

IN DOCTRINA ET IN USU

Praticamente ... diabetologia

HOMO EST QUOD EST

Nutrire il futuro: strategie di prevenzione e cura



Utilizzo degli SGLT2-i
nei giovani

Dott. Gianluca Margiotta
SC Diabetologia ed Endocrinologia Territoriale
ASL CN1

IN DOCTRINA ET IN USU

Praticamente ... diabetologia

TORINO 01.06.24

HOMO EST QUOD EST

Nutrire il futuro: strategie di prevenzione e cura

POLLENZO 23.11.24

Cosa si intende per giovane?

Cosa si intende per giovane?



Cosa si intende per giovane?

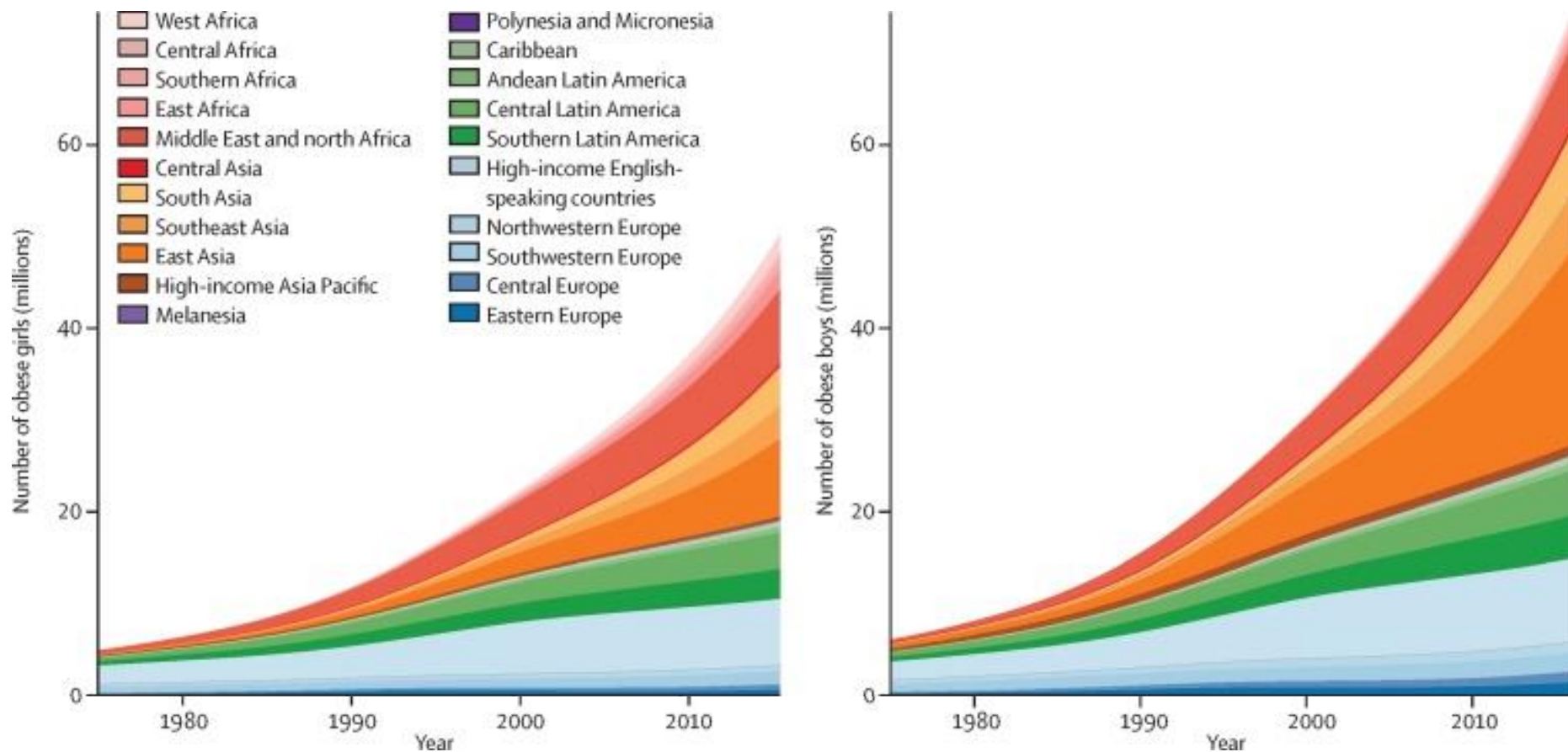
L' Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) definisce:

- "Adolescenti" il gruppo di età compreso tra 10 e 19 anni
- "Giovane" il gruppo di età compreso tra i 15 ed i 24 anni
- "Persona Giovane", invece, ricopre il range di età tra i 10 e 24 anni.



Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?

Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?



Trends in the number of children and adolescents with obesity by region.
Children and adolescents were aged 5–19 years

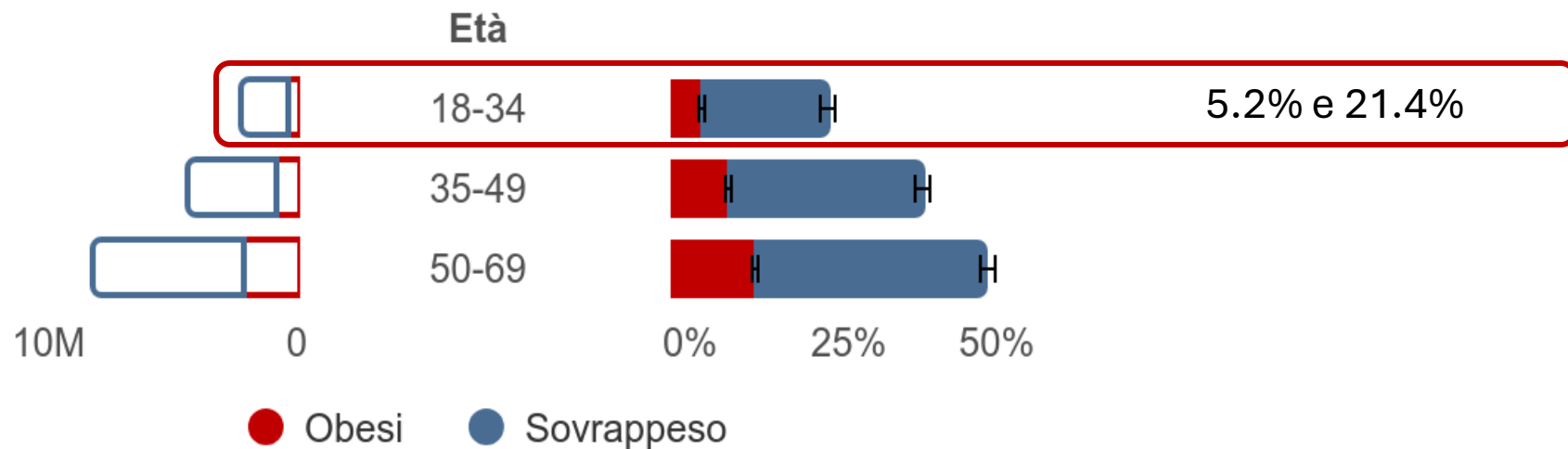
Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?

Eccesso ponderale per caratteristiche socio-demografiche e stime di popolazione

ITALIA

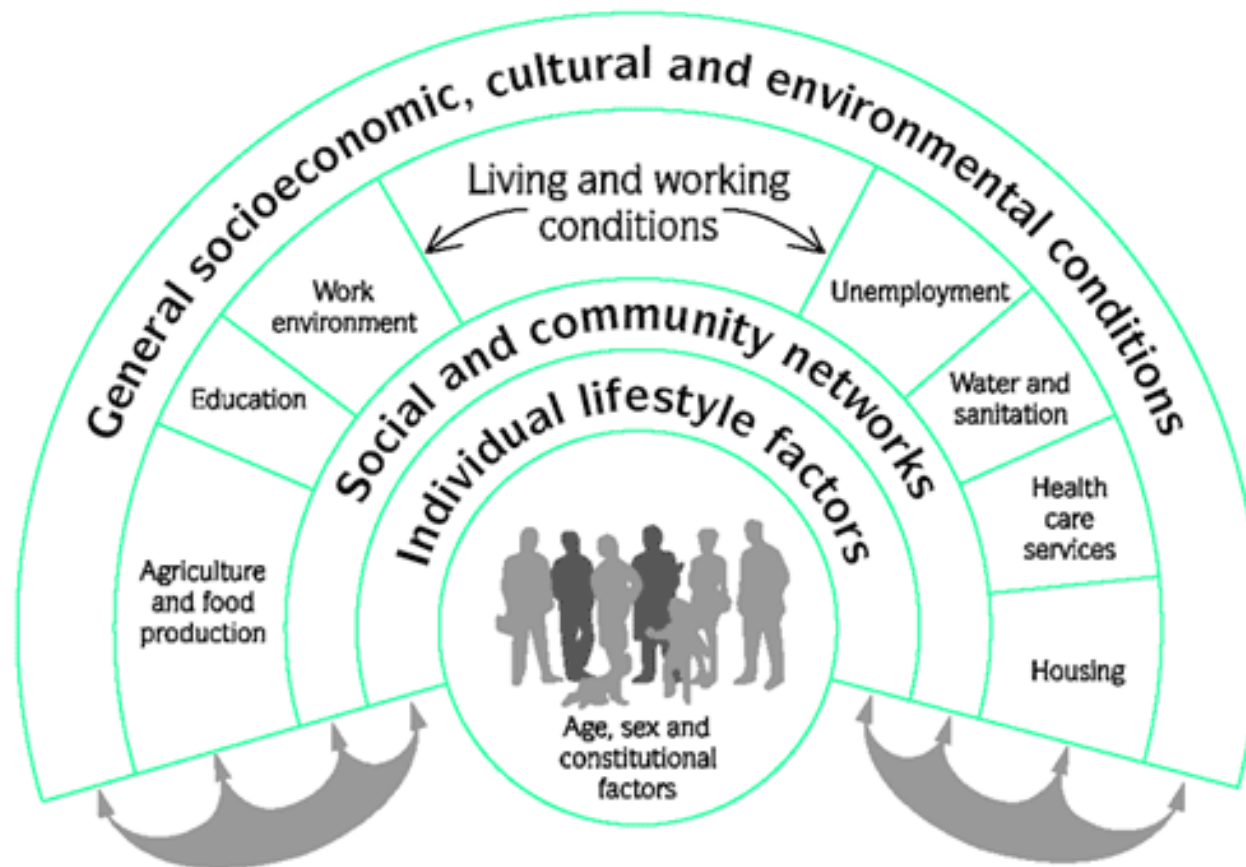
Popolazione di riferimento: 39314480

Totale: 43.1% (IC95%: 42.6-43.6%)



Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?

The Main Determinants of Health



Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?

Klingensmith GJ et al.

Pediatric Diabetes Consortium. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diabetes.* 2016 Jun;17(4):266-73. doi: 10.1111/pedi.12281

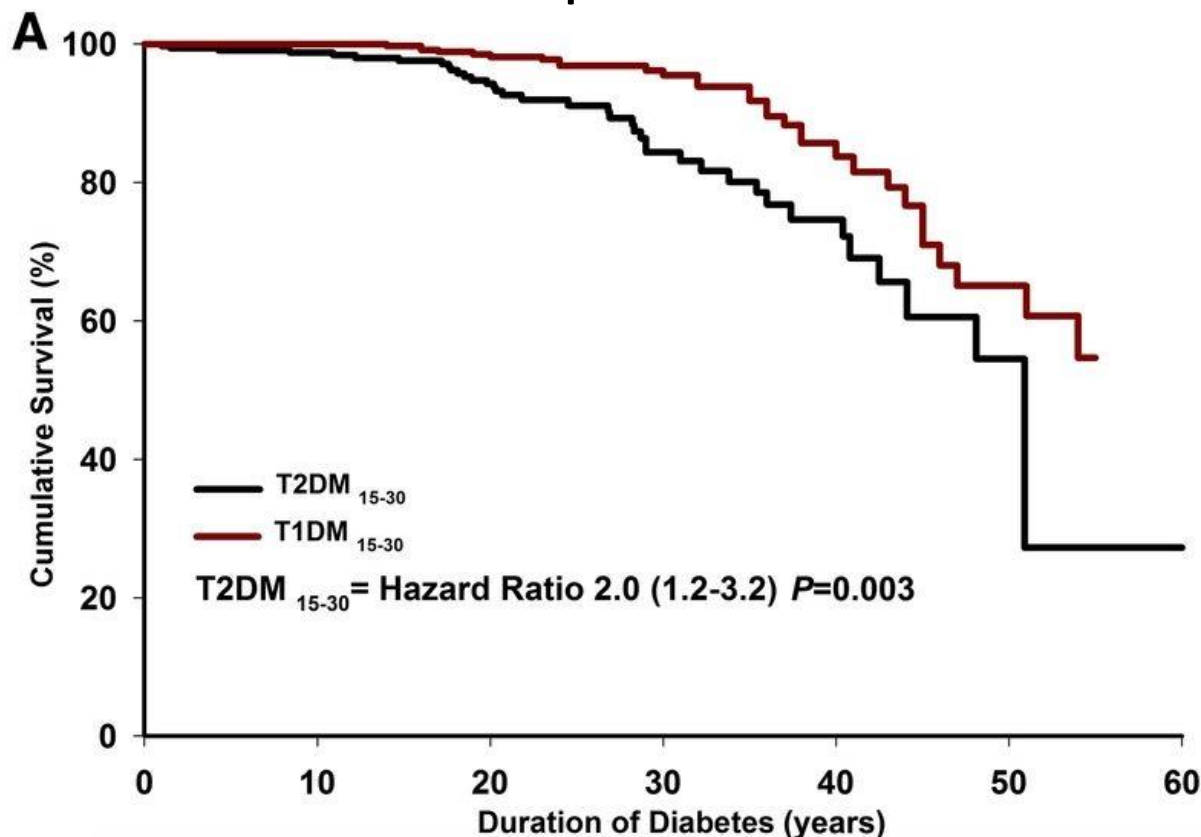
PEDIATRICDIABETES



503 pazienti con diagnosi prima dei 21 anni
8 centri pediatrici degli USA tra il 2/2012 e l'11/2014

- Età media alla diagnosi 13.1 ± 2.3 anni
- Sesso femminile 65%,
- Familiarità positiva nel 92%
- BMI medio alla diagnosi era al 99% percentile
- Meno della metà viveva con entrambi i genitori (46%)
- Solo il 30% aveva genitori con una scolarizzazione maggiore alla scuola superiore
- Il 43% viveva in una famiglia con un reddito <\$25 000 per anno

Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?



354 DM2 e 470 DM1
Diagnosi tra i 15 e i 30 anni

Dal 1986 al 2011
Periodo di osservazione:
21.4 vs. 23.4 anni

La durata media del DM era
11.6 vs. 14.7 anni ($P = 0.001$)
rispettivamente

HbA_{1c} simile tra i 2 gruppi
($8.1 \pm 1.6\%$ per
entrambi, $P = 0.9$)

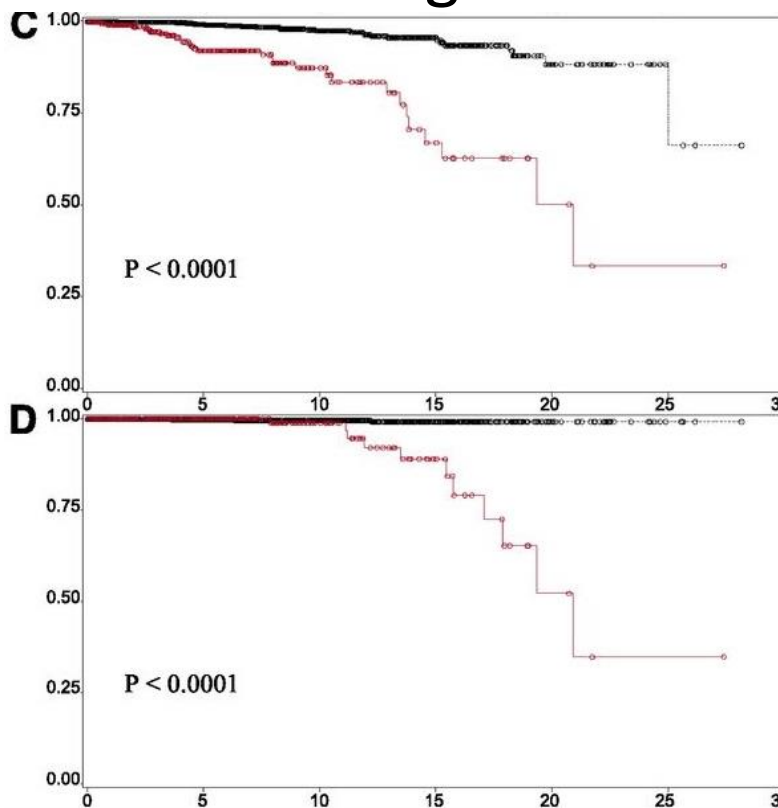
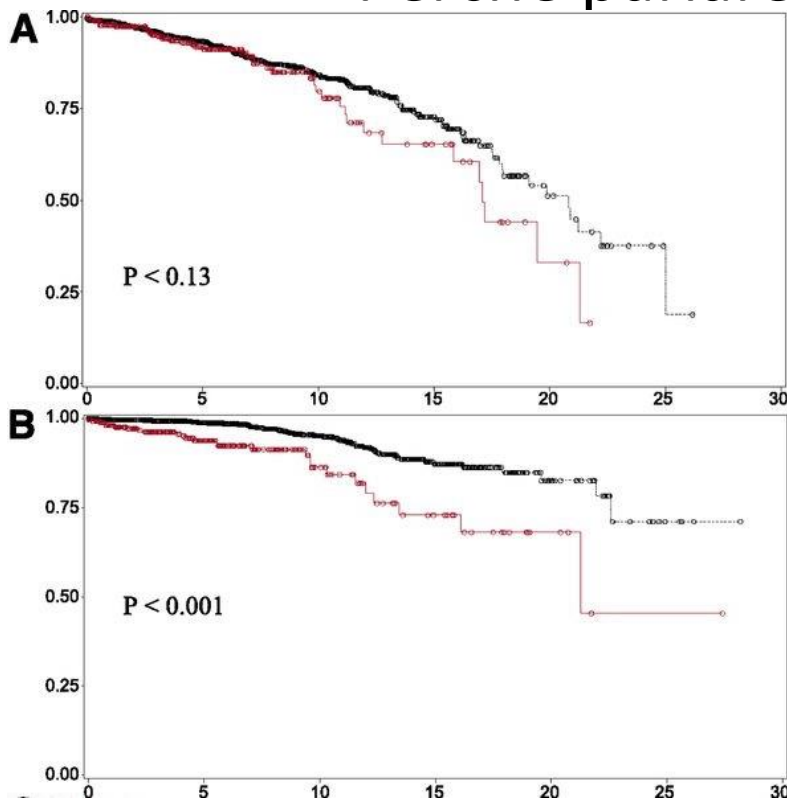
Eccesso di mortalità nel
gruppo DM2
(11 vs. 6.8%, $P = 0.03$)

	0	5	10	15	20	25	30	>30
T2DM ₁₅₋₃₀	354	334	297	247	188	134	83	56
T1DM ₁₅₋₃₀	470	454	422	366	293	210	142	95

Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?

	T2DM ₁₅₋₃₀	T1DM ₁₅₋₃₀	P value
<i>n</i>	354	470	
Age (years)	40.4 ± 12.5	38.9 ± 10.9	0.07
Duration of diabetes (years)	11.6 (4.5–22.6)	14.7 (8.2–23.6)	0.001
Year of diagnosis (range)	1942–2011	1948–2010	0.09
BMI (kg/m ²)	32.2 ± 7.6	25.6 ± 4.5	<0.0001
eGFR	98 ± 39	93 ± 30	0.09
Retinopathy	131 (37)	192 (41)	0.3
Albuminuria	137 (47.4)	58 (15.3)	<0.0001
ACR (mg/mmol)	2.2 (0.8–12.8)	0.7 (0.4–1.6)	<0.0001
VPT Z score	2.3 ± 1.3	1.8 ± 1.3	<0.0001
Stroke	13 (4.3)	3 (0.7)	0.002
Ischemic heart disease	38 (12.6)	10 (2.5)	<0.0001
Any macrovascular disease	46 (14.4)	25 (5.7)	<0.0001
Updated HbA _{1c} (%)	8.1 ± 1.6	8.1 ± 1.6	0.9

Perché parlare di SGLT2-i nel giovane?



■ DM1

■ DM2

DM2 342
DM1 1,011
NO DM 1,710

1986 e 2007

Età alla
diagnosi
1-18 anni

Complication-free survival in youth-onset diabetes cohorts. *A*: Retinopathy-free survival. *B*: Neuropathy-free survival. *C*: Nephropathy-free survival. *D*: Major complication (dialysis, blindness, and amputation)-free survival.

Quali farmaci a disposizione per il trattamento dei giovani pazienti DM2 in Italia?

Insulina

Analoghi lenti

- Detemir: bambini dall'età di 1 anno.
- Glargine U-100: bambini a partire dai 2 anni di età.

Analoghi ultralenti:

- Degludec: bambini dall'età di 1 anno.
- Glargine U-300: bambini a partire dai 6 anni di età.

Analoghi rapidi:

- Aspart: bambini dall'età di 1 anno
- LisPro: non limiti di età
- Glulisina: bambini a partire dai 6 anni di età

Metformina: bambini di età superiore ai 10 anni

Pioglitazone: solo negli adulti (>18 anni)

Quali farmaci a disposizione per il trattamento dei giovani pazienti DM2 in Italia?

DPP4i: solo negli adulti (>18 anni)

GLP1-RA:

- Exenatide: indicazione nei bambini dai 10 anni di età in su
- Liraglutide: indicazione solo in obesità per età >12 anni
- Semaglutide: indicazione solo in obesità per età >12 anni
- Dulaglutide: solo negli adulti (>18 anni)

SGLT2i

- Canagliflozin: solo negli adulti (>18 anni)
- Dapagliflozin: nei bambini con età >10 anni
- Empagliflozin: nei bambini con età >10 anni
- Ertugliflozin: solo negli adulti (>18 anni)

Quali studi hanno indagato l'utilizzo degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

Quali studi hanno indagato l'utilizzo degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

Tamborlane WV et al.

Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):341-350. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00052-3

Laffel LM et al. (DINAMO Study Group).

Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4

Quali studi hanno indagato l'utilizzo degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

Tamborlane WV et al.

Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study.

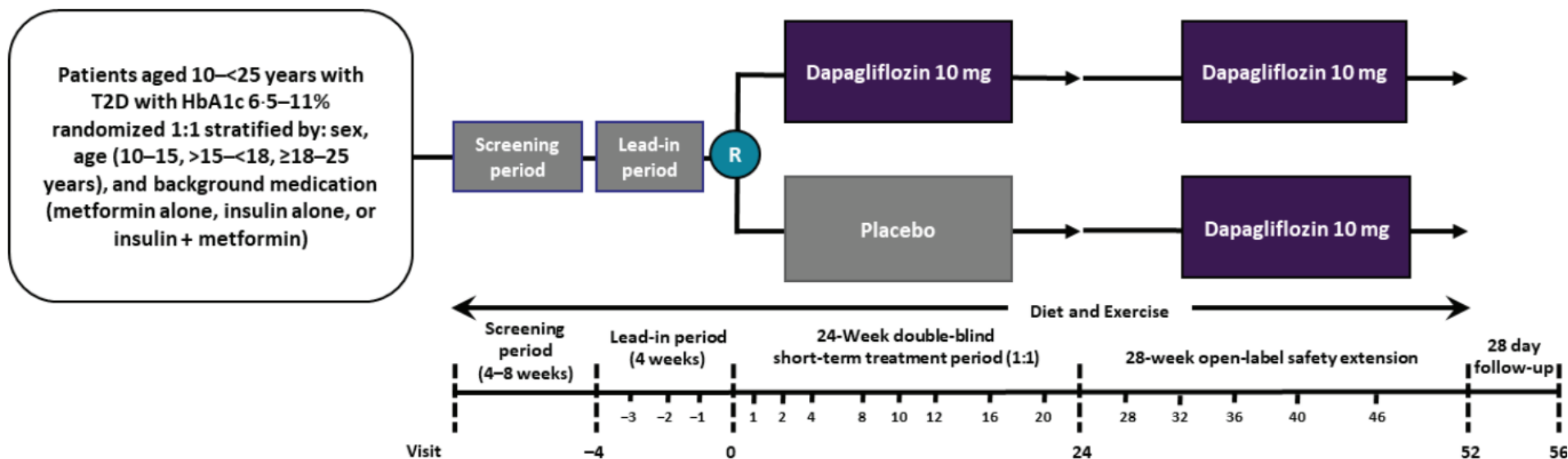
Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):341-350. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00052-3

Laffel LM et al. (DINAMO Study Group).

Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4

Figure S1: Study design



Participants were to maintain their baseline types of anti-hyperglycemic therapy throughout the study; T2D=type 2 diabetes

	Dapagliflozin 10 mg (N=39)	Placebo (N=33)	Total (N=72)
Mean age (SD), years	16.1 (3.3)	16.2 (3.6)	16.1 (3.4)
Age group			
10–15 years	16 (41%)	14 (42%)	30 (42%)
16–17 years	13 (33%)	10 (30%)	23 (32%)
18–24 years	10 (26%)	9 (27%)	19 (26%)
Sex			
Female	24 (62%)	19 (58%)	43 (60%)
Male	15 (38%)	14 (42%)	29 (40%)
Mean duration of type 2 diabetes (SD), years	3.10 (2.67)	3.15 (3.05)	3.12 (2.83)
Duration of type 2 diabetes			
<3 years	22 (56%)	21 (64%)	43 (60%)
3–10 years	15 (38%)	10 (30%)	25 (35%)
>10 years	2 (5%)	2 (6%)	4 (6%)
Mean HbA1c concentration (SD), %; mmol/mol	7.95% (1.59); 63 (17.4)	7.85% (1.19); 62 (13.0)	7.90% (1.41); 63 (15.4)
HbA1c concentration†			
<6.5%; <48 mmol/mol	5 (13%)	2 (6%)	7 (10%)
≥6.5% to <9%; ≥48 to <75 mmol/mol	25 (64%)	24 (73%)	49 (68%)
≥9% to ≤11%; ≥75 to ≤97 mmol/mol	7 (18%)	7 (21%)	14 (19%)
>11%; >97 mmol/mol	2 (5%)	0 (0%)	2 (3%)
Mean fasting plasma glucose concentration (SD), mmol/L; mg/dL	8.66 (3.09); 156.0 (55.7)	9.27 (3.51); 167.0 (63.2)	8.94 (3.28); 161.1 (59.1)
Mean bodyweight (SD), kg	89.2 (25.7)	92.5 (31.9)	90.7 (28.5)
Mean BMI (SD), kg/m ²	31.3 (7.5)	33.6 (8.8)	32.4 (8.1)
Mean standardised BMI (SD), Z score ‡	1.69 (0.91)	1.84 (1.08)	1.76 (0.98)
Mean eGFR (SD), mL/min/1.73 m ²	121.5 (22.4)	122.2 (26.0)	121.8 (23.9)
Mean systolic blood pressure (SD), mm Hg	119.4 (12.9)	118.2 (15.2)	118.8 (13.9)
Mean diastolic blood pressure (SD), mm Hg	73.4 (8.8)	75.8 (7.6)	74.5 (8.3)

(Table 1 continues on next page)

IN DOCTRINA ET IN USU

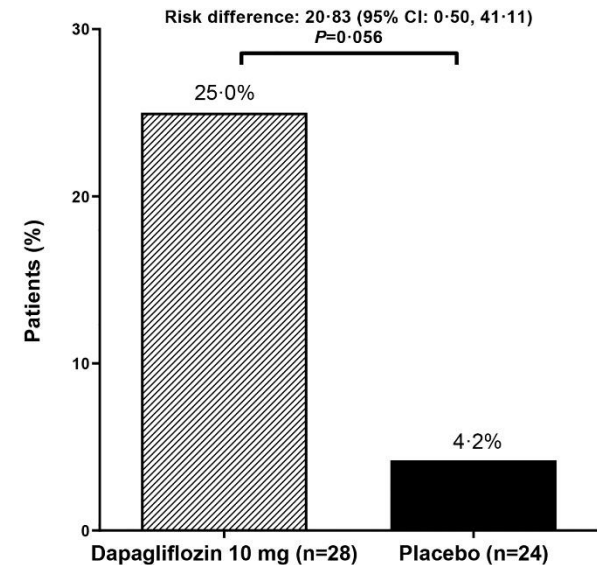
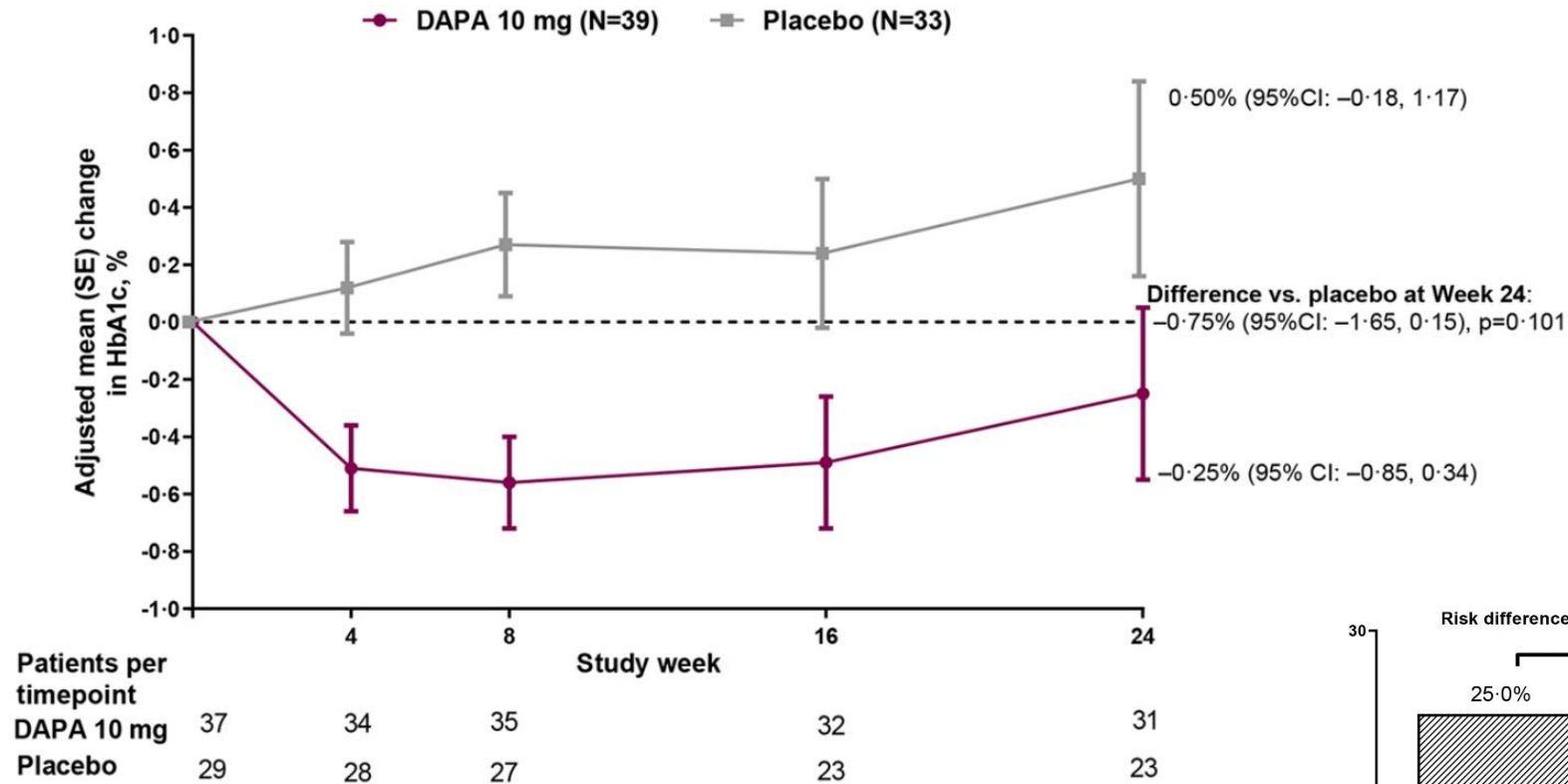
Praticamente ... diabetologia

TORINO 01.06.24

HOMO EST QUOD EST

Nutrire il futuro: strategie di prevenzione e cura

POLLENZO 23.11.24



Quali studi hanno indagato l'utilizzo degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

Tamborlane WV et al.

Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):341-350. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00052-3

Laffel LM et al. (DINAMO Study Group).

Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4

Quali studi hanno indagato l'utilizzo degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

Tamborlane WV et al.

Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study.

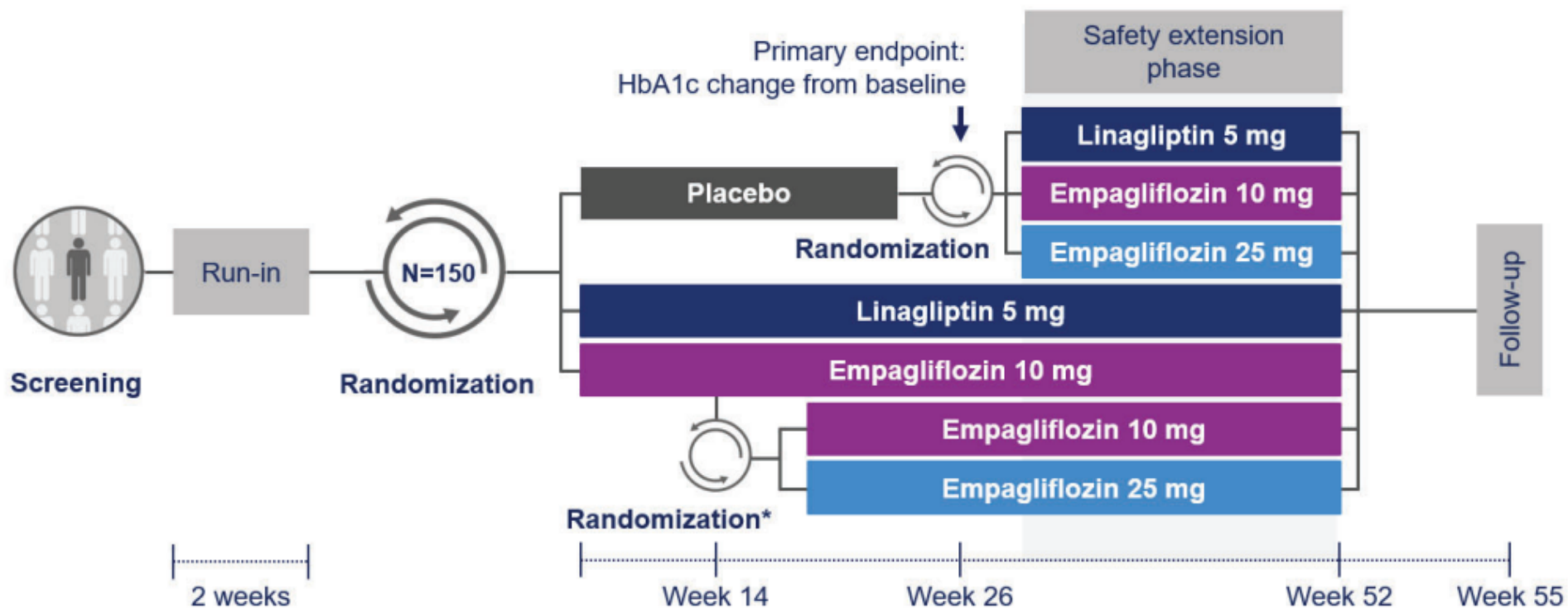
Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):341-350. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00052-3

Laffel LM et al. (DINAMO Study Group).

Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4

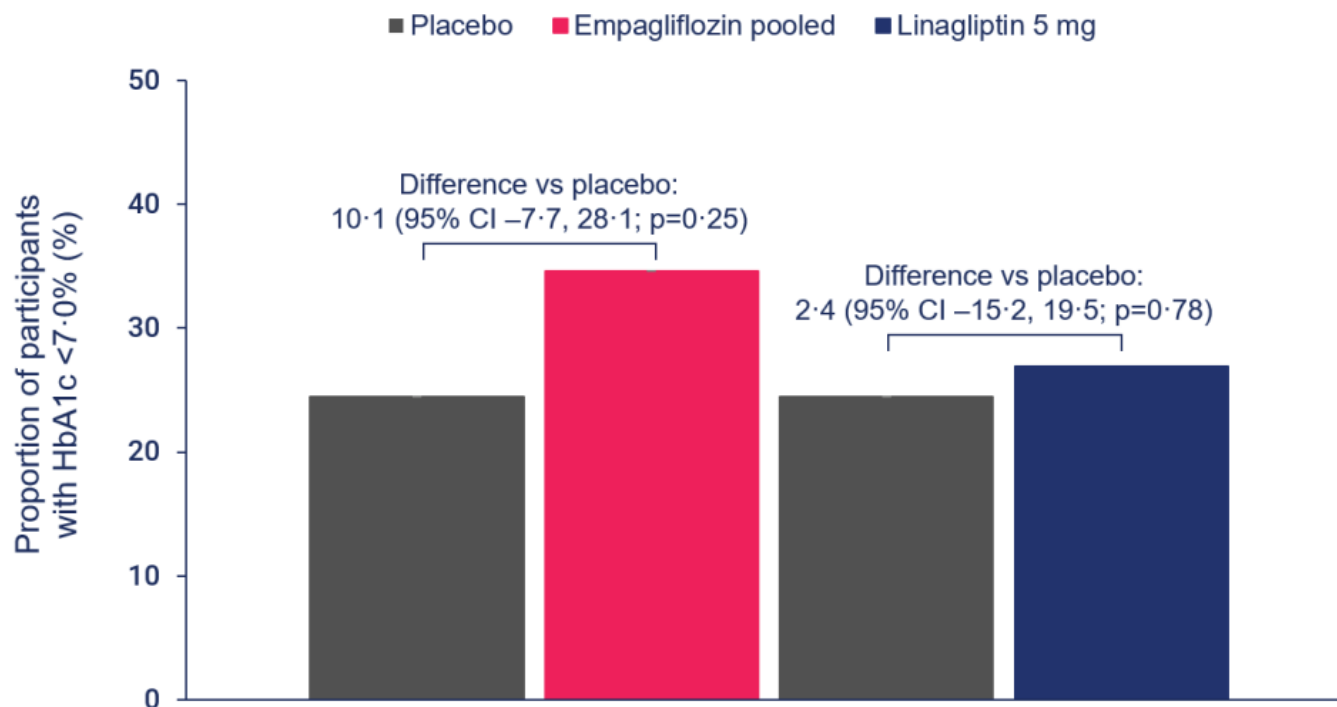
Figure S1: Study design



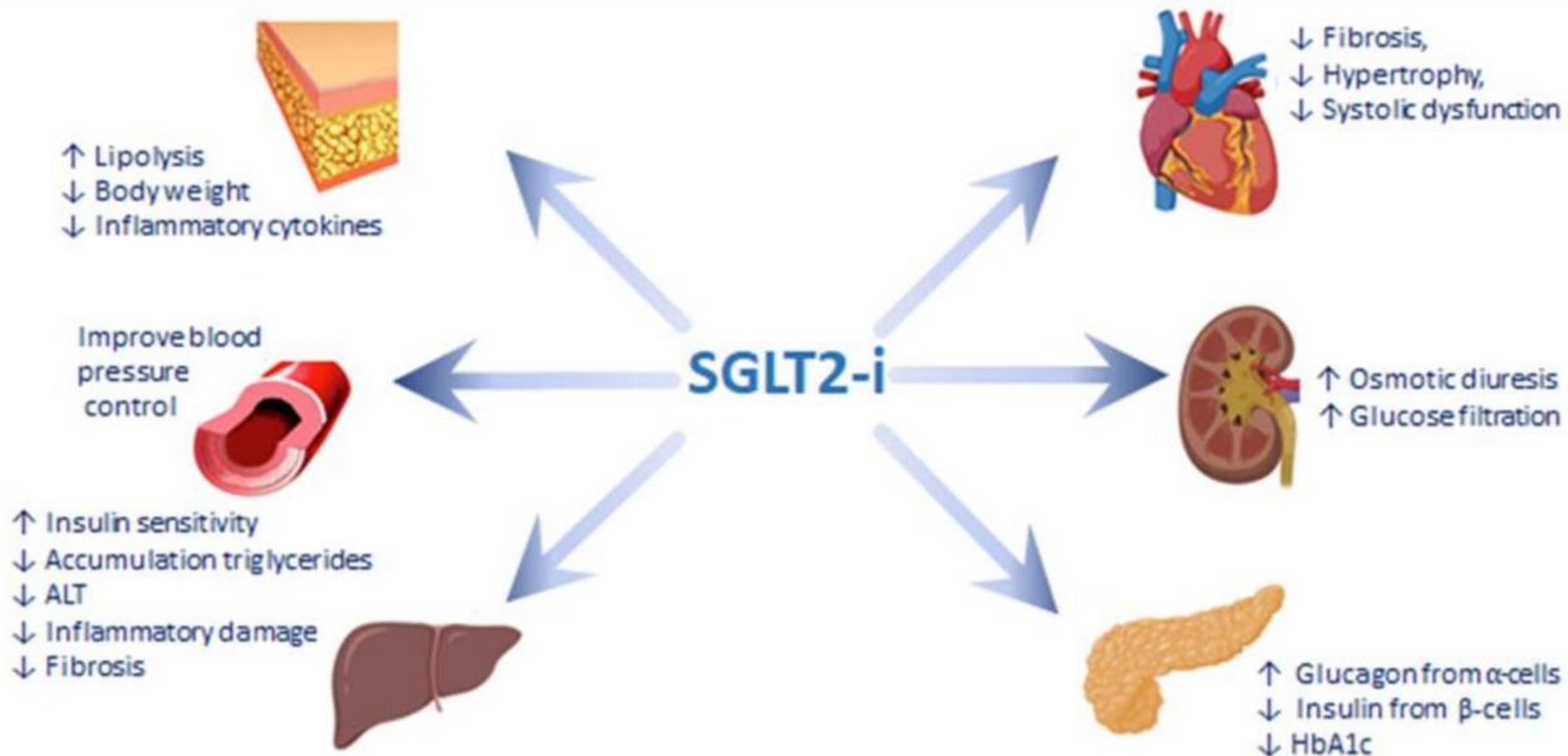
*Re-randomisation at week 14 for participants not achieving HbA1c less than 7.0% at week 12. HbA1c, glycated haemoglobin.

	Placebo (n=53)	Empagliflozin pooled (n=52)	Linagliptin 5 mg (n=52)
Sex			
Male	19 (36%)	19 (37%)	22 (42%)
Female	34 (64%)	33 (63%)	30 (58%)
Age, years			
Mean (SD)	14.6 (1.8)	14.4 (1.9)	14.6 (1.9)
Median (IQR)	14.0 (14.0-16.0)	15.0 (13.0-16.0)	14.5 (13.0-16.0)
Time since diagnosis of diabetes			
<1 year	18 (34%)	17 (33%)	16 (31%)
1-3 years	24 (45%)	21 (40%)	21 (40%)
>3 years	11 (21%)	14 (27%)	15 (29%)
BMI, kg/m²			
Mean (SD)	36.07 (10.07)	35.54 (7.17)	36.50 (7.55)
Median (IQR)	34.62 (29.81-41.31)	34.48 (30.41-40.95)	34.83 (31.63-40.77)
Fasting C-peptide, nmol/L			
Mean (SD)	0.8967 (0.4311)	0.9598 (0.5302)	1.1245 (0.6269)
Median (IQR)	0.8432 (0.5710-1.2112)	0.8449 (0.7096-1.1914)	0.9934 (0.6733-1.4257)
eGFR, mL/min/1.73 m²			
Mean (SD)	124.28 (22.96)	130.09 (26.78)	135.11 (36.42)
Median (IQR)	123.39 (106.04-141.14)	124.62 (107.87-146.42)	122.59 (110.75-148.23)
Tanner staging scoring score			
1	0	0	0
2-4	21 (40%)	24 (46%)	19 (37%)
5	32 (60%)	28 (54%)	33 (63%)
HbA_{1c}, %			
Mean (SD)	8.05 (1.23)	8.00 (1.29)	8.05 (1.11)
<8.5%	37 (70%)	36 (69%)	31 (60%)
≥8.5%	16 (30%)	16 (31%)	21 (40%)

B. HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol). Placebo n=53; empagliflozin pooled n=52; linagliptin n=52.



Multisystem effects of gliflozin



Mirarchi L et al.

SGLT2 Inhibitors as the Most Promising Influencers on the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.

Int J Mol Sci. 2022 Mar 27;23(7):3668. doi: 10.3390/ijms23073668

Quali gli effetti a lungo termine degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?

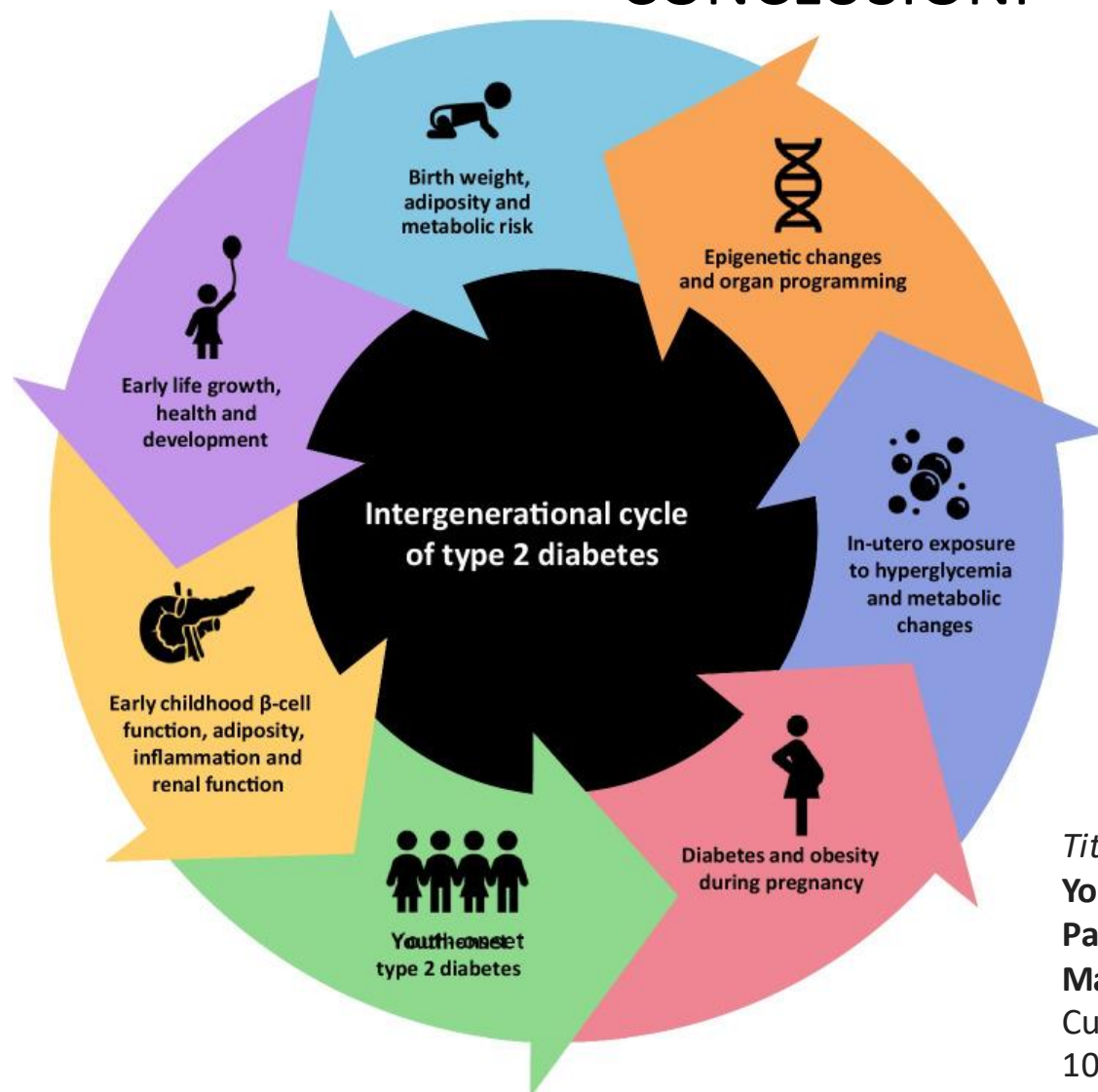
Quali gli effetti a lungo termine degli iSGLT2 nei Youth-onset Type 2 Diabetes?



CONCLUSIONI

- Il Youth-onset Type 2 Diabetes è un fenomeno in aumento
- Si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari precoci ed ad una aumentata mortalità
- Rispetto all'adulto abbiamo un ristretto pool di farmaci dal quale attingere, tra cui alcuni iSGLT2
- L'impiego di iSGLT2 nei giovani si è dimostrato efficace, seppure in modesta misura, e con un buon profilo di sicurezza
- Al momento non vi sono, e pertanto sono necessari, studi per valutare gli effetti a lungo termine degli iSGLT2 sulla popolazione dei giovani con DM2

CONCLUSIONI



Titmuss A et al.

Youth-onset Type 2 Diabetes: An Overview of Pathophysiology, Prognosis, Prevention and Management.

Curr Diab Rep. 2024 Aug;24(8):183-195. doi: 10.1007/s11892-024-01546-2.

IN DOCTRINA ET IN USU

Praticamente ... diabetologia

TORINO 01.06.24

HOMO EST QUOD EST

Nutrire il futuro: strategie di prevenzione e cura

POLLENZO 23.11.24

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**