



Camelia DIACONU✉

International Secretary General of the Balkan Medical Union
President of the Romanian National Section

Secrétaire Général International de l'Union Médicale Balkanique
Présidente de la Section Nationale Roumaine

EDITORIAL

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.4.485>

SGLT2 INHIBITORS: A PROMISING CLASS OF ANTIDIABETIC AGENTS

The international guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus have seen many changes over the last decade. They have moved from a strict glycemic control in all patients with diabetes to a more individualized approach of the diabetic patient. These changes are the result of some trials which have demonstrated, for example, that in patients with long-standing type 2 diabetes a strict glycemic control may increase the risk of complications, such as hypoglycemia and cardiovascular events¹⁻³. While glucose lowering prevents the appearance of microvascular complications, its impact is less significant on the cardiovascular and renal complications.

The most preferred oral antidiabetic drug is undoubtedly metformin. There are six antidiabetic drug classes currently recommended by the American and European international societies, in addition to metformin: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sulfonylureas, thiazolidinediones, and insulin.

SGLT2 inhibitors are a promising new class of antidiabetic drugs, that have entered very recently in the diabetes therapeutic armamentarium. These drugs enhance the urinary glucose excretion and decrease hyperglycemia, acting independently from insulin and being effective in all diabetic patients with preserved renal function. They have a favorable efficacy-to-adverse event profile in type 2 diabetes patients

INHIBITEURS DU SGLT2: UNE CLASSE D'AGENTS ANTIDIABÉTIQUES QUI PROMET

Les guides internationales pour le traitement du diabète sucré de type 2 ont connu de nombreux changements au cours de la dernière décennie. Ils sont passés d'un contrôle glycémique strict chez tous les patients diabétiques à une approche plus individualisée du patient diabétique. Ces modifications résultent de certaines études qui ont démontré, par exemple, que chez les patients atteints de diabète de type 2 de longue date, un contrôle glycémique strict peut augmenter le risque de complications, telles que l'hypoglycémie et les événements cardiovasculaires¹⁻³. Bien que l'abaissement du glucose prévienne l'apparition de complications microvasculaires, son impact est moins important sur les complications cardiovasculaires et rénales.

Le médicament antidiabétique oral le plus préféré est sans aucun doute la metformine. Outre la metformine, il existe actuellement six classes de médicaments antidiabétiques recommandées par les sociétés internationales; inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 (SGLT2), agonistes du récepteur du peptide 1 ressemblant au glucagon, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4, sulfonylurées, thiazolidinediones et insuline.

Les inhibiteurs de SGLT2 constituent une nouvelle classe prometteuse d'antidiabétiques, récemment entrés dans l'arsenal thérapeutique du diabète. Ces

✉ **Correspondence address:** Camelia DIACONU
email drcameliadiaconu@gmail.com

with moderate-to-high risk. Currently, there are four SGLT2 inhibitors approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency: canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin, and ertuglifozin³. These may be used as monotherapy or in combination with other antidiabetic agents. SGLT2 inhibitors have also pleiotropic effects, such as reducing body weight by 2-3 Kg, decreasing the blood pressure (both systolic and diastolic), decreasing plasma triglycerides, increasing HDL cholesterol, attenuating some factors associated with nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic liver disease, improving the whole-body sodium balance and volume status by stimulating the natriuresis, which leads further to a better endothelial function by reducing the vascular stiffness¹. Due to these effects, SGLT2 inhibitors are useful especially in obese patients with arterial hypertension. They may be indicated as single or combination therapy, with other antidiabetic agents, and are contraindicated in patients with kidney failure¹ with a GFR < 45 mL/min/1.73 m².

Regarding the glucose control, in a meta-analysis, the HbA1c reduction at 24-weeks was higher in studies that included younger patients, with a shorter duration of diabetes and a higher body mass index, HbA1c and basal glucose⁴.

The cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors have been demonstrated by some major trials, such as EMPA-REG OUTCOME trial (Empaglifozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)⁵ and CANVAS (Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study)⁶. EMPA-REG OUTCOME trial has found a reduced incidence of cardiovascular death in diabetic patients treated with Empaglifozin and also a decreased rate of hospitalization for heart failure⁵. CANVAS Program has showed also a decreased rate of hospitalization for heart failure in patients treated with Canaglifozin⁶. This is extremely important, especially for patients with type 2 diabetes and already established cardiovascular diseases, as they may benefit most from the treatment with SGLT2 inhibitors.

The main side effects of SGLT2 inhibitors consist in the increased risk of genital infections (up to four-fold in clinical trials). Other side effects, more rarely, may be the risk of hypoglycemia, diabetic ketoacidosis, bone fractures (with Canaglifozin). Recently, the US Food and Drug Administration warned about the risk of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene) in patients treated with SGLT2 inhibitors⁷. This is an extremely rare, but life-threatening infection of the tissues around the perineal muscles, nerves, fat and blood vessels.

In conclusion, SGLT2 inhibitors are the newest antidiabetic drugs class, with cardiovascular benefits

médicaments améliorent l'excrétion du glucose urinaire et réduisent l'hyperglycémie, agissant indépendamment de l'insuline et sont efficaces chez tous les patients diabétiques présentant une fonction rénale préservée. Ils présentent un profil favorable chez les patients diabétiques de type 2 présentant un risque modéré jusqu'à élevé. Il existe actuellement quatre inhibiteurs du SGLT2 approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence Européenne du Médicament: la canaglifozine, la dapaglifozine, l'empaglifozine et l'ertuglifozine³. Ceux-ci peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres agents antidiabétiques. Les inhibiteurs du SGLT2 ont également des effets pléiotropes, comme une réduction du poids corporel de 2 à 3 kg, une diminution de la pression artérielle (tant systolique que diastolique), une diminution des triglycérides plasmatiques, une augmentation du cholestérol HDL, une atténuation de certains facteurs associés à une stéatose hépatique non alcoolique et un équilibre du sodium dans l'ensemble du corps et l'état du volume en stimulant la natriurèse, ce qui conduit à une meilleure fonction endothéliale en réduisant la rigidité vasculaire¹. En raison de ces effets, les inhibiteurs de SGLT2 sont particulièrement utiles chez les patients obèses souffrant d'hypertension artérielle. Ils peuvent être indiqués en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques. Ils sont contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux¹ ayant un RFG <45 mL / min / 1,73 m².

En ce qui concerne le contrôle glycémique, dans une méta-analyse, la réduction de l'HbA1c à 24 semaines était plus élevée dans les études portant sur des patients plus jeunes, avec une durée du diabète plus courte et un indice de masse corporelle supérieur, l'HbA1c et le glucose basal⁴.

Les avantages cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT2 ont été démontrés par certaines études majeurs, tels que l'étude EMPA-REG OUTCOME (étude sur les résultats cardiovasculaires de l'Empaglifozine chez des patients diabétiques de type 2)⁵ et CANVAS (étude d'évaluation cardiovasculaire du Canaglifozine)⁶. L'étude EMPA-REG OUTCOME a mis en évidence une incidence réduite de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients diabétiques traités par l'empaglifozine ainsi qu'un taux d'hospitalisation réduit pour insuffisance cardiaque⁵. Le programme CANVAS a également montré une diminution du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients traités par la canaglifozine⁶. Ceci est extrêmement important, en particulier pour les patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires déjà établies, car ils peuvent tirer le meilleur parti du traitement par inhibiteurs de SGLT2.

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs de SGLT2 consistent en un risque accru d'infections

in a selected population of type 2 diabetes patients. There are ongoing studies with these antidiabetic agents expected to report their data in the near future.

générales (jusqu'à quatre fois supérieur dans les études cliniques). D'autres effets indésirables, plus rares, peuvent être le risque d'hypoglycémie, d'acidocétose diabétique, de fractures osseuses (avec la canagliflozine). La Food and Drug Administration Américaine a récemment averti du risque de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) chez les patients traités avec des inhibiteurs du SGLT2⁷. Il s'agit d'une infection extrêmement rare, mais menaçant le pronostic vital, des tissus entourant les muscles, les nerfs, les tissus adipeux et les vaisseaux sanguins périnéaux.

En conclusion, les inhibiteurs de SGLT2 sont la dernière classe de médicaments antidiabétiques, avec des avantages cardiovasculaires dans une population sélectionnée de patients atteints de diabète de type 2. Des études en cours sur ces agents antidiabétiques devraient permettre de communiquer leurs données dans un proche avenir.

„No conflict of interest.“

REFERENCES

1. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-238
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-442.
4. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66.
5. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41:356-363
6. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodiumglucosecotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:403-411
7. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm> (accessed December 03, 2018)