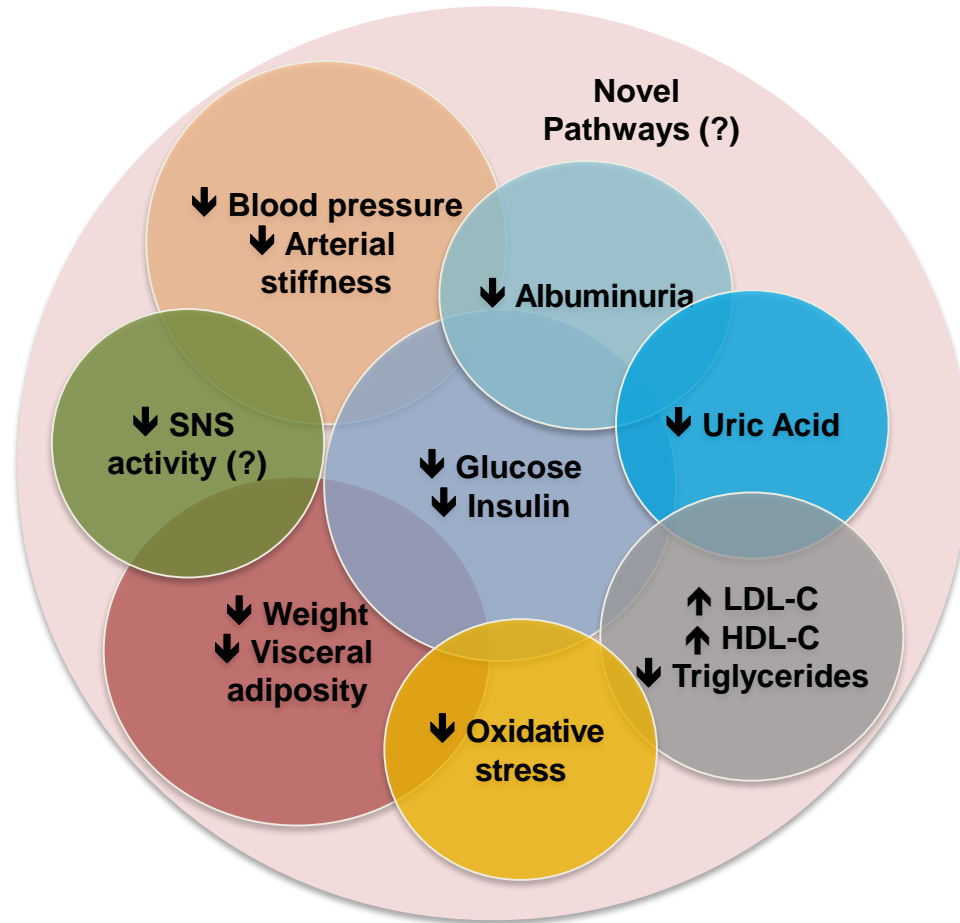
- Giảm cân ổn định<sup>2</sup>
- Giảm tác dụng tăng cân của thuốc hạ ĐH khác<sup>2</sup>

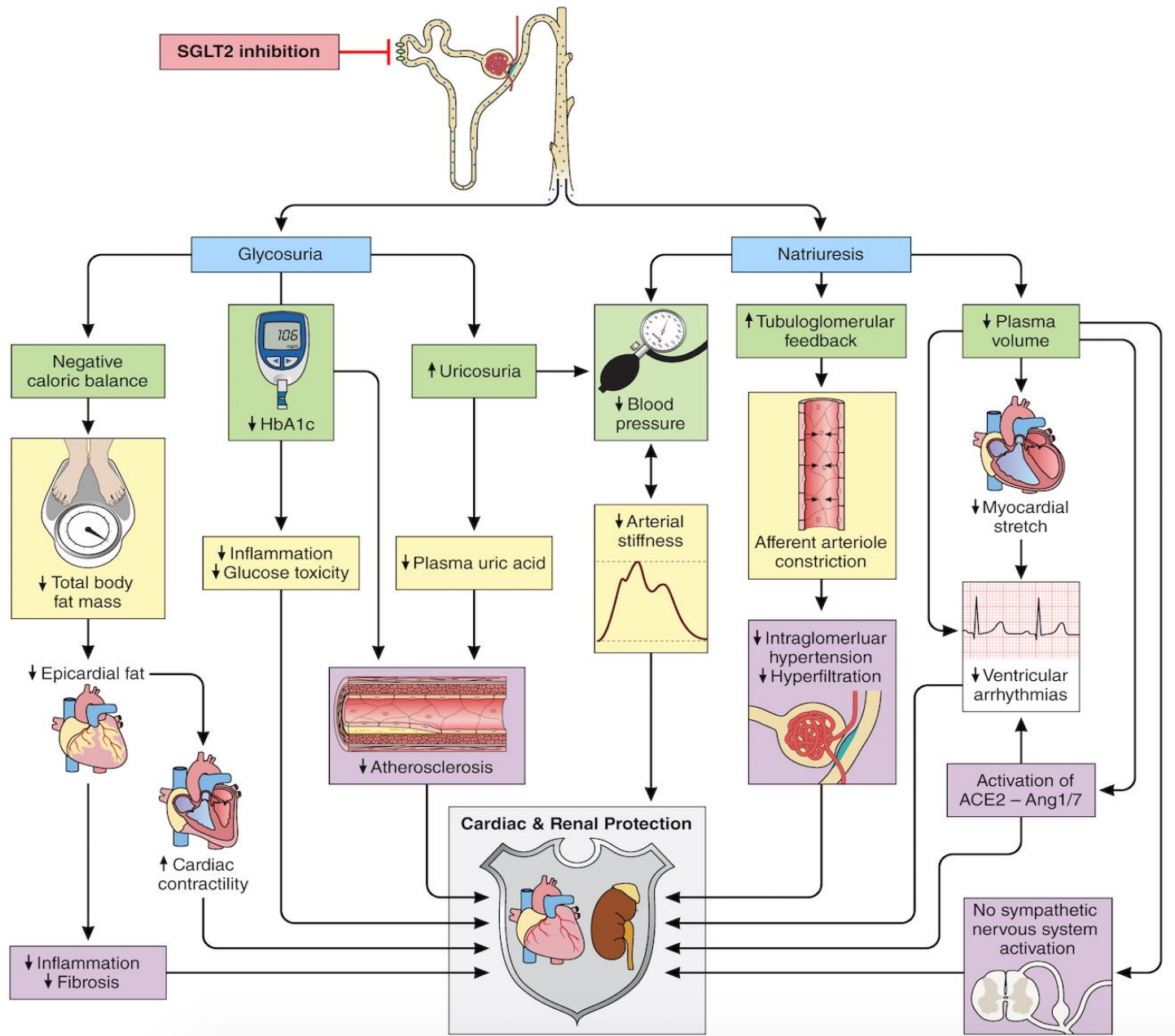
# Tóm lược (2): Nhóm ức chế SGLT2 trong điều trị ĐTĐ

- Hiệu quả
  - Giảm HbA1c từ 0.5% đến 1.0%
  - Giảm cân nặng ~3 kg
  - Giảm huyết áp tâm thu từ 3 đến 5 mmHg
  - Hiệu quả khi đơn trị hoặc kết hợp
- An toàn
  - Ít hay không nguy cơ hạ ĐH
  - Tăng nguy cơ nhiễm trùng sinh dục (nam)
  - Hạ kali máu không phổ biến ở
    - Người lớn tuổi
    - Dùng UCMC hay ức chế thụ thể Angiotensin hay lợi tiểu
- Tác dụng phụ
  - Tiểu nhiều
  - Hạ áp nhẹ thoáng qua

# Nhóm ức chế SGLT2: tác động hàng loạt các yếu tố nguy cơ tim mạch

Based on clinical and mechanistic studies

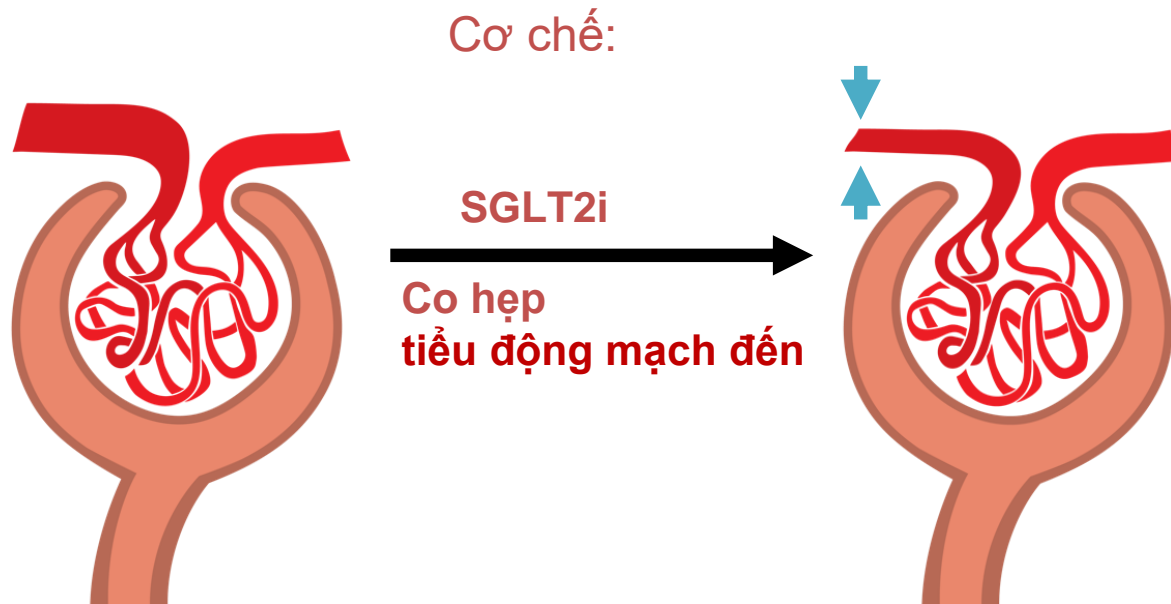




Heerspink et al. *Circulation* DOI:10.1161,116.021887. Mudaliar S et al. *Diabetes Care* 2016;39:1115-Baartscheer A et al. *Diabetologia* 2016; DOI 10.1007/s00125-016-4134-x. Sano M et al. *J Clin Med Res* 2016;8:844-847

# Ảnh hưởng huyết động của nhóm ức chế SGLT2 trên thận

Bằng cách khôi phục cơ chế điều hòa ống thận – cầu thận (TGF), SGLT2i co hẹp tiểu động mạch đến, làm giảm áp lực cầu thận



Ý nghĩa lâm sàng:

- Giảm áp lực cầu thận
- Các dấu hiệu nhận biết trên lâm sàng:
  - ✓ giảm GFR trong giai đoạn đầu
  - ✓ giảm albumin niệu



# Tóm tắt thiết kế các nghiên cứu đánh giá kết cục tim mạch của nhóm ức chế SGLT2

	EMPA-REG OUTCOME® <sup>1</sup>	CANVAS <sup>2</sup>	CANVAS-R <sup>3</sup>	CREDESCENCE <sup>4</sup>	DECLARE-TIMI 58 <sup>5</sup>	Ertugliflozin CVOT <sup>6</sup>
Interventions	Empagliflozin/ placebo	Canagliflozin/ placebo	Canagliflozin/ placebo	Canagliflozin/ placebo	Dapagliflozin/ placebo	Ertugliflozin/ placebo
Main inclusion criteria	Est. vascular complications	Est. vascular complications or ≥ 2 CV risk factors	Est. vascular complications or ≥ 2 CV risk factors	Stage 2 or 3 CKD + macroalbuminuria	High risk for CV events	Est. vascular complications
No. of patients	7034	4339	5700	3627	17,150	3900
Primary outcome	3P-MACE	3P-MACE	Progression of albuminuria	ESKD, S-creatinine doubling, renal/CV death	3P-MACE	3P-MACE
Key secondary outcome	4P-MACE	Fasting insulin secretion, progression of albuminuria	Regression of albuminuria, change in eGFR	4P-MACE + HHF	4P-MACE + HHF + revascularisation	4P-MACE
Target no. of events	691	≥ 420	TBD	TBD	1390	TBD
Estimated median FU	~3 years	6–7 years	3 years	~4 years	4–5 years	5–7 years
Estimated completion	2015	Apr 2017	2017	2019	2019	2021

Adapted from Inzucchi et al. Diabetes Vasc Dis Res 2015;12:90–100. 1. Zinman et al. Cardiovasc Diabetol 2014;13:102. 2. NCT01032629. 3. NCT01989754. 4. NCT02065791. 5. NCT01730534. 6. NCT01986881.

# Tóm tắt kết quả đánh giá kết cục tim mạch-thận của nhóm ức chế SGLT2

		PRIMARY OUTCOME	SECONDARY OUTCOMES				
	Medication		CV Death	Nonfatal MI	Nonfatal Stroke	Hospitalization for Heart Failure	Renal composite outcome
<b>EMPA-REG OUTCOME<sup>1,5</sup></b> HR (95% CI)	Empagliflozin	CVD/MI/Stroke 0.86 (0.74, 0.99)	0.62 (0.49, 0.77)	NS	NS	0.65 (0.50, 0.85)	0.54 (0.40, 0.75)
<b>CANVAS<sup>2,5</sup></b> HR (95% CI)	Canagliflozin	CVD/MI/Stroke 0.86(0.75, 0.97)	NS	NS	NS	0.67 (0.52, 0.87)	0.60 (0.47, 0.77)
<b>DECLARE<sup>3,5</sup></b> HR (95% CI)	Dapagliflozin	CVD/MI/Stroke 0.93 (0.84 to 1.03)	NS	NS	NS	0.73 (0.61, 0.88)	0.53 (0.43, 0.66)
		CVD/HHF 0.83(0.73, 0.95)					
<b>CREDESCENCE<sup>4</sup></b> HR (95% CI)	Canagliflozin	Renal Composite/CVD 0.70 (0.59, 0.82)	0.78 (0.61, 1.00) P=0.0502	NS	NS	0.67 (0.52, 0.87)	0.66 (0.53, 0.81)

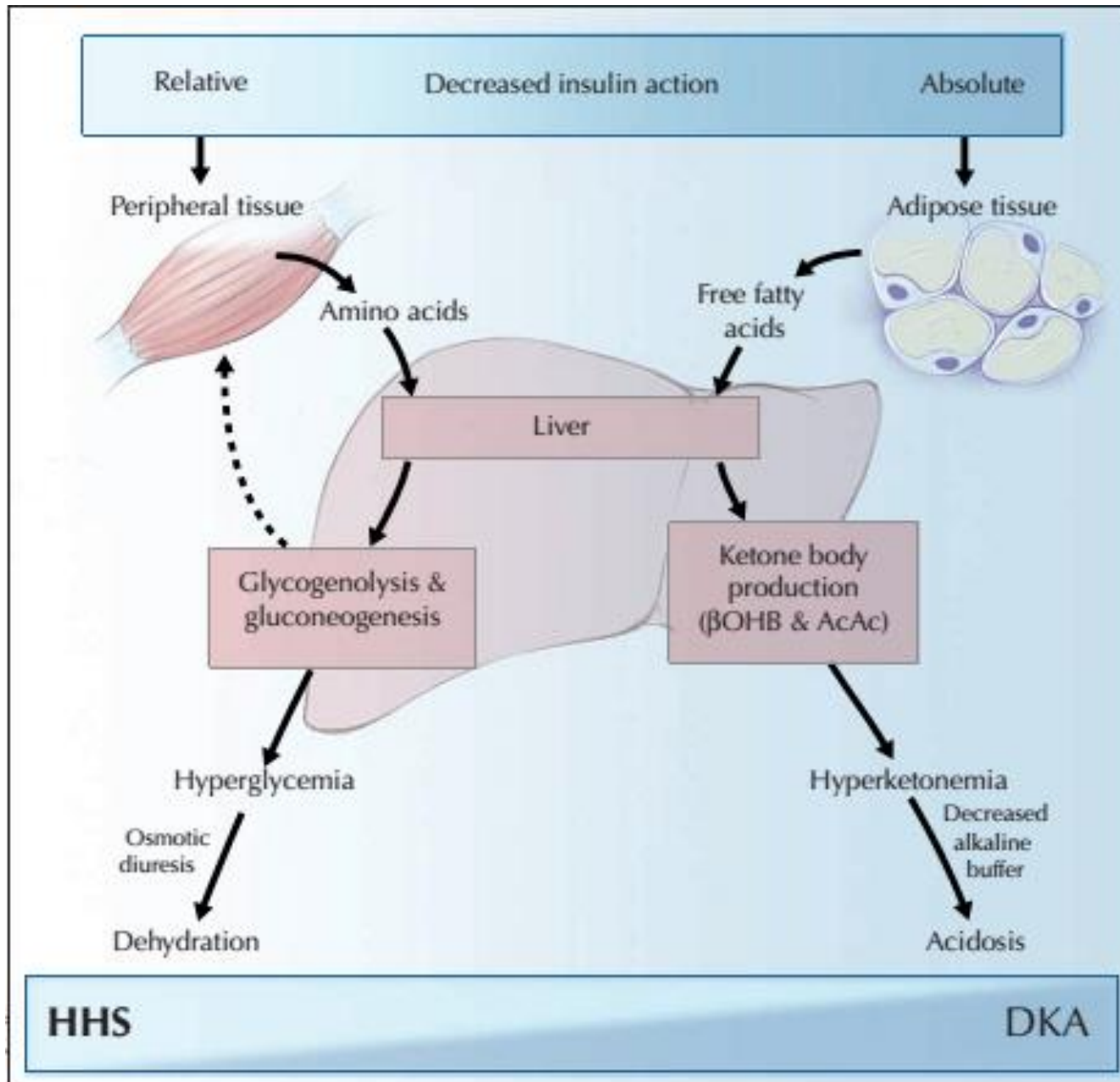
CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcome trial, HR, hazard ratio; NS, not significant; MI, myocardial infarction; CVD, cardiovascular death

1 Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. 2 Neal B, et al, *N Engl J Med* 2017;377:644-57. 3 Wiviott et al *N Engl J Med* 2018; DOI 10.1056/NEJMoa1812389 4 Percovic et al *N Engl J Med* 2019; DOI 10.1056/NEJMoa1812389.; 5. Zelniker TA et al. *Lancet* - published online Nov 2018

# Tóm lược (3)

- Nhóm ức chế SGLT2 có thể kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch → có lợi ích tiềm tàng trên thận và tim mạch

# **Nhóm ức chế SGLT2 và Nhiễm toan ceton với mức ĐH ngưỡng thấp (EuDKA)**



Diabetic ketoacidosis (DKA); hyperglycemic hyperosmolar state (HHS).

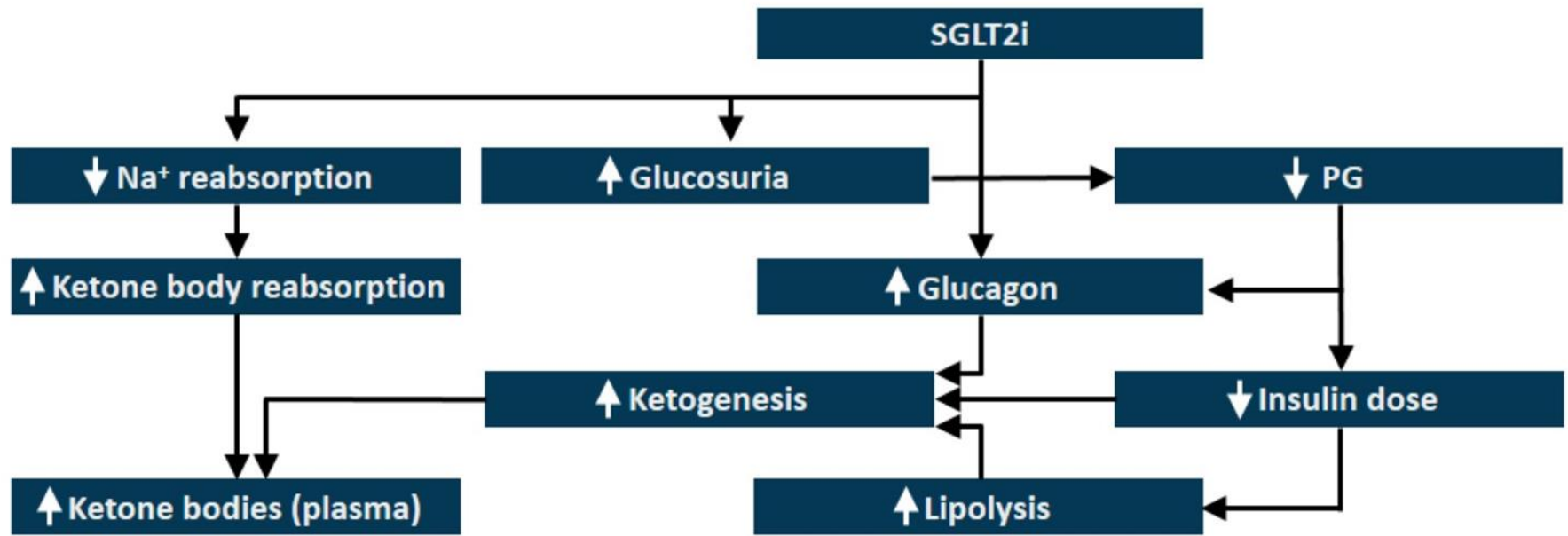
# Cơ chế EuDKA liên quan nhóm ức chế SGLT2

## Pathophysiology:

- Increase of glucagon
- Decrease of insulin dosage

## Consequences:

- Increase in lipolysis
- Increase in ketogenesis



# EuDKA: Yếu tố nguy cơ và chẩn đoán

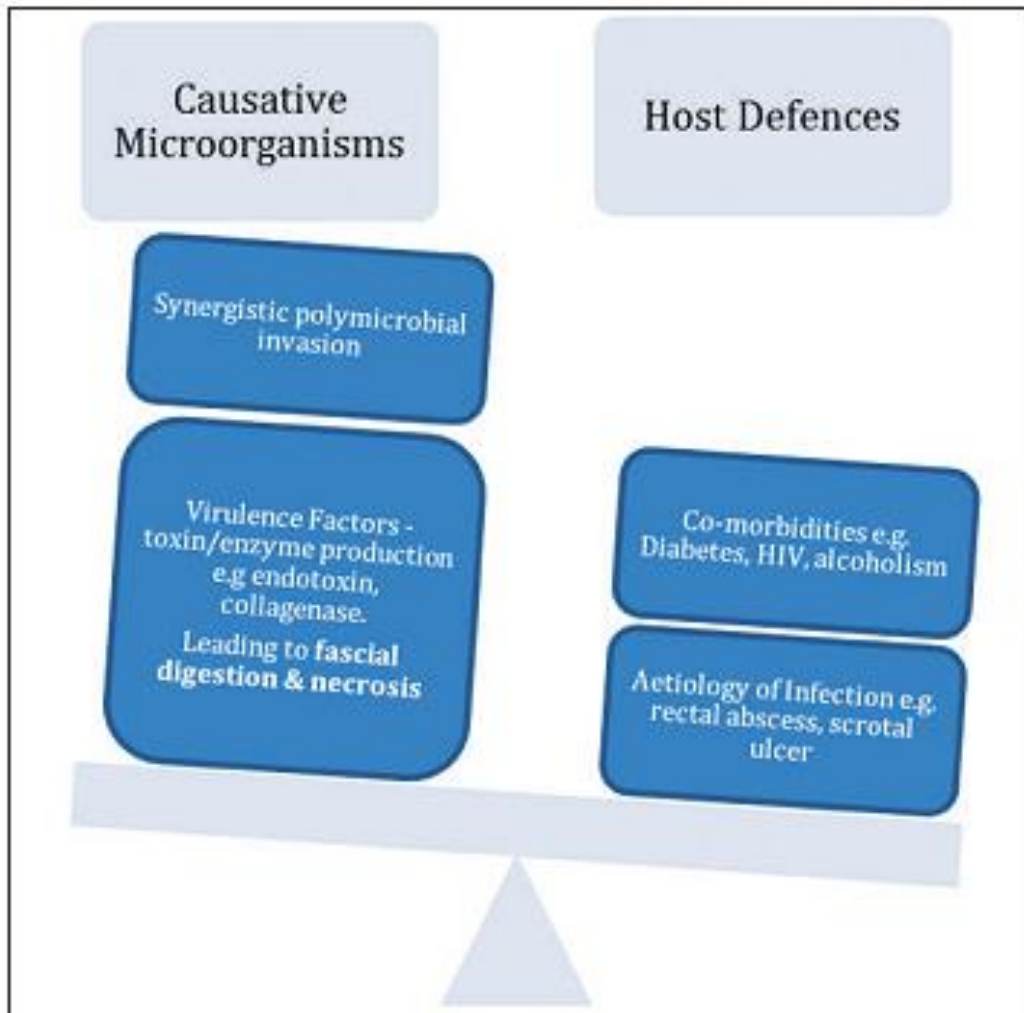
## Yếu tố nguy cơ

- Giảm lượng calori ăn vào
- Thiếu insulin từ tụy tiết ra
- Dùng bia rượu quá mức
- Giảm liều insulin đang dùng

## Các triệu chứng ngay cả khi ĐH < 250 mg/dL

- Buồn nôn/nôn
- Đau bụng
- Mệt mỏi toàn thân
- Khó thở

# Hoại thư Fournier là gì?



**Figure 1.** The imbalance between host defenses and the virulence of microorganisms in Fournier's gangrene

Fournier's gangrene

- type I necrotizing fasciitis of the perineal, perianal or genital areas.
- “streptococcus gangrene”, “synergistic necrotizing cellulitis” and “peri-urethral phlegmon”
- soft tissue disease: infective, destructive and fatal



# Fournier Gangrene Associated With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors

## A Review of Spontaneous Postmarketing Cases

Susan J. Bersoff-Matcha, MD; Christine Chamberlain, PharmD, CDE; Christian Cao, MPAS, PA-C; Cindy Kortepeter, PharmD; and William H. Chong, MD

# Một số đặc điểm nổi bật (n=55)

Potential precipitating factors (n=6)	
Urinary tract infection	2
Perineal hygiene difficulty	2
Recurrent genital fungal infection (self-treated)	1
Colostomy reversal (5 mo prior)	1
Concurrent colon cancer diagnosis	1

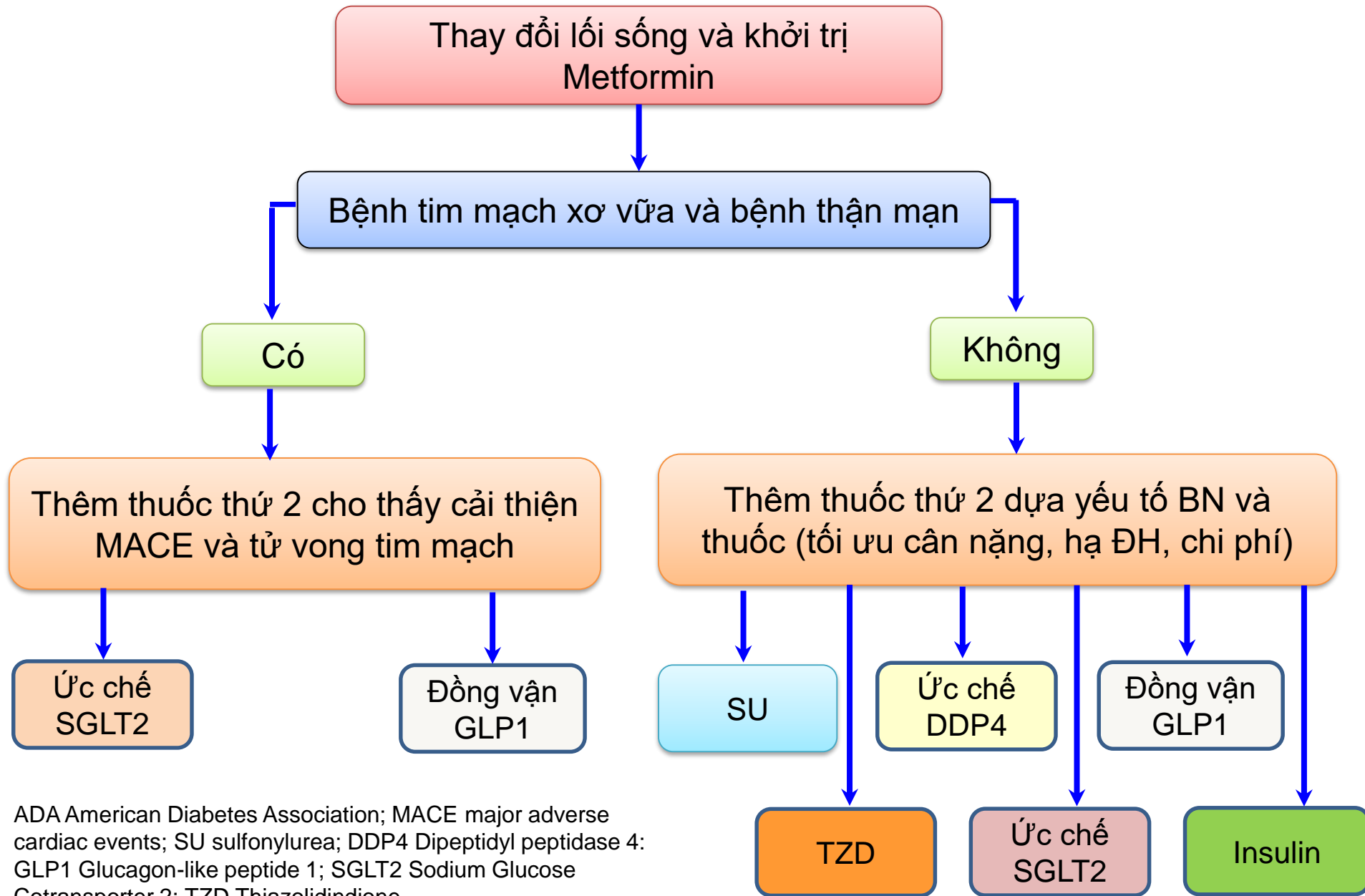
SGLT2 inhibitor	
Canagliflozin	21
Dapagliflozin	16
empagliflozin	18

Serious outcome	
Hospitalization (initial or prolonged)	53
Life-threatening	23
Disability	5
Death	3

# Tóm lược (4)

- Không dùng cho ĐTĐ típ 1
- Lưu ý khi giảm liều insulin và không giữ insulin trong những ngày bị bệnh (phải thử đường huyết liên tục)
- Nên ngưng nhóm ức chế SGLT2 trong những ngày bị bệnh, nhịn đói kéo dài, chu phẫu
- Nếu thấy không khỏe (VD: mệt, buồn nôn/nôn), thử ngay điện giải, dự trữ kiềm, anion gap....

# Nhóm ước chế SGLT2 trong ADA 2019



# Kết luận

## Nhóm ức chế SGLT

- Hiệu quả kiểm soát ĐH, huyết áp, cân nặng
- Lợi ích rõ rệt trên tim mạch-thận
- Thày thuốc cần hiểu biết đầy đủ về lợi ích và nguy cơ trước khi dùng