

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

01 Marzo 2024



Dra Marta Vázquez del Campo
Médico Adjunto Medicina Interna

ÍNDICE

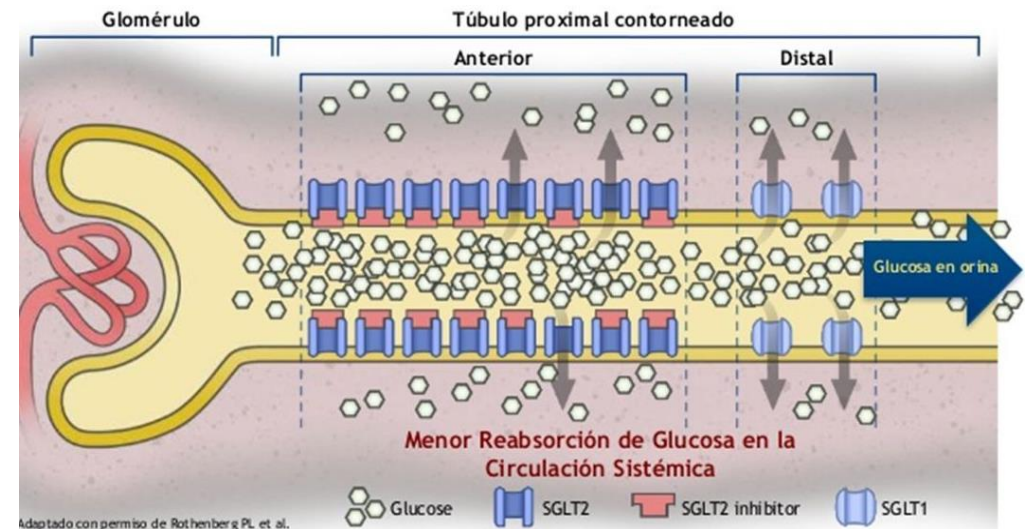
- Asociación de *ISGLT2* con reducción del riesgo de nefrolitiasis en pacientes con diabetes tipo 2
- Evaluación de la eficacia y seguridad de *Osetamivir* en la prevención de hospitalizaciones en pacientes ambulatorios adultos con infección por *influenza*.
Revision sistemática y metanálisis
- Asociación de diferentes tipos de antidiabéticos orales con la mejoría de enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes con diabetes tipo 2

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nephrolithiasis Risk in Patients With Type 2 Diabetes

Julie M. Paik, MD, ScD, MPH; Helen Tesfaye, PharmD, MSc; Gary C. Curhan, MD, ScD; Heidi Zakoul, BA; Deborah J. Wexler, MD, MSc; Elisabetta Patorno, MD, DrPH

- La prevalencia de nefrolitiasis esta aumentando progresivamente en EEUU en las últimas 4 décadas:
 - Prevalencia 12%. Gasto sanitario 10 millones dólares/año
 - **SE ASOCIA CON DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL (Factor de riesgo de ERC)**
- La **Diabetes y el síndrome metabólico** se asocian con un incremento del riesgo de litiasis renal en un **30%**
- La inhibición del **cotrasportador sodio/glucosa** del Túbulo CP mediada por *ISGLT2* podría reducir la formación de cálculos renales por diferentes mecanismos:
 - Diuresis osmótica (glucosuria y natriuresis)
 - Aumenta excreción urinaria de citrato y bicarbonato
 - Disminuye la expresión de osteopontina

¿El uso de ISGLT-2 podría asocia reducción del riesgo de nefrolitiasis en diabéticos?



DISEÑO

- **ESTUDIO COHORTES** a nivel nacional en EEUU
- 3 bases de datos: - *MEDICARE* para mayores 65 años
 - 2 planes de salud complementarios a medicare (*Clinformatics e IBM Market-Scan*)
- **SE ESTUDIÓ RESULTADOS DE *ISGLT2* FRENTE A COMPARADOR ACTIVO: **IDPP4/GLP-1****

CRITERIOS INCLUSIÓN

- Pacientes **≥ 18 años con Diabetes tipo 2**
- **NUEVA PRESCRIPCIÓN de *ISGLT2* o de sus comparadores (*IDPP4* o *GLP-1*)** entre 1 de abril 2013 y 31 de Diciembre 2020 (periodo de inclusión)

CRITERIOS EXCLUSIÓN

- Antecedente de **nefrolitiasis**
- Haber utilizado ***ISGLT2* o comparador (*IDPP4* o *GLP-1*) 365 días previos** a la inclusión
- Uso **concomitante** de *ISGLT2* + comparador
- **Trasplante** de órgano
- **ERC terminal**
- **Institucionalizado**

- **SEGUIMIENTO:** Hasta aparición de nefrolitiasis, abandono/interrupción de *ISGLT2*, cambio a fármaco comparador, muerte o fin del estudio
- **ANALISIS DE DATOS:** Julio 2021 a Junio 2023



OBJETIVO

Asociación de **ISGLT2** y riesgo de **nefrolitiasis** en la práctica clínica (población real)

VARIABLES

Outcome PRIMARIO

- **Nefrolitiasis** diagnosticada en entorno **hospitalario o ambulatorio** como causa de la hospitalización o necesidad de asistencia sanitaria

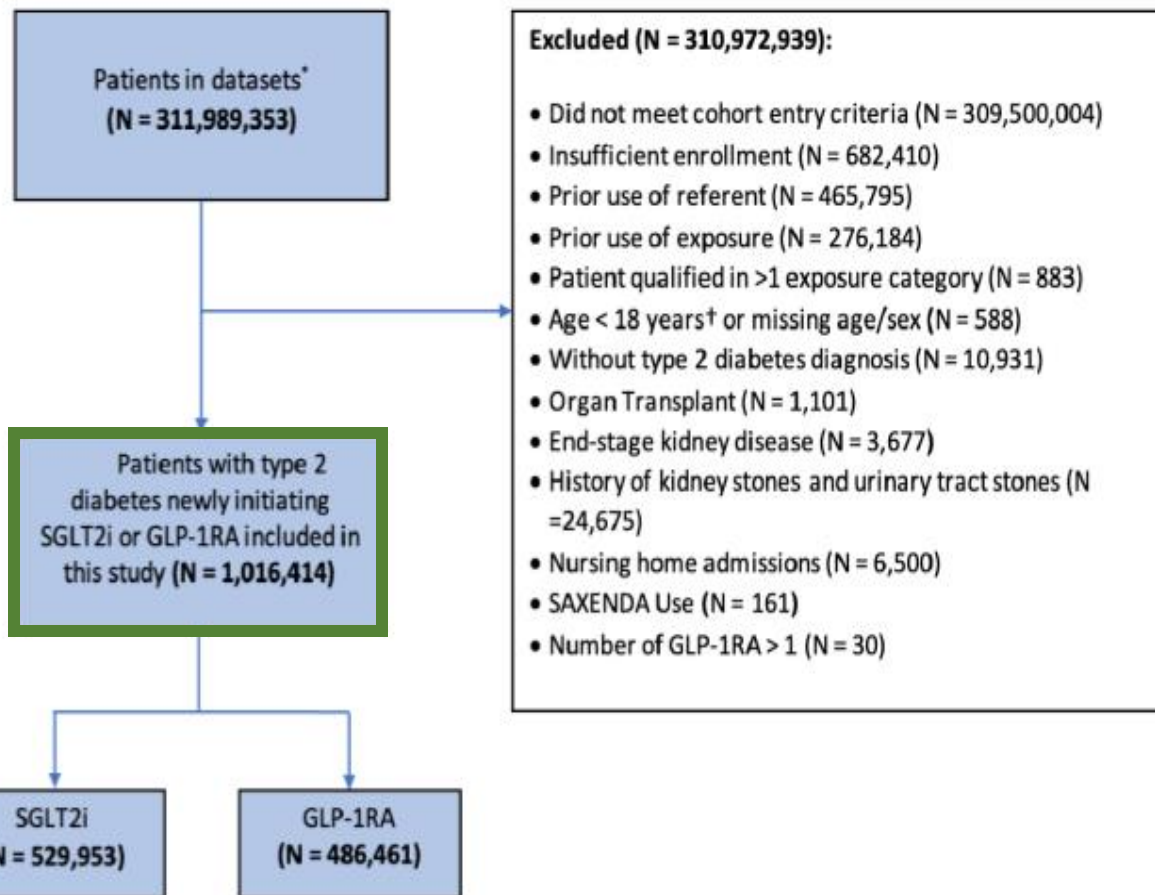
Outcome SECUNDARIO

- **Nefrolitiasis** diagnosticada en entorno **hospitalario** como **causa principal** de la hospitalización
- **Nefrolitiasis** diagnosticada en entorno **hospitalario** como **causa principal o secundaria** de la hospitalización
- **Necesidad de procedimiento/intervención** relacionado con nefrolitiasis **en los 90 días tras el diagnóstico**

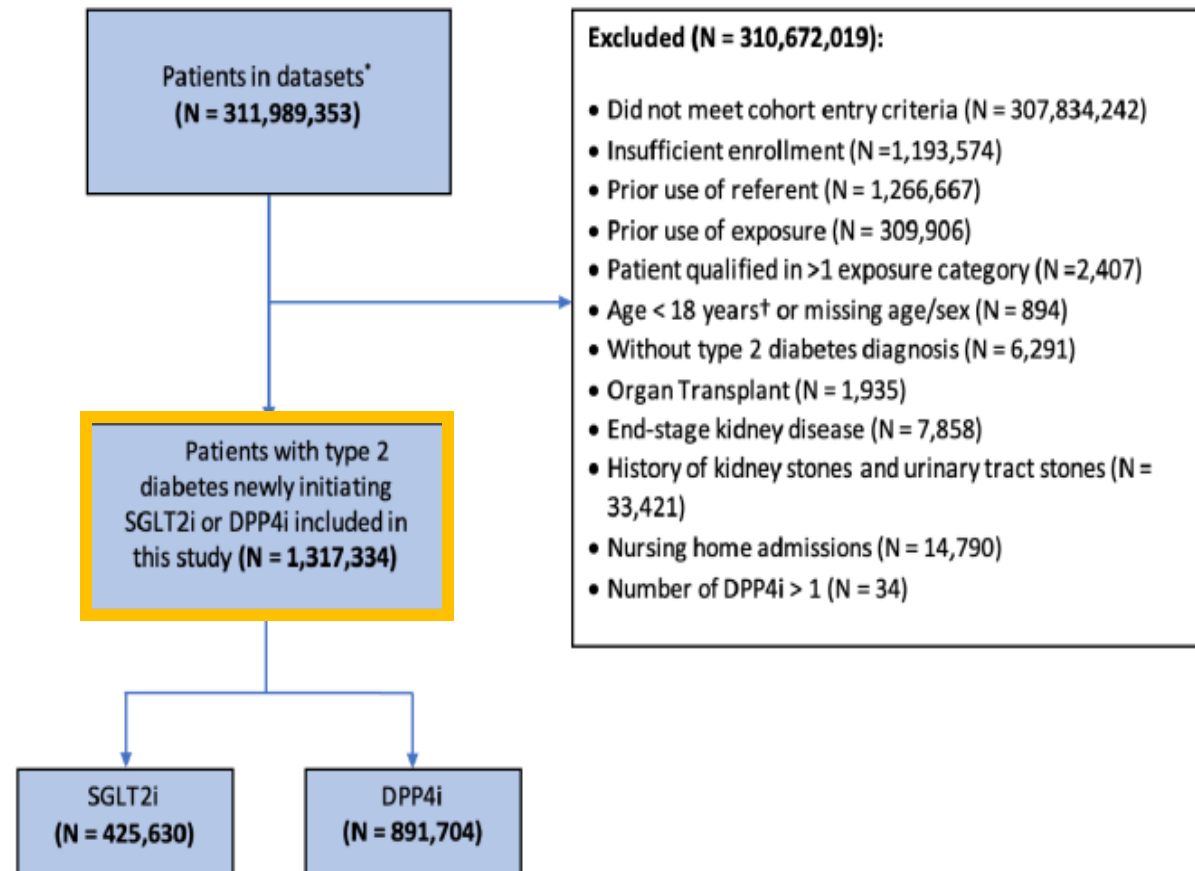
ANALISIS SUBGRUPOS

- **Edad** ≤ 70 años o > 70 años
- **Sexo**
- **Raza** blanca/no blanca (asiática, negra, hispana u otra)
- **ERC** estadio 1-2 o ERC estadio 3-4
- **Grado obesidad**: IMC < 30 , IMC 30-39.9, IMC ≥ 40

COHORTE *ISGLT2* vs *GLP1*



COHORTE *ISGLT2* vs *DPP4*



- Se analizaron **57 covariables** en cada cohorte (edad, IMC, raza, fármacos, comorbilidades... etc)
- **Se ajustaron las cohortes por puntaje de propensión**
- En cada cohorte los pacientes se emparejaron 1:1 >>> ***ISGLT2* vs *GLP1* (716.406 pacientes)**
>>> ***ISGLT* vs *DPP4* (662.056 pacientes)**

Table 1. Selected Baseline Characteristics in 1:1 Propensity Score-Matched Population Initiating Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) and SGLT2is vs Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP4is) Across 3 Databases^a

Variable	No. (%)		Standard difference	No. (%)		Standard difference
	SGLT2i	GLP-1RA		SGLT2i	DPP4i	
No. of patients	358 203	358 203	NA	331 028	331 028	NA
Age, mean (SD), y	61.4 (9.7)	61.4 (9.7)	0.0	61.8 (9.3)	61.7 (10.1)	0.0
Sex						0.0
Female	184 009 (51.4)	183 406 (51.2)	0.0	156 895 (47.4)	156 726 (47.3)	
Male	174 194 (48.6)	174 797 (48.5)	0.0	174 133 (52.6)	174 302 (52.7)	
Race and ethnicity ^b						
Asian	6446 (2.9)	6856 (3.1)	0.0	7828 (3.9)	7853 (3.9)	0.0
Black	25 528 (11.5)	25 488 (11.5)	0.0	22 459 (11.1)	22 584 (11.2)	0.0
Hispanic	21 974 (9.9)	22 093 (9.9)	0.0	20 526 (10.2)	20 641 (10.2)	0.0
White	158 658 (71.3)	158 113 (71.0)	0.0	142 087 (70.3)	141 825 (70.2)	0.0
Other or unknown ^c	9938 (4.5)	9994 (4.5)	0.0	9258 (4.6)	9255 (4.6)	0.0
Combined comorbidity score, mean (SD) ^d	1.2 (2.0)	1.2 (1.9)	0.0	1.1 (1.9)	1.0 (1.9)	0.0
Lifestyle factors						
Obesity	142 461 (39.8)	141 570 (39.5)	0.0	112 951 (34.1)	113 277 (34.2)	0.0
Smoking	60 879 (17.0)	61 507 (17.2)	0.0	54 216 (16.4)	55 283 (16.7)	0.0
Diabetic conditions						
Nephropathy	42 968 (12.0)	43 599 (12.2)	0.0	33 810 (10.2)	33 373 (10.1)	0.0
Retinopathy	39 755 (11.1)	40 340 (11.3)	0.0	33 472 (10.1)	32 208 (9.7)	0.0
Neuropathy	78 776 (22.0)	81 510 (22.8)	0.0	66 319 (20.0)	63 898 (19.3)	0.0
Ketoacidosis	2467 (0.7)	2453 (0.7)	0.0	2076 (0.6)	2061 (0.6)	0.0
Kidney and urinary system conditions						
Urinary tract infection	40 514 (11.3)	40 607 (11.3)	0.0	34 181 (10.3)	34 123 (10.3)	0.0
Genital infection	14 093 (3.9)	14 110 (3.9)	0.0	11 607 (3.5)	12 434 (3.8)	0.0
Acute kidney injury	9825 (2.7)	10 193 (2.8)	0.0	8104 (2.4)	7910 (2.4)	0.0
CKD stage						
1-2	12 547 (3.5)	11 883 (3.3)	0.0	10 546 (3.2)	9818 (3.0)	0.0
3-4	26 011 (7.3)	26 711 (7.5)	0.0	19 238 (5.8)	18 635 (5.6)	0.0
Hypovolemia or dehydration	9131 (2.5)	9128 (2.5)	0.0	7800 (2.4)	8279 (2.5)	0.0

- **Edad media 61 años**
- **Mujeres 47-51%**
- **Raza blanca 70%**
- **Obesidad 34-39%**
- **Fumadores 16%**
- **Nefropatía diabética 11%**
- **Neuropatía diabética 20-22%**
- **Retinopatía diabética 10%**
- **Antecedente ITU: 11%**
- **ERC avanzada 3-4: 5-7%**

Table 1. Selected Baseline Characteristics in 1:1 Propensity Score-Matched Population Initiating Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) and SGLT2is vs Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP4is) Across 3 Databases^a

Variable	No. (%)			Standard difference		
	SGLT2i	GLP-1RA		SGLT2i	DPP4i	
No. of patients	358 203	358 203	NA	331 028	331 028	NA
Diabetes treatment						
No. of antidiabetes medications, mean (SD) ^e	2.4 (1.0)	2.4 (1.0)	0.0	2.3 (0.9)	2.3 (0.8)	0.0
GLP-1RAs	NA	NA	NA	34 967 (10.6)	31 961 (9.7)	0.0
DPP4is	107 600 (30.0)	108 601 (30.3)	0.0	NA	NA	NA
Metformin	281 417 (78.6)	274 449 (76.6)	0.1	263 191 (79.5)	273 604 (82.7)	0.1
Sulfonylureas, second generation	142 754 (39.9)	142 830 (39.9)	0.0	126 555 (38.2)	127 109 (38.4)	0.0
Thiazolidinediones	31 223 (8.7)	34 618 (9.7)	0.0	29 949 (9.0)	24 414 (7.4)	0.1
Insulin	113 618 (31.7)	114 013 (31.8)	0.0	82 264 (24.9)	81 116 (24.5)	0.0
Cardiovascular conditions						
Hypertension	281 314 (78.5)	281 286 (78.5)	0.0	255 847 (77.3)	255 555 (77.2)	0.0
Hyperlipidemia	281 913 (78.7)	282 451 (78.9)	0.0	259 083 (78.3)	259 024 (78.2)	0.0
Coronary artery disease	79 665 (22.2)	75 479 (21.1)	0.0	72 835 (22.0)	66 863 (20.2)	0.0
Congestive heart failure	28 501 (8.0)	26 994 (7.5)	0.0	24 452 (7.4)	23 269 (7.0)	0.0
Cerebrovascular disease	35 642 (10.0)	34 349 (9.6)	0.0	31 756 (9.6)	32 071 (9.7)	0.0
Other comorbidities						
Primary hyperparathyroidism or parotidectomy	901 (0.3)	885 (0.2)	0.0	743 (0.2)	773 (0.2)	0.0
Hyperthyroidism and other thyroid gland disorders	28 820 (8.0)	28 777 (8.0)	0.0	23 701 (7.2)	24 117 (7.3)	0.0
Hypothyroidism	72 772 (20.3)	73 872 (20.6)	0.0	63 715 (19.2)	61 998 (18.7)	0.0

- **Media de Fármacos ADO: 2.4**

- Metformina 78-80%

- Sulfonylureas 2º G: 39%

- Insulina 24-31%

- TZD 7-9%

- **HTA 78%**

- **Dislipemia 78%**

- **Enfermedad coronaria 20%**

- **ICC 7%**

- **ACV 9%**

- **Hipotiroidismo 20%**

Table 1. Selected Baseline Characteristics in 1:1 Propensity Score-Matched Population Initiating Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) and SGLT2is vs Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP4is) Across 3 Databases^a

Variable	No. (%)		Standard difference	No. (%)		Standard difference
	SGLT2i	GLP-1RA		SGLT2i	DPP4i	
No. of patients	358 203	358 203	NA	331 028	331 028	NA
Other medications						
Thiazide and thiazidlike diuretics	49 960 (13.9)	49 843 (13.9)	0.0	43 686 (13.2)	43 455 (13.1)	0.0
Loop diuretics	47 895 (13.4)	48 365 (13.5)	0.0	40 012 (12.1)	39 297 (11.9)	0.0
ACEis, ARBs, or sacubitril/valsartan	265 123 (74.0)	263 991 (73.7)	0.0	241 262 (72.9)	239 930 (72.5)	0.0
β-Blockers, calcium channel blockers, or other antihypertensives	177 790 (49.6)	177 911 (49.7)	0.0	162 092 (49.0)	161 103 (48.7)	0.0
Mineralocorticoid antagonists	14 695 (4.1)	15 059 (4.2)	0.0	12 691 (3.8)	11 468 (3.5)	0.0
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	103 090 (28.8)	98 943 (27.6)	0.0	89 546 (27.1)	89 793 (27.1)	0.0
α-Blockers	27 551 (7.7)	27 579 (7.7)	0.0	25 158 (7.6)	25 117 (7.6)	0.0
Colchicine	4633 (1.3)	4610 (1.3)	0.0	4069 (1.2)	4057 (1.2)	0.0
Urate-lowering agents	17 269 (4.8)	17 511 (4.9)	0.0	15 218 (4.6)	15 103 (4.6)	0.0
Health care utilization						
Internist	322 410 (90.0)	321 234 (89.7)	0.0	298 033 (90.0)	297 227 (89.8)	0.0
Urologist	28 308 (7.9)	29 849 (8.3)	0.0	26 287 (7.9)	27 379 (8.3)	0.0
Endocrinologist	76 903 (21.5)	76 990 (21.5)	0.0	55 244 (16.7)	54 103 (16.3)	0.0
Nephrologist	14 642 (4.1)	15 166 (4.2)	0.0	11 406 (3.4)	11 171 (3.4)	0.0

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; NA, not applicable.

^a Patient characteristics were measured during the 12 months (365 days) preceding (and including) the date of treatment initiation. Data were pooled across 3 databases: Clinformatics (2013-2020), IBM MarketScan (2013-2019), and Medicare Fee-for-Service (2013-2018).

^b The race and ethnicity category only includes data from Clinformatics and

Medicare Fee-for-Service.

^c Other race and ethnicity includes North American Native, not specified, and unknown or missing.

^d The combined comorbidity score estimates 1-year mortality. The score range is -2 to 20. Lower values are associated with lower mortality risk, and higher values are associated with higher mortality risk.^{20,21}

^e Medications assessed on cohort entry date.

■ Uso de otros fármacos:

- Tiazidas 13%
- Diurético asa 13%
- IECA/ARA2: 73%
- BB: 49%
- AINEs: 27%

- Atención por Internistas 90%
- Atención por urólogos 8%
- Atención Endocrinos 16-21%
- Atención por Nefrología 4%

eTable 4. Follow-Up and Censoring Reasons for the SGLT2i vs. GLP-1RA and the SGLT2i vs. DPP4i Cohorts

	SGLT2i (N=358,203)	GLP-1RA (N=358,203)	SGLT2i (N=331,028)	DPP4i (N=331,028)
Follow-up time; days				
Mean (SD)	319 (337)	294 (209)	335 (355)	320 (331)
Median [IQR]	192 [88, 409]	174 [88, 368]	201 [92, 429]	194 [97, 408]
Censoring reasons; n (%)				
Outcome	4,670 (1.3)	6,134 (1.7)	4,438 (1.3)	5,769 (1.7)
Death	2,280 (0.6)	2,290 (0.6)	1,985 (0.6)	3,345 (1.0)
Start of an additional exposure	31,975 (8.9)	29,279 (8.2)	22,359 (6.8)	27,213 (8.2)
End of index exposure	181,572 (50.7)	188,766 (52.7)	174,108 (52.6)	175,952 (53.2)
End of study period	77,350 (21.6)	77,162 (21.5)	68,655 (20.7)	64,356 (19.4)
Disenrollment	60,200 (16.8)	54,144 (15.1)	59,483 (18.0)	54,393 (16.4)
Switched to Saxenda	156 (0.0)	428 (0.1)	-	-

SD: standard deviation; IQR: Interquartile range

Table 2. Nephrolithiasis Outcomes in 1:1 Propensity Score-Matched Initiators of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) Across 3 Databases^a

Outcome by database	No. events (IR per 1000 PY)		RD per 1000 PY (95% CI)	HR (95% CI)
	SGLT2i	GLP-1RA		
Primary outcome				
Kidney stone (any setting, code in any position)				
Clinformatics	1262 (13.9)	1787 (21.0)	-7.1 (-8.3 to -5.8)	0.67 (0.62 to 0.72)
IBM MarketScan	1426 (11.5)	2088 (19.0)	-7.6 (-8.6 to -6.6)	0.61 (0.57 to 0.65)
Medicare Fee-for-Service	1982 (20.2)	2259 (24.3)	-4.1 (-5.4 to -2.7)	0.83 (0.79 to 0.89)
Pooled	4670 (14.9)	6134 (21.3)	-6.4 (-7.1 to -5.7)	0.69 (0.67 to 0.72)
Secondary outcomes				
Kidney stone (inpatient, code in any position)				
Clinformatics	41 (0.5)	66 (0.8)	-0.3 (-0.5 to -0.1)	0.59 (0.40 to 0.87)
IBM MarketScan	171 (1.4)	249 (2.2)	-0.9 (-1.2 to -0.5)	0.61 (0.50 to 0.74)
Medicare Fee-for-Service	177 (1.8)	238 (2.5)	-0.7 (-1.2 to -0.3)	0.71 (0.58 to 0.86)
Pooled	389 (1.2)	553 (1.9)	-0.7 (-0.9 to -0.5)	0.65 (0.57 to 0.74)
Kidney stone (inpatient, code in primary position)				
Clinformatics	22 (0.2)	32 (0.4)	-0.1 (-0.3 to 0.0)	0.66 (0.38 to 1.13)
IBM MarketScan	25 (0.2)	83 (0.7)	-0.6 (-0.7 to -0.4)	0.27 (0.17 to 0.42)
Medicare Fee-for-Service	41 (0.4)	74 (0.8)	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.53 (0.36 to 0.77)
Pooled	88 (0.3)	189 (0.7)	-0.4 (-0.5 to -0.3)	0.45 (0.35 to 0.57)
Kidney stone (any setting, code in any position plus procedure) ^b				
Clinformatics	96 (1.1)	171 (2.0)	-0.9 (-1.3 to -0.6)	0.53 (0.41 to 0.68)
IBM MarketScan	115 (0.9)	266 (2.4)	-1.5 (-1.8 to -1.1)	0.39 (0.31 to 0.48)
Medicare Fee-for-Service	104 (1.1)	192 (2.0)	-1.0 (-1.3 to -0.6)	0.52 (0.41 to 0.65)
Pooled	315 (1.0)	629 (2.2)	-1.2 (-1.4 to -1.0)	0.47 (0.41 to 0.53)

RESULTADO NEFROLITIASIS

ISGLT2 vs GLP-1

716.406 pacientes (Emparejamiento 1:1)

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis en comparación con GLP-1

HR 0.69

RD 6.4 eventos/1000 pac/año

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis diagnosticada en entorno hospitalario

HR 0.65 (reducción 35%)

RD 0.7 eventos/1000 pac/año

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis diagnosticada en entorno hospitalario y como causa principal de hospitalización

HR 0.45 (reducción 55%)

RD 0.4 eventos/1000 pac/año

ISGLT2 asoció reducción significativa de necesidad de procedimiento/intervención relacionado con nefrolitiasis en los 90 días tras el diagnóstico

HR 0.47 (reducción 53%)

RD 1.2 eventos/1000 pac/año

Table 3. Nephrolithiasis Outcomes in 1:1 Propensity Score-Matched Initiators of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP4is) Across 3 Databases^a

Outcomes by database	No. events (IR per 1000 PY)		RD per 1000 PY (95% CI)	HR (95% CI)
	SGLT2i	DPP4i		
Primary outcome				
Kidney stone (any setting, code in any position)				
Clinformatics	1186 (13.6)	1617 (19.7)	-6.1 (-7.4 to -4.9)	0.70 (0.65 to 0.75)
IBM MarketScan	1422 (11.3)	1843 (16.6)	-5.4 (-6.3 to -4.4)	0.69 (0.64 to 0.74)
Medicare Fee-for-Service	1830 (20.8)	2309 (23.9)	-3.6 (-5.0 to -2.3)	0.84 (0.79 to 0.90)
Pooled	4438 (14.6)	5769 (19.9)	-5.3 (-6.0 to -4.6)	0.74 (0.71 to 0.77)
Secondary outcomes				
Kidney stone (inpatient, code in any position)				
Clinformatics	43 (0.5)	47 (0.6)	-0.1 (-0.3 to 0.1)	0.87 (0.57 to 1.31)
IBM MarketScan	164 (1.3)	214 (1.9)	-0.6 (-0.9 to -0.3)	0.68 (0.55 to 0.83)
Medicare Fee-for-Service	183 (2.0)	234 (2.4)	-0.4 (-0.8 to 0.0)	0.84 (0.69 to 1.02)
Pooled	390 (1.3)	495 (1.7)	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.77 (0.67 to 0.88)
Kidney stone (inpatient, code in primary position)				
Clinformatics	22 (0.3)	25 (0.3)	-0.1 (-0.2 to 0.1)	0.85 (0.48 to 1.50)
IBM MarketScan	32 (0.3)	59 (0.5)	-0.3 (-0.4 to -0.1)	0.48 (0.31 to 0.73)
Medicare Fee-for-Service	48 (0.5)	67 (0.7)	-0.2 (-0.4 to 0.1)	0.77 (0.53 to 1.12)
Pooled	102 (0.3)	151 (0.5)	-0.2 (-0.3 to -0.1)	0.66 (0.52 to 0.85)
Kidney stone (any setting, code in any position plus procedure) ^b				
Clinformatics	96 (1.1)	142 (1.7)	-0.6 (-1.0 to -0.3)	0.64 (0.50 to 0.83)
IBM MarketScan	146 (1.1)	242 (2.2)	-1.0 (-1.3 to -0.7)	0.53 (0.43 to 0.65)
Medicare Fee-for-Service	107 (1.2)	211 (2.1)	-1.0 (-1.3 to -0.6)	0.54 (0.43 to 0.68)
Pooled	349 (1.1)	595 (2.0)	-0.9 (-1.1 to -0.7)	0.56 (0.49 to 0.64)

RESULTADO NEFROLITIASIS

ISGLT2 vs DPP-4

662.052 pacientes (Emparejamiento 1:1)

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis en comparación con DPP4

HR 0.74

RD 5.3 eventos/1000 pac/año

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis diagnosticada en entorno hospitalario

HR 0.77 (reducción 23%)

RD 0.4 eventos/1000 pac/año

ISGLT2 asoció reducción significativa de nefrolitiasis diagnosticada en entorno hospitalario y como causa principal de hospitalización

HR 0.66 (reducción 34%)

RD 0.2 eventos/1000 pac/año

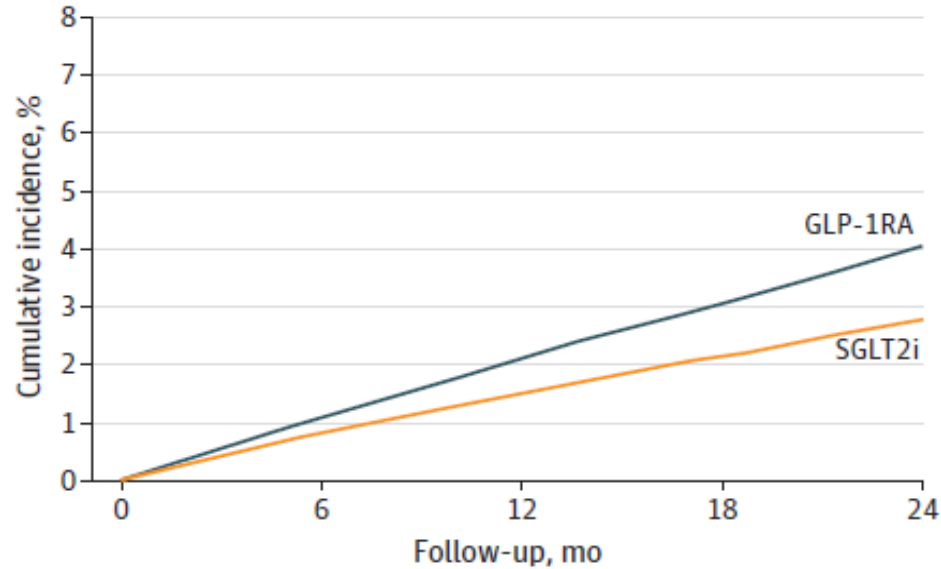
ISGLT2 asoció reducción significativa de necesidad de procedimiento/intervención relacionado con nefrolitiasis en los 90 días tras el diagnostico

HR 0.56 (reducción 44%)

RD 0.9 eventos/1000 pac/año

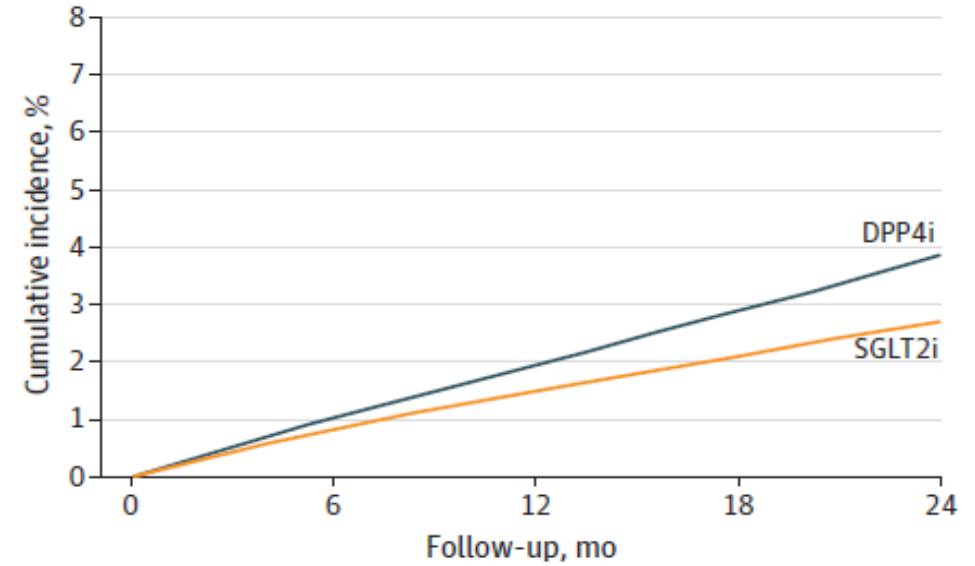
Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Nephrolithiasis in Initiators of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) vs Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) and SGLT2is vs Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP4is)

A SGLT2i vs GLP-1RA



No. at risk	0	6	12	18	24
SGLT2i	358203	184790	100669	61581	38070
GLP-1RA	358203	173224	90290	53433	31959

B SGLT2i vs DPP4i



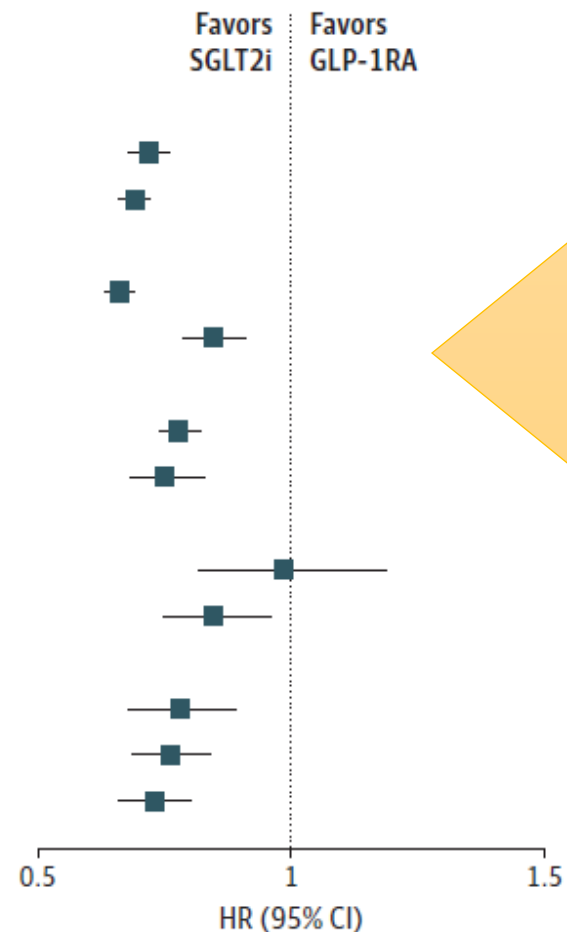
No. at risk	0	6	12	18	24
SGLT2i	331028	174966	98593	61380	39067
DPP4i	331028	171252	92529	56821	34745

Beneficio de **ISGLT2** a partir del 1º mes de tratamiento

ANALISIS SUBGRUPOS

A SGLT2i vs GLP-1RA

Subgroup	No. of events		RD per 1000 PY (95% CI)	HR (95% CI)
	SGLT2i (IR per 1000 PY)	GLP-1RA (IR per 1000 PY)		
Sex				
Female	1947 (12.9)	2629 (18.1)	-5.19 (-6.09 to -4.29)	0.72 (0.68 to 0.76)
Male	2684 (16.6)	3468 (24.4)	-7.83 (-8.86 to -6.81)	0.69 (0.66 to 0.72)
Age				
<70 y	3126 (13.5)	4322 (20.7)	-7.25 (-8.03 to -6.48)	0.66 (0.63 to 0.69)
≥70 y	1515 (18.8)	1756 (22.3)	-3.46 (-4.87 to -2.05)	0.85 (0.79 to 0.91)
Race				
White	2570 (18.3)	3148 (24.0)	-5.63 (-6.73 to -4.54)	0.78 (0.74 to 0.82)
Not White	690 (14.2)	886 (19.0)	-4.79 (-6.44 to -3.15)	0.75 (0.68 to 0.83)
CKD stage				
1-2	221 (22.0)	224 (22.2)	-0.16 (-4.27 to 3.95)	0.99 (0.82 to 1.19)
3-4	437 (22.9)	554 (26.4)	-3.51 (-6.58 to -0.45)	0.85 (0.75 to 0.96)
BMI				
<30	377 (18.4)	464 (23.9)	-5.44 (-8.30 to -2.58)	0.78 (0.68 to 0.89)
30-39	717 (17.3)	910 (22.7)	-5.42 (-7.36 to -3.48)	0.76 (0.69 to 0.84)
≥40	749 (16.6)	995 (22.8)	-6.24 (-8.09 to -4.40)	0.73 (0.66 to 0.80)



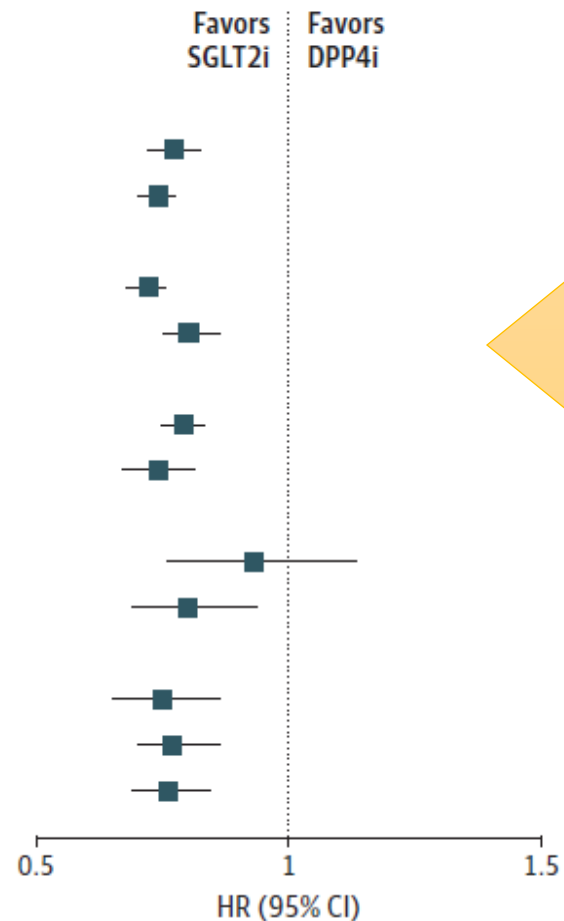
**MAYOR
REDUCCION DEL
RIESGO DE
NEFROLITIASIS
Varones
<70 años
IMC≥40**

Reducción significativa de nefrolitiasis con **ISGLT2** vs GLP-1 en todos los subgrupos excepto ERC 1-2

ANALISIS SUBGRUPOS

B SGLT2i vs DPP4i

Subgroup	No. of events		RD per 1000 PY (95% CI)	HR (95% CI)
	SGLT2i (IR per 1000 PY)	DPP4i (IR per 1000 PY)		
Sex				
Female	1710 (12.6)	2249 (16.5)	-3.91 (-4.82 to -3.01)	0.77 (0.72 to 0.82)
Male	2720 (16.3)	3462 (22.7)	-6.45 (-7.42 to -5.48)	0.74 (0.70 to 0.77)
Age				
<70 y	3022 (13.3)	3963 (19.2)	-5.86 (-6.62 to -5.09)	0.72 (0.68 to 0.75)
≥70 y	1384 (18.3)	1875 (22.8)	-4.52 (-5.94 to -3.11)	0.80 (0.75 to 0.86)
Race				
White	2357 (18.2)	3000 (23.2)	-5.09 (-6.19 to -3.98)	0.79 (0.75 to 0.83)
Not White	655 (13.6)	920 (18.7)	-5.09 (-6.69 to -3.49)	0.74 (0.67 to 0.81)
CKD stage				
1-2	178 (21.2)	202 (22.9)	-1.75 (-6.18 to 2.68)	0.93 (0.76 to 1.13)
3-4	306 (21.5)	422 (26.2)	-4.70 (-8.16 to -1.23)	0.80 (0.69 to 0.93)
BMI				
<30	352 (16.4)	476 (22.2)	-5.80 (-8.44 to -3.17)	0.75 (0.65 to 0.86)
30-39	646 (17.4)	828 (22.8)	-5.39 (-7.45 to -3.33)	0.77 (0.70 to 0.86)
≥40	621 (16.9)	790 (22.6)	-5.74 (-7.80 to -3.67)	0.76 (0.69 to 0.84)



MAYOR REDUCCION DEL RIESGO DE NEDFROLITIASIS
Varones <70 años IMC<30

De igual forma ocurrió una reducción significativa de nefrolitiasis con **ISGLT2 vs DPP4** en todos los subgrupos (excepto ERC 1-2)

CONCLUSIONES:

- ❑ En uso de **ISGLT2** en pacientes diabéticos tipo 2 se asocia a **reducción del riesgo de nefrolitiasis**, comparado con el uso de *DPP4* y *GLP-1*
 - **Se objetivo mayor reducción comparado con GLP1** (reducción 31%) que comparado con *DPP4* (reducción 26%)
 - La reducción del riesgo de nefrolitiasis **se objetivo de forma similar en medio hospitalario y como causa principal de hospitalización**
 - Es el 1º estudio que evalúa riesgo de nefrolitiasis con *ISGLT2* en EEUU y es por el momento el de mayor número de pacientes
- ❑ Esta reducción se objetivo de **forma similar en todos los subgrupos** analizados (sexo, edad, raza, IMC, grado ERC, IMC)
 - El subgrupo con mayor reducción de riesgo fue **Varones <70 años y comparado con GLP1**
- ❑ Para pacientes con DM-2, **un perfil individual de mayor riesgo de nefrolitiasis podría influir en decidir iniciar tratamiento con ISGL2** en vez de GLP-1/DPP4

Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza

A Systematic Review and Meta-Analysis

Ryan Hanula, BSc; Émilie Bortolussi-Courval, NClin; Arielle Mendel, MD, MSc; Brian J. Ward, MSc, MDCM;
Todd C. Lee, MD, MPH; Emily G. McDonald, MD, MSc

- Antes de la pandemia de COVID 19, **influenza era uno de los virus respiratorios asociado a mayor gravedad clínica:**
 - EEUU 2018-2019: 29 millones de casos de infección por influenza
380.000 hospitalizaciones
28.000 muertes
- La COVID 19 provocó una reducción temporal de la infección por *influenza*, esperando su **resurgir por la existencia de nuevas cepas y de una población menos inmune**
- **Oseltamivir es un antiviral comúnmente utilizado** con el fin de **acelerar recuperación y prevenir complicaciones**, a pesar de su uso generalizado la evidencia de metanálisis previos ofrecen conclusiones contradictorias sobre su eficacia.

¿Oseltamivir reduce las complicaciones graves que requieren hospitalización?

¿Es un tratamiento médico de alto valor?

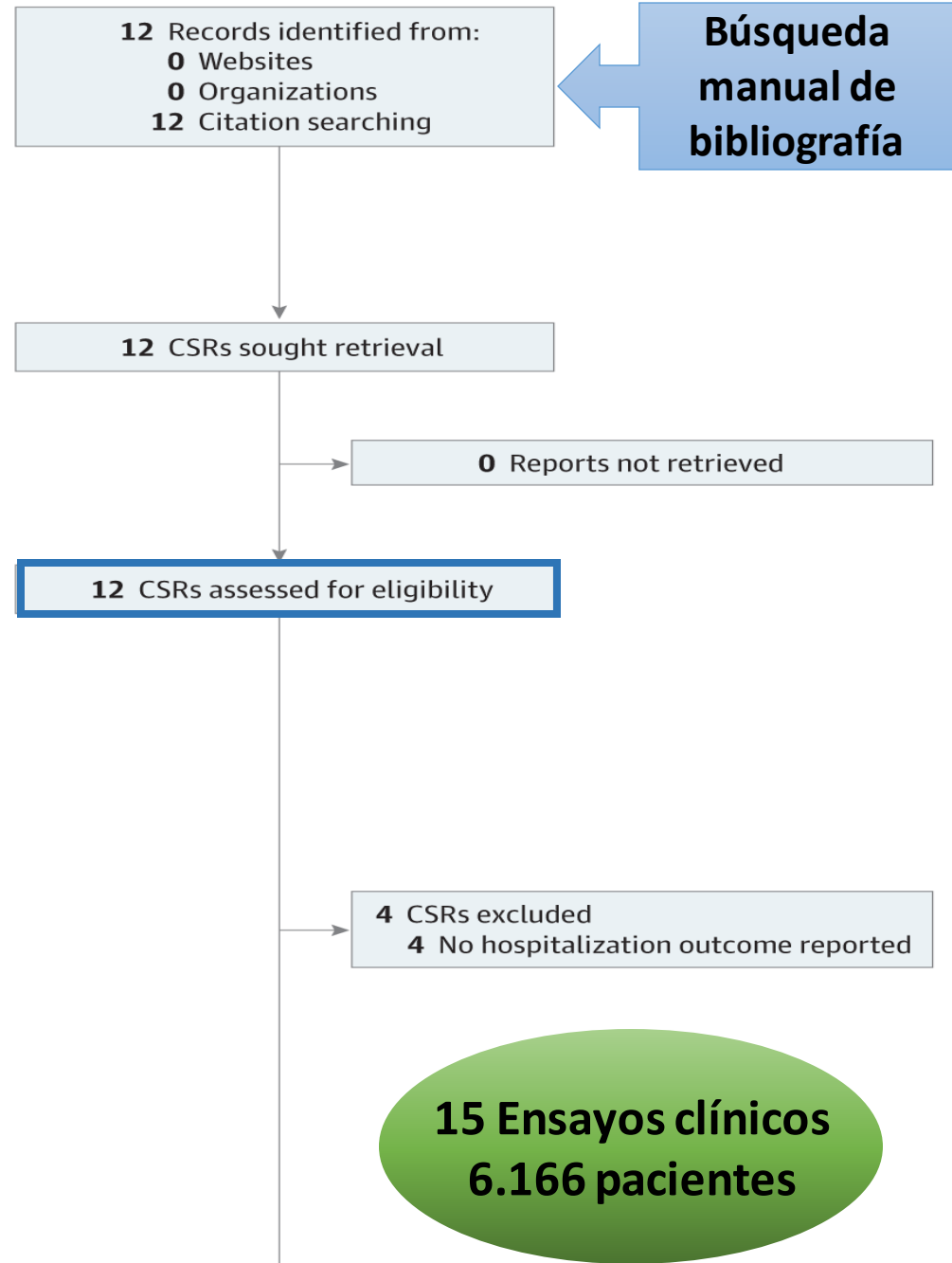
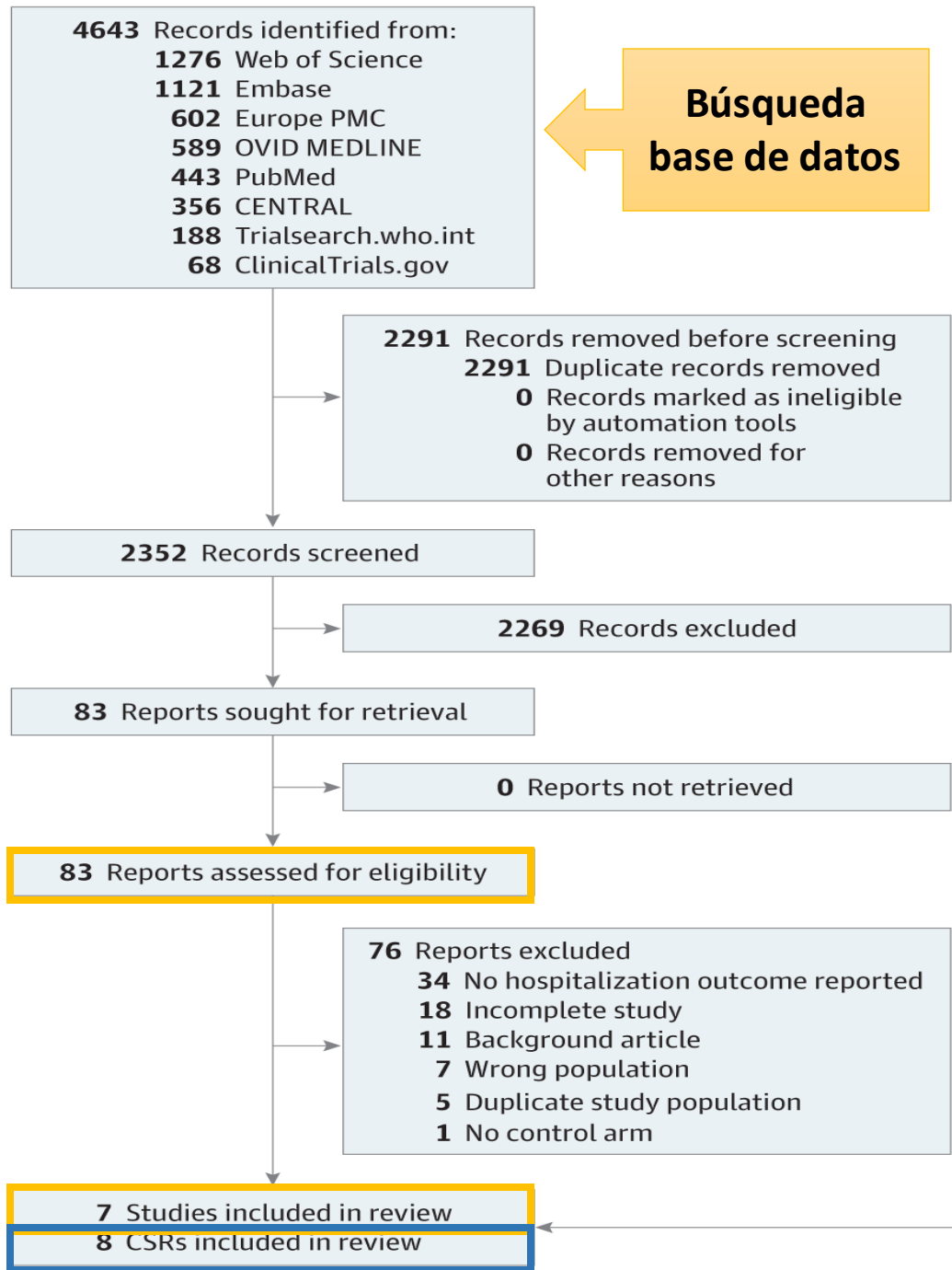
DISEÑO

- BUSQUEDA FUENTE DATOS: *PubMed, Medline, Embase, Cochrane, Clinical trials...*
- **ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS** realizados hasta Enero 2022:



CRITERIOS INCLUSIÓN PARA ELECCION ENSAYOS CLÍNICOS:

- Pacientes en ámbito ambulatorio mayores de **12 años**
- Comparación **oseltamivir** vs **placebo o tratamiento estándar**
- Uso de dosis oral recomendada oseltamivir **75 mg/12 horas** durante **5 días**
- Infección por *influenza* **confirmada:**
 - Cultivo viral
 - Serologías (Aumento x4 veces título Ac a los 30 días)
 - PCR
 - Test rápido Ag



OBJETIVO



- Evaluar la **EFICACIA y SEGURIDAD** de *oseltamivir* en la **PREVENCIÓN DE HOSPITALIZACIÓN** en pacientes ambulatorios adultos y adolescentes con infección por *influenza*

VARIABLES

**OUTCOME
PRIMARIO
EFICACIA**

- **HOSPITALIZACIÓN POR CUALQUIER CAUSA** durante el periodo de tratamiento o seguimiento:
 - Solo se tiene en cuenta 1º HOSPITALIZACIÓN, NO REINGRESOS
 - Excluidas visitas a Urgencias con alta directa

**OUTCOME
PRIMARIO
SEGURIDAD**

- **EVENTOS ADVERSOS** relacionados con *oseltamivir*:
 - Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
 - Cardíacos: arritmias
 - Psiquiátricos: agitación, ansiedad, delirio, alucinaciones, trastorno conducta
 - NRL: Cefalea, insomnio, convulsión,

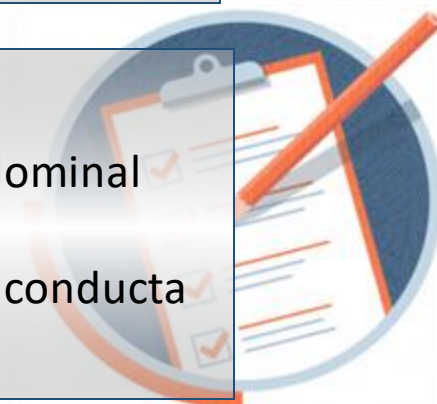


Table 1. Study Design and Population Characteristics

Source	ITTI population No. (control, oseltamivir)	Comparator	Duration of follow-up, d	Method to confirm influenza infection	Sponsor	Female, No. (%)	Male, No. (%)	Mean age	Mean weight /BMI	No. (%) Race and ethnicity ^a	Influenza type A
Beigel et al, ^{1,2} 2020	279, 277	Placebo	28	Rapid antigen	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	347 (62.4)	209 (37.6)	NR	NR	Asian, 385 (69.2) Black, 18 (3.2) White, 150 (27.0) Other, 3 (0.5)	387 (69.6)
Hayden et al, ¹⁵ 2018	231, 377	Placebo	21	RT-PCR	Shionogi	270 (44.4)	338 (55.6)	35.2	68.3 kg	Asian, 483 (79.4) Black, 20 (3.3) White, 100 (16.4) Other, 5 (0.8)	537 (88.3)
Ison et al, ¹⁴ 2020	386, 389	Placebo	21	RT-PCR	Shionogi	404 (52.1)	371 (47.9)	51.5	79.3 kg	Asian, 320 (41.6) Black, 59 (7.7) White, 382 (49.6) Other, 9 (1.2)	427 (55.1)
Lin et al, ²⁸ 2006 ^b	29, 27	Placebo	21	Viral culture	Shanghai Roche	23 (41.1)	33 (58.9)	50.3	65 kg	NR	NR
Roberts et al, ²⁹ 2019	7, 7	Placebo	28	Rapid antigen	GSK	3 (21.4)	11 (78.6)	34.9	30.5 (BMI)	Asian, 2 (14.3) Black, 1 (7.1) White, 11 (78.6) Other, 0 (0)	7 (50.0)
Dorkings WV15670, ³¹ 1998 ^b	161, 158	Placebo	21	Viral culture	Roche	239 (50.1)	238 (49.9)	37.8	74.1 kg	Asian, 21 (4.4) Black, 6 (1.3) White, 448 (93.9) Other, 2 (0.4)	302 (64.3)
Dorkings WV15671, ³² 1999 ^b	129, 124	Placebo	21	Viral culture	Roche	222 (53.1)	196 (46.9)	32.3	80.5 kg	Asian, 6 (1.4) Black, 41 (9.8) White, 341 (81.6) Other, 30 (7.2)	235 (56.1)
McGarty M76001, ³⁰ 2000 ^b	361, 702	Placebo	21	Viral culture	Roche	808 (55.8)	639 (44.2)	35.2	78.1 kg	Asian, 25 (1.7) Black, 117 (8.1) White, 1184 (81.8) Other, 121 (8.4)	866 (59.8)
Grosse WV15707, ³³ 1999 ^b	6, 6	Placebo	21	Viral culture	Roche	12 (46.2)	14 (53.8)	71.6	77.0 kg	Asian, 1 (3.8) Black, 0 (0) White, 14 (53.8) Other, 11 (42.3)	12 (46.2)
McCarvil WV15812 and WV15872, ³⁴ 2000 ^b	133, 118	Placebo	21	Viral culture	Roche	224 (55.9)	177 (44.1)	51.8	77.8 kg	Asian, 4 (1.0) Black, 7 (1.7) White, 375 (93.5) Other, 15 (3.7)	205 (51.0)
Roche WV15819, WV15876, and WV15978, ³⁵ 2000 ^b	254, 223	Placebo	21	Viral culture	Roche	419 (57.0)	316 (43.0)	73	74.6 kg	Asian, 2 (0.3) Black, 9 (1.2) White, 721 (98.1) Other, 3 (0.4)	449 (61.1)
Roche WV16277, ³⁶ 2003 ^b	109, 119	Placebo	21	Viral culture	Roche	227 (50.3)	224 (49.7)	34.9	72.8 kg	Asian, 2 (0.4) Black, 3 (0.7) White, 445 (98.7) Other, 1 (0.2)	205 (45.5)
Dorkings WV15730, ³⁷ 1999 ^b	19, 19	Placebo	21	Viral culture	Roche	28 (48.3)	30 (51.7)	35.2	72.1 kg	Asian, 2 (3.4) Black, 1 (1.7) White, 54 (93.1) Other, 1 (1.7)	36 (62.1)
Fry et al, ²⁷ 2014	64, 76	Placebo	Followed up until 7 d after symptoms resolved	RT-PCR	Centers for Disease Control and Prevention	563 (47.3)	627 (52.7)	NR	NR	NR	762 (65.5)
Butler et al, ¹³ 2020	674, 702	Standard of care	28	PCR	European Commission's Seventh Framework Programme	1821 (55.9)	1438 (44.1)	NR	NR	NR	948 (29.0)

Abbreviations: BMI, body mass index; ITTI, intention-to-treat infected; PCR, polymerase chain reaction; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; NR, not reported.

^a In this review, "other" race and ethnicity is defined as any other race or ethnicity other than White, Black, or Asian (ie, Hispanic, American Indian, or Alaska Native) as well as those participants whose identity was not provided or collected (ie, not available).

^b Denotes studies that used serological testing alongside viral culture to confirm influenza diagnoses. Overall trial demographics were based on the total study populations. Demographics for the desired 12 years and older population extracted from Fry²⁷ (2014) and the Butler¹³ (2020) data request were not provided, thus their entire populations are represented.

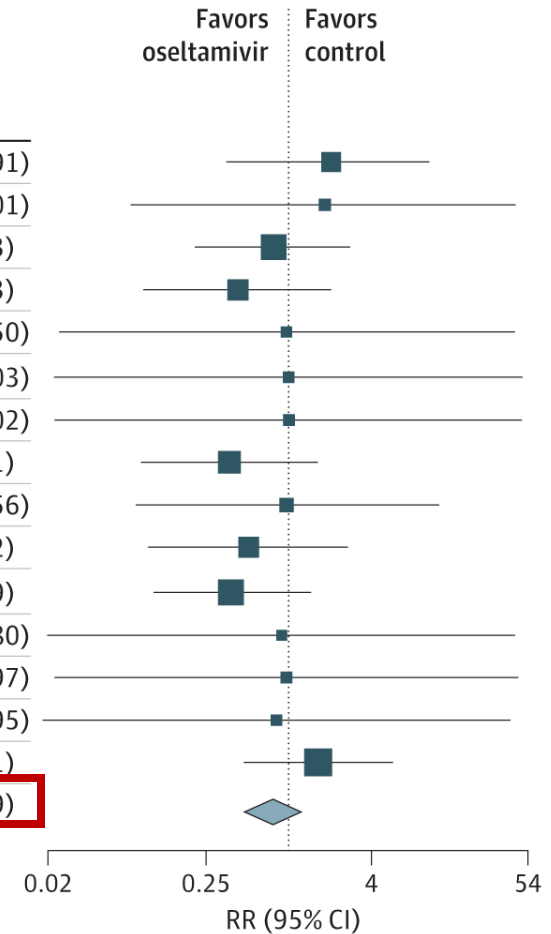
6.166 pacientes

**Oseltamivir
53.9%**

**Placebo/
Tto estándar
46.1%**

- **Edad media 45.3 años**
 - **Mujeres 53.6%**
 - **Raza blanca 70%, Asiática 20%**
 - **Influenza A 60.3%**
-
- **60% patrocinados industria (Roche)**
-
- **Método confirmación influenza:**
 - Cultivo viral 9/15
 - PCR 4/15
 - Ag rápido 2/15
-
- **Seguimiento 21-28 días**
-
- **Placebo como principal controlador**

Study	Oseltamivir		Control		RR (95% CI)	Weight, %
	Yes	No	Yes	No		
Beigel et al, ¹² 2020	4	273	2	277	2.01 (0.37-10.91)	8.65
Hayden et al, ¹⁵ 2018	1	376	0	231	1.84 (0.08-45.01)	2.42
Ison et al, ¹⁴ 2020	4	385	5	381	0.79 (0.21-2.93)	14.44
Lin et al, ²⁸ 2006	2	25	5	24	0.43 (0.09-2.03)	10.22
Roberts et al, ²⁹ 2019	0	7	0	7	1.00 (0.02-44.50)	1.71
Dorkings, ³¹ 1998	0	158	0	161	1.02 (0.02-51.03)	1.61
Dorkings, ³² 1999	0	124	0	129	1.04 (0.02-52.02)	1.61
McGarty, ³⁰ 2000	3	699	4	357	0.39 (0.09-1.71)	11.09
Grosse, ³³ 1999	1	5	1	5	1.00 (0.08-12.56)	3.85
McCarvil, ³⁴ 2000	2	116	4	129	0.56 (0.11-3.02)	8.75
Roche WV15819, WV15876, WV15978, ³⁵ 2000	3	220	8	246	0.43 (0.11-1.59)	14.28
Roche WV16277, ³⁶ 2003	0	119	0	109	0.92 (0.02-45.80)	1.61
Dorkings, ³⁷ 1999	0	19	0	19	1.00 (0.02-47.97)	1.65
Fry et al, ²⁷ 2014	0	76	0	64	0.84 (0.02-41.95)	1.62
Butler et al, ¹³ 2020	7	695	4	670	1.68 (0.49-5.71)	16.48
Overall					0.79 (0.48-1.29)	



Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$; $H^2 = 1.00$
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(14) = 5.49$; $P = .98$
 Test of $\theta = 0$: $Z = -0.94$; $P = .34$

**RESULTADO VARIABLE EFICACIA:
 Número 1º hospitalizaciones**

El número de Hospitalizaciones fue muy bajo en ambos grupos (0.81%)

***Oseltamivir* no asoció reducción significativa del riesgo de hospitalización:
 RR 0.79 (0.48-1.29)
 RR -0.17 (-0.23 a 0.48)**

No patrocinados

Sponsor.	Oseltamivir.		Control		Favores oseltamivir	Favores control
	Yes.	No.	Yes.	No.		
Beigel	4.	273.	2.	277.		
Hayden.	1.	376.	0.	231.		
Ison	4.	385.	5.	381.		
Roberts	0.	7.	0.	7.		
Fry.	0.	76.	0.	64.		
Butler.	7.	695.	4.	670.		

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$.
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(5) = 1.08$, $p = 0.96$
 Test of $\theta = 0$: $z = 0.73$, $p = 0.46$.

patrocinados industria

Lin	2.	25.	5.	24.		
Dorkings (WV15670).	0.	158.	0.	161.		
Dorkings (WV15671).	0.	124.	0.	129.		
McGarty (MV76001).	3.	699.	4.	357.		
Grosse (WV15707).	1.	5.	1.	5.		
McCarvil (WV15812).	2.	129.	4.	132.		
WV15819 / WV15876 / WV15978.	3.	246.	8.	253.		
WV16277.	0.	119.	0.	109.		
Dorkings (WV15730).	0.	19.	0.	19.		

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$.
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(8) = 1.05$, $p = 1.00$
 Test of $\theta = 0$: $z = -2.04$, $p = 0.04$.

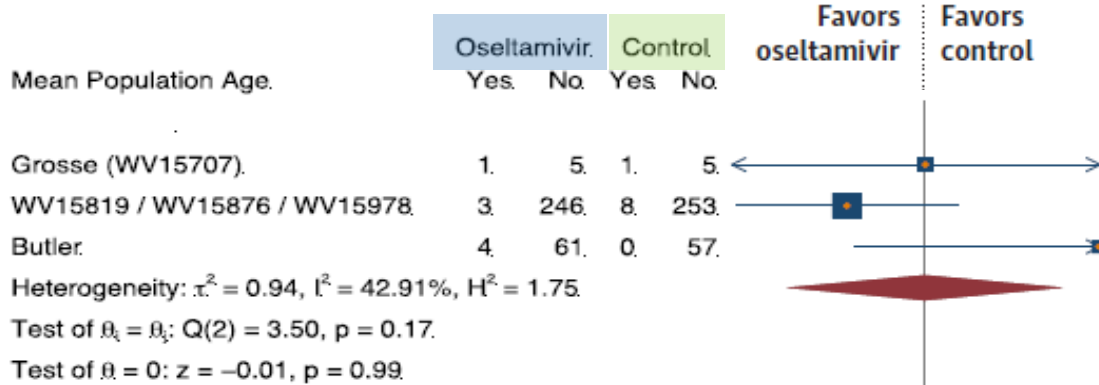
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$.
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(14) = 5.81$, $p = 0.97$.
 Test of $\theta = 0$: $z = -1.02$, $p = 0.31$.
 Test of group differences: $Q_b(1) = 3.67$, $p = 0.06$.

ANALISIS EFICACIA (1º hospitalización) POR SUBGRUPOS

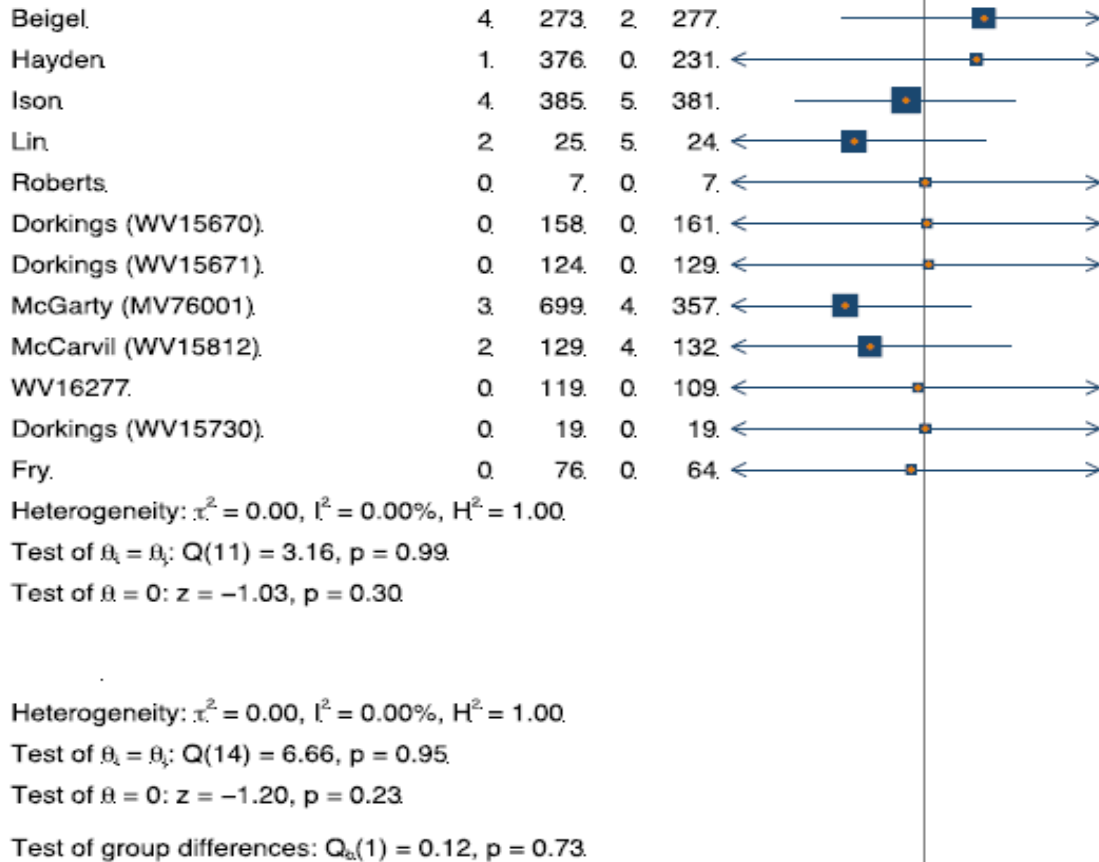
Ensayos patrocinados industria
vs
no patrocinados

El riesgo de Hospitalización
varía sustancialmente entre
ensayos patrocinados
con reducción significativa del riesgo
RR 0.50 (0.25-0.97)
vs
no patrocinados
sin reducción significativa del riesgo
RR 0.51 (0.26-1.02)

≥65 años



<65 años



ANALISIS EFICACIA (1º hospitalización) POR SUBGRUPOS

Edad <65 años vs ≥65 años

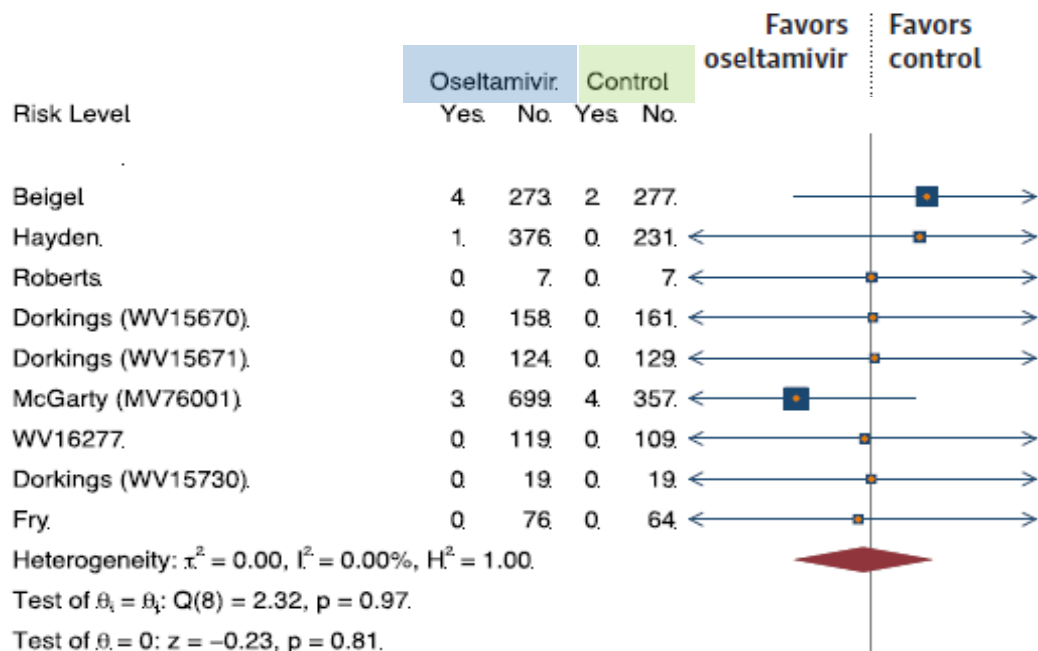
Oseltamivir no asoció
reducción significativa de
hospitalizaciones en poblaciones
de más edad

<65 años RR 0.73 (0.41-1.29)

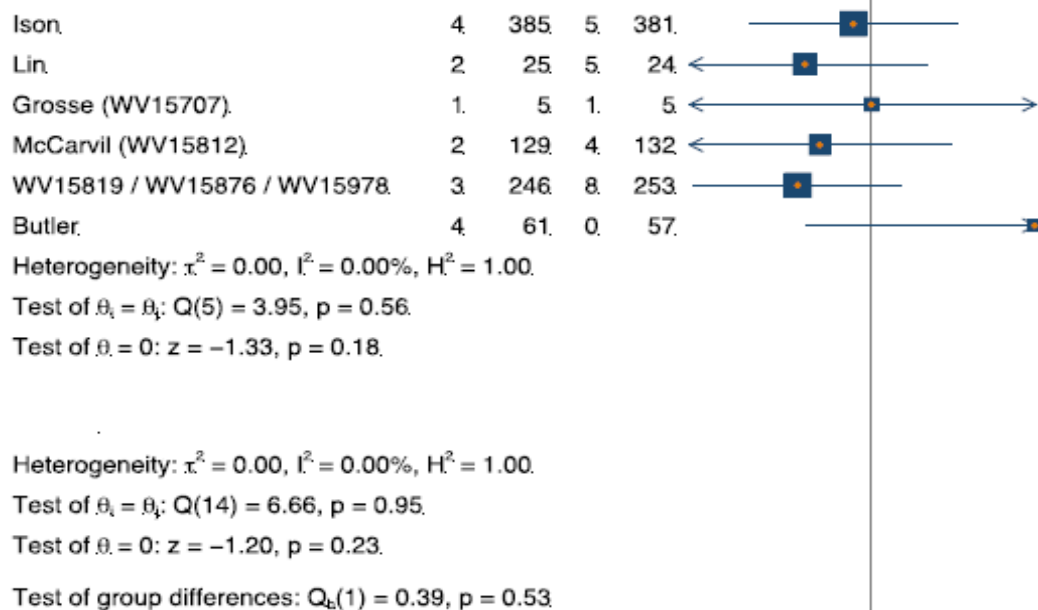
vs

≥65 años RR 1.01 (0.21-4.90)

Bajo riesgo



Alto riesgo



ANALISIS EFICACIA (1º hospitalización) POR SUBGRUPOS

Poblacion **ALTO RIESGO**
(≥65 años, comorbilidades)
vs **BAJO RIESGO**

Oseltamivir no asoció
reducción significativa de
hospitalizaciones en el subgrupo de
alto riesgo

BAJO RIESGO RR 0.65 (0.33-1.28)
vs
ALTO RIESGO RR 0.85 (0.40-1.82)

Table 2. Random Effects Meta-Analyses on Adverse Events and Serious Adverse Events Within the Safety Population

Event type	Oseta- mivir frequency	Placebo frequency	RR (95% CI)	Heterogeneity, %	P value for RR	RD (95% CI)	NNH ^a (95% CI)
Nausea	374/3892	218/3197	1.43 (1.13 to 1.82)	39.71	.004	0.107 (0.048 to 0.167)	9.3 (6.0 to 21.0)
Vomiting	248/3120	103/2417	1.83 (1.28 to 2.63)	42.81	.001	0.164 (0.088 to 0.239)	6.1 (4.2 to 11.3)
Diarrhea	222/3841	216/3142	0.76 (0.57 to 1.00)	39.72	.05	-0.082 (-0.161 to -0.003)	-12.2 (-334.4 to -6.2)
Gastrointestinal disorders	591/2305	356/1818	1.21 (1.02 to 1.45)	39.40	.03	0.068 (0.009 to 0.126)	14.8 (7.9 to 111.7)
Cardiac disorders	29/1991	32/1505	0.69 (0.42 to 1.15)	0.00	.15	-0.107 (-0.230 to 0.017)	NA
Neurological disorders	179/2247	112/1758	1.15 (0.91 to 1.45)	0.00	.25	0.034 (-0.023 to 0.092)	NA
Psychiatric disorders	12/2247	16/1758	0.67 (0.29 to 1.53)	0.00	.34	-0.205 (-0.461 to 0.051)	NA
Serious adverse events	39/3765	49/3080	0.71 (0.46 to 1.08)	0.00	.11	-0.097 (-0.196 to 0.003)	NA

Abbreviations: NA, not applicable; NNH, number needed to harm; RD, risk difference; RR, risk ratio.

^a The NNH value was only reported when the primary effect was statistically significant.

**RESULTADO VARIABLE SEGURIDAD
(Efectos adversos)**

Osetamivir se asoció de forma significativa:
Nauseas: RR 1.43 , Vómitos: RR 1.83 y combinación síntomas GI: RR 1.21

Hubo riesgo reducido de diarrea con Osetamivir: RR 0.76

El resto de efectos adversos no fue estadísticamente mayor con el uso de Osetamivir
No hubo riesgo significativo de eventos adverso graves

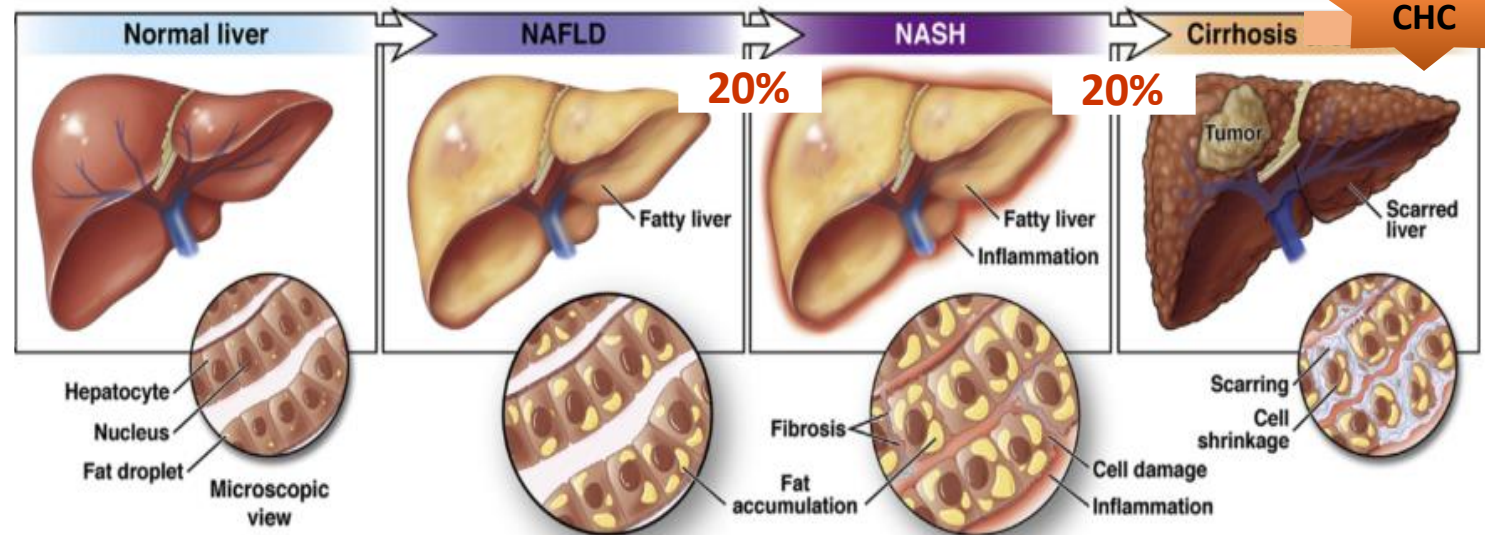
CONCLUSIONES:

- ❑ En este metaanálisis que incluyó 6.166 pacientes (3.400 pac. más que análisis previo) ***Oseltamivir* no mostró efecto significativo sobre la reducción de hospitalizaciones en pacientes adultos con influenza:**
 - No hay evidencia convincente de que *Oseltamivir* reduzca complicaciones graves
 - Destacar la baja tasa de hospitalización en general: 0.81%
 - No se ha analizado si se asocia con mejoría sintomática
- ❑ Tampoco se observó reducción del riesgo de hospitalización en el **subgrupo de mayor edad (≥ 65) ni en pacientes estratificados como de alto riesgo (≥ 65 y comorbilidades):**
 - Falta realizar ECA controlado con placebo con un poder estadístico adecuado centrado en población de alto riesgo para determinar el papel de *Oseltamivir* en este subgrupo de pacientes.
- ❑ El uso de ***Oseltamivir*** se asoció de forma significativa con **efectos adversos gastrointestinales** pero **no se asoció con efectos adversos graves**

Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Heejoon Jang, MD; Yeonjin Kim, MS; Dong Hyeon Lee, MD, PhD; Sae Kyung Joo, MD, PhD;
Bo Kyung Koo, MD, PhD; Soo Lim, MD, PhD; Woojoo Lee, PhD; Won Kim, MD, PhD

- La enfermedad de hígado graso no alcohólico (**NAFLD**) es la **primera causa de enfermedad hepática crónica** y afecta alrededor **25%** población mundial.
- Puede evolucionar por diferentes fases finalizando en **cirrosis hepática** y aumento del riesgo de **carcinoma hepatocelular**
- Además asocia otras complicaciones extra hepáticas como mayor **riesgo CV** y de **neoplasias**



- La DIABETES acelera la progresión hacia fibrosis hepática** con un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y CHC
- Varios estudios han valorado el beneficio de diferentes clases de ADO sobre **NAFLD**

¿Qué clase de ADO podría ser la opción terapéutica más favorable en pacientes con DM-2 y NAFLD?

DISEÑO

- Base de datos del **Servicio Nacional Público de Salud del Corea del Sur** (obligatorio para todos los ciudadanos)
- **COHORTE RETROSPECTIVA INTERVENCIONISTA NO ALEATORIZADA**

CRITERIOS INCLUSIÓN

- Pacientes ≥ 19 años con Diabetes tipo 2
- Presencia de esteatosis hepática definida como puntuación del **ÍNDICE GRASO HEPÁTICO (FLI)** ≥ 60 puntos

Fatty liver index

$$\left(e^{0.953 \cdot \ln \text{triglycerides} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \ln \text{GGT} + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \cdot \ln \text{triglycerides} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \ln \text{GGT} + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745} \right) * 100$$

- Prescripción de **IDDP-4, ISGLT-2, Tiazolidinedionas (TZLD) o Sulfonilureas (SU) como fármaco complementario a Metformina** entre Octubre-14 y Dic-18
- Adherencia a ADO pautado $\geq 80\%$ durante los 90 días siguientes al inicio de la prescripción.

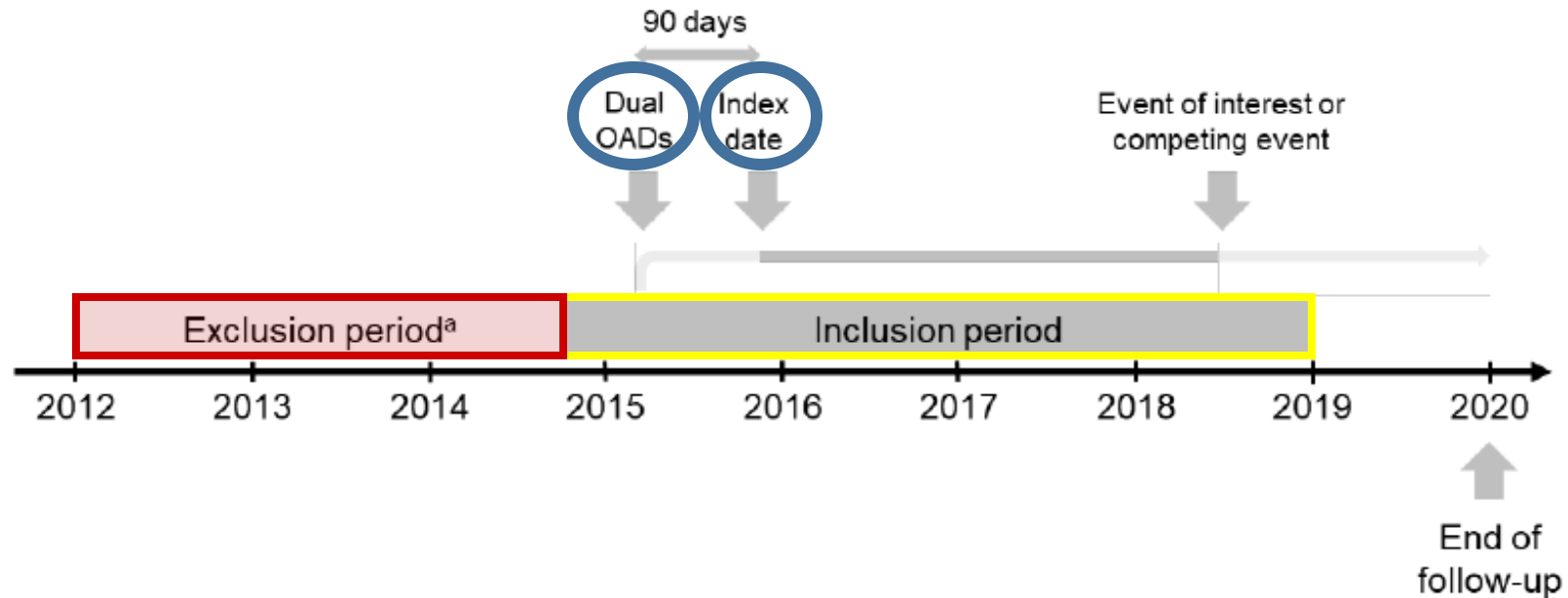
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Haber utilizado ADO entre Enero-12 y el inicio del estudio (Octubre-14)
- Uso ≥ 3 clases de ADO
- Uso de insulina o GLP1
- Antecedente de otras enfermedades hepáticas (HAI, Hepatitis virales, tóxicas, Wilson, Budd-Chiari...)
- Antecedente de neoplasia
- Uso previo de fármacos relacionados con NAFLD: Amiodarona, corticoides, MTX, Tamoxifeno, estrógenos, valproico o tetraciclinas
- Ingesta significativa de alcohol: ≥ 210 gr/sem en hombres y ≥ 140 gr/sem en mujeres

- **Grupo comparador (referencia):** uso de SU
- **Grupo intervención:** uso de **IDDP-4, ISGLT-2, Tiazolidinedionas (TZLD)**

Adherencia a ADO pautado $\geq 80\%$ durante los 90 días siguientes al inicio de la prescripción

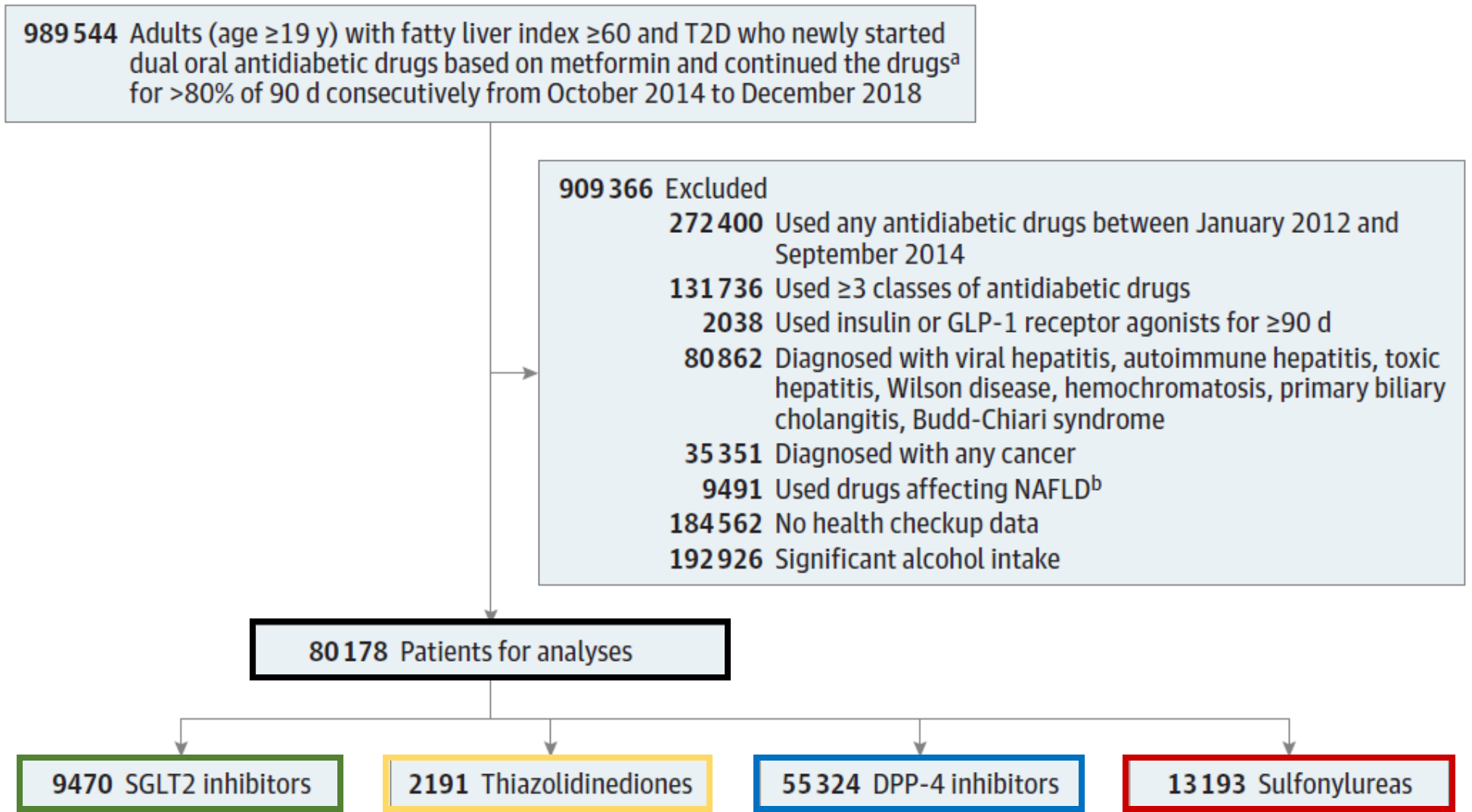
eFigure 1. Study design.



^aAll individuals who had used OADs between January 2012 and September 2014 were excluded from analysis to ensure that all participants were using OADs for the first time during the inclusion period.

Abbreviation: OAD, oral anti-diabetic drug

Figure 1. Study Participant Inclusion and Attrition Flow Diagram





OBJETIVO

Investigar que **clase de ADO** se asocia a **mejores resultados** en pacientes **diabéticos tipo 2 con NAFLD**

RESULTADOS

Outcome PRIMARIO

- **Regresión NAFLD** definida como **reducción ÍNDICE GRASO HEPÁTICO (FLI) <30** puntos desde el valor inicial ≥ 60 puntos tras 90 días de uso consecutivo de ADO+ Metformina

Outcome SECUNDARIO

COMPUESTO DE:

- Hospitalización por enfermedad hepática (cirrosis, descompensación hidrópica, ligadura de varices...)
- Mortalidad por enfermedad hepática
- Trasplante hepático
- Carcinoma hepatocelular

ANÁLISIS SUBGRUPOS

- **Sexo**
- **Grado obesidad:** IMC <25, IMC 25-30, IMC 30-35, IMC ≥ 35
- **HTA/no HTA**
- **Consumo alcohol/No consumo**
- **Fumador/no fumador**
- **Mujeres >50 años/mujeres <50 años**



Table 1. Unadjusted Baseline Characteristics

Characteristic	Median (IQR)			
	SGLT2 inhibitors (n = 9470)	Thiazolidinediones (n = 2191)	DPP-4 inhibitors (n = 55 324)	Sulfonylureas (n = 13 193)
Age, y	54 (46-61)	59 (50-67)	59 (50-67)	60 (52-69)
Sex, No. (%)				
Female	4748 (50.1)	987 (45.0)	25 258 (45.7)	6178 (46.8)
Male	4722 (49.9)	1204 (55.0)	30 066 (54.3)	7015 (53.2)
Waist circumference, cm	96 (91-102)	95 (90-100)	94 (89-99)	94 (89-99)
Body mass index, No. (%) ^a				
<25.0	265 (2.8)	158 (7.2)	4288 (7.8)	1069 (8.1)
25.0-29.9	4025 (42.5)	1190 (54.3)	30 483 (55.1)	7282 (55.2)
30.0-34.9	3845 (40.6)	690 (31.5)	16 874 (30.5)	3958 (30.0)
≥35.0	1335 (14.1)	153 (7.0)	3679 (6.6)	884 (6.7)
Alcohol intake, No. (%)				
No intake	7870 (83.1)	1854 (84.6)	46 417 (83.9)	11 240 (85.2)
Light intake ^b	1600 (16.9)	337 (15.4)	8907 (16.1)	1953 (14.8)
Smoking status, No. (%)				
Nonsmoker	5900 (62.3)	1319 (60.2)	33 582 (60.7)	8147 (61.8)
Former smoker	1638 (17.2)	418 (19.1)	10 124 (18.3)	2203 (16.7)
Current smoker	1932 (20.4)	454 (20.7)	11 618 (21)	2843 (21.6)
Hypertension, No. (%)	5332 (56.3)	1380 (63.0)	35 241 (63.7)	7850 (59.5)
Comorbidity index	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Laboratory examination results				
Total cholesterol, mg/dL	209 (179-240)	206 (175-239)	210 (181-242)	212 (183-244)
Triglycerides, mg/dL	195 (141-279)	203 (149-294)	208 (151-297)	211 (153-302)
Glucose, mg/dL	134 (116-165)	133 (115-159)	137 (118-168)	139 (118-177)
AST, U/L	33 (24-49)	31 (24-43)	31 (24-45)	31 (23-44)
ALT, U/L	44 (29-69)	38 (26-60)	40 (27-62)	39 (27-59)
γGT, U/L	52 (36-79)	50 (34-78)	53 (36-81)	53 (36-82)
Creatinine, mg/dL	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.0)

COHORTE

80.178 pacientes

Las diferencias iniciales entre los 4 grupos de ADO SE PONDERARON

(ajuste por método de probabilidad inversa)

- Edad media **58 años**
- **Mujeres 45%**
- **IMC 25-39: 53%. IMC 30-35: 32%**
- Consumo de **alcohol 16%**
- **Fumadores 40%**
- **HTA 56%**
- Índice comorbilidad Charlson: 2
- Nivel medio **colesterol 219 mg/dl**
- Nivel medio **TG 205 mg/dl**
- Nivel medio de **Glucosa 135 mg/dl**
- Nivel medio **GOT/GPT/GGT: 32/40/52 U/L**

RESULTADOS *outcome* primario: regresión NAFLD a los 90 días

Table 2. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Regression According to Oral Antidiabetic Drug Class

Variable	SGLT2 inhibitors	Thiazolidinediones	DPP-4 inhibitors	Sulfonylureas
Crude incidence				
Patients, No. (%)	9470 (11.8)	2191 (2.7)	55 324 (69.0)	13 193 (16.5)
Events, No. (%)	499 (12.2)	143 (3.5)	2947 (71.8)	513 (12.5)
PYs	22 220	6440	150 927	40 354
Incidence per 100 000 PYs	2246	2220	1953	1271
Adjusted subdistribution hazard ratio (95% CI) ^a				
Vs sulfonylureas	1.99 (1.75-2.27)	1.70 (1.41-2.05)	1.45 (1.31-1.59)	NA
Vs DPP-4 inhibitors	1.45 (1.30-1.62)	1.14 (0.96-1.36)	NA	NA
Vs thiazolidinediones	1.40 (1.12-1.75)	NA	NA	NA

REGRESION NAFLD (*descenso FLI* ≥60 a <30 puntos) a los 90 días

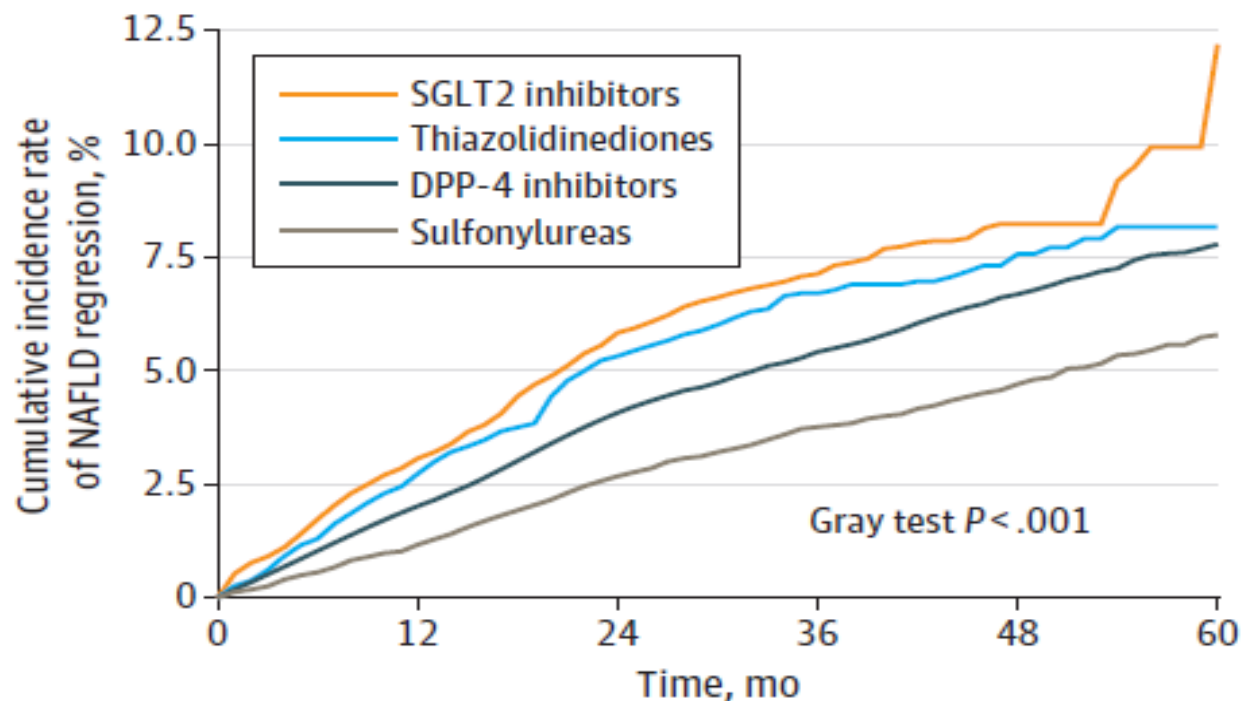
La mayor incidencia de regresión de NAFLD se dio en el grupo tratado con ISGLT-2
2246 eventos 100.000 pac/año

COMPARACION POR PARES: Los ISGLT2 produjeron los resultados más favorables entre las 4 clases de ADO, mostrando las tasas de regresión de NAFLD más altas

ISGLT2 vs SU: HR 1.99 ISGLT2 vs IDPP4: HR 1.45 ISGLT2 vs TZD: HR 1.40

Figure 2. Weighted Cumulative Incidence Function According to Oral Antidiabetic Drug Class

A NAFLD regression



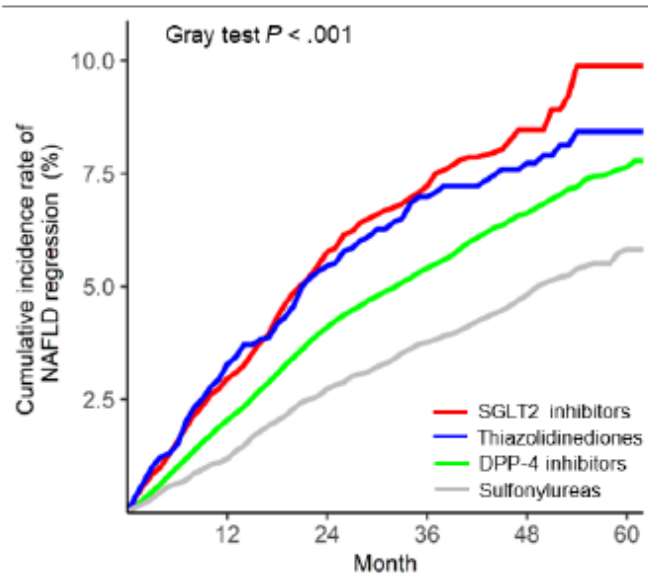
La mayor tasa de incidencia de regresión de *NAFLD* se objetivo en el grupo tratado con **ISGLT2**

No. at risk

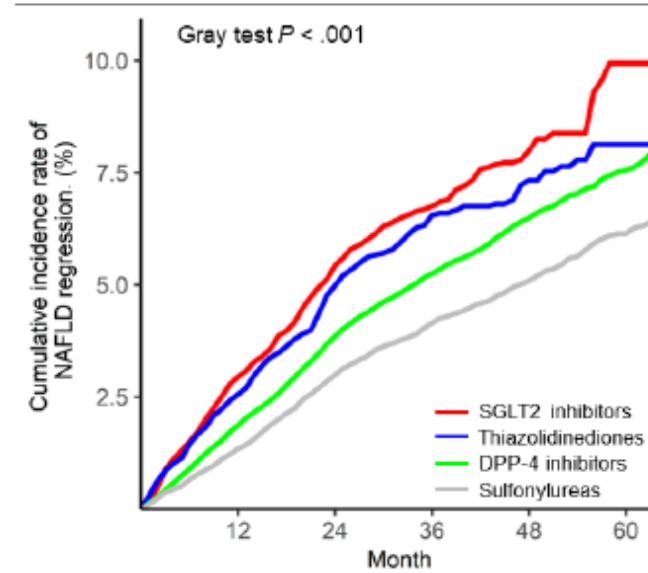
SGLT2 inhibitors	9418	8958	5760	2700	956	144
Thiazolidinediones	2180	2077	1552	1079	633	158
DPP-4 inhibitors	55 179	53 120	38 698	23 795	11 035	2604
Sulfonylureas	13 154	12 864	10 268	7 171	4 049	1 054

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: regresión *NAFLD* a los 30 (A), 90 (B), 180 (D) y 365 (F) días

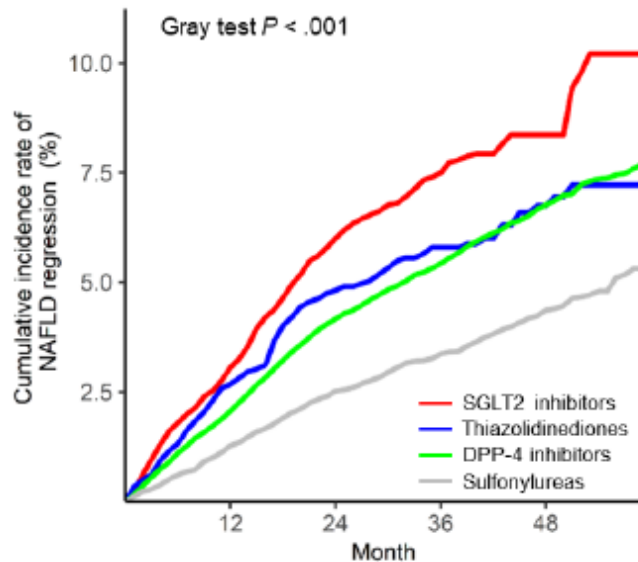
(A)



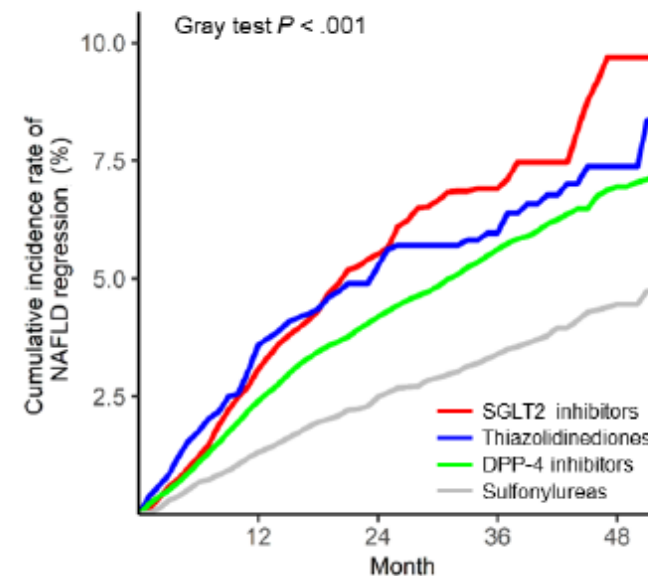
(B)



(D)



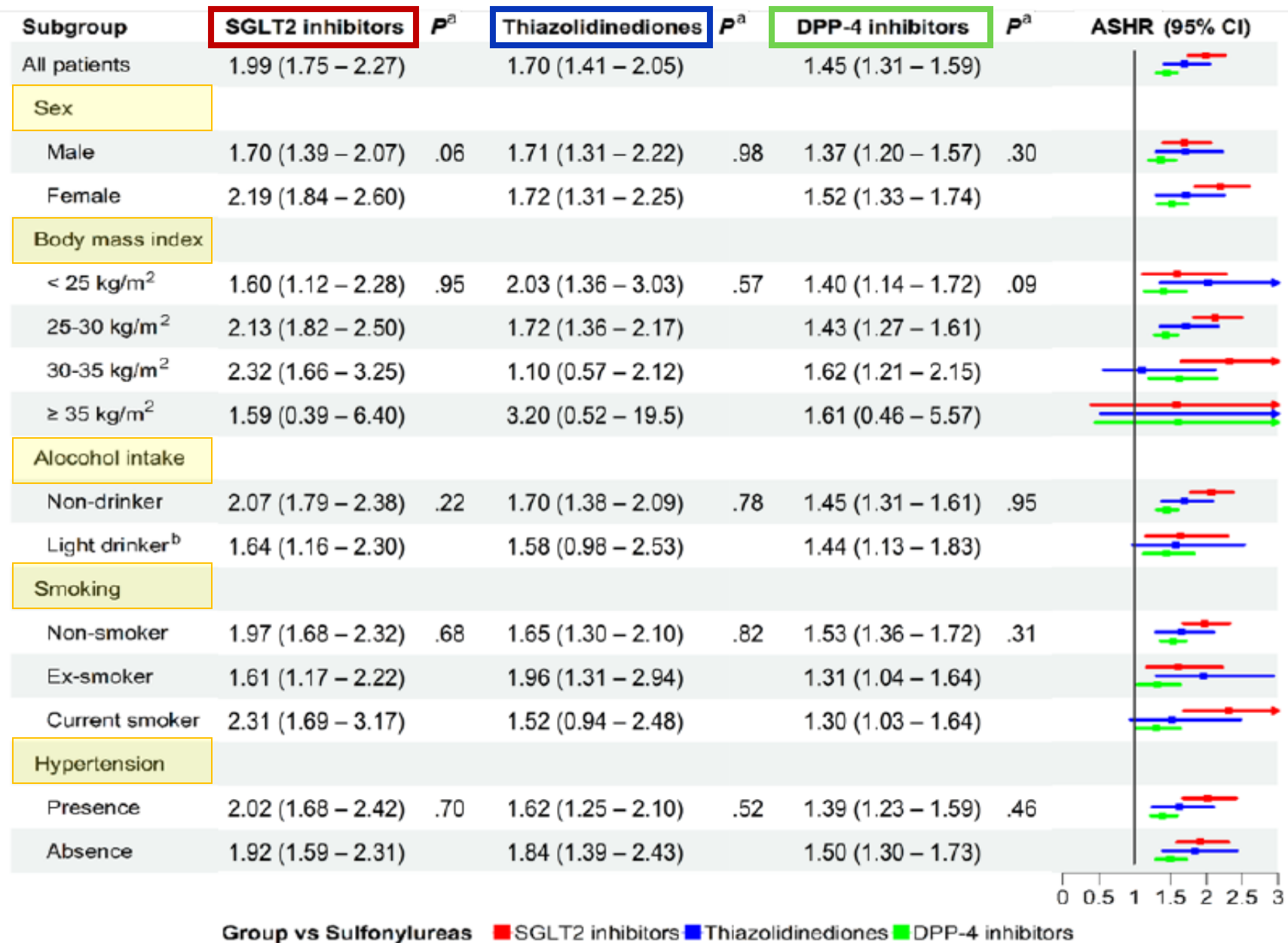
(F)



Resultados consistentes del *endpoint* primario Independiente de la duración del tratamiento

La mayor tasa de incidencia de regresión de *NAFLD* se objetivó en el grupo tratado con **ISGLT2**

eFigure 8. NAFLD regression according to oral anti-diabetic drug classes in various subgroups.



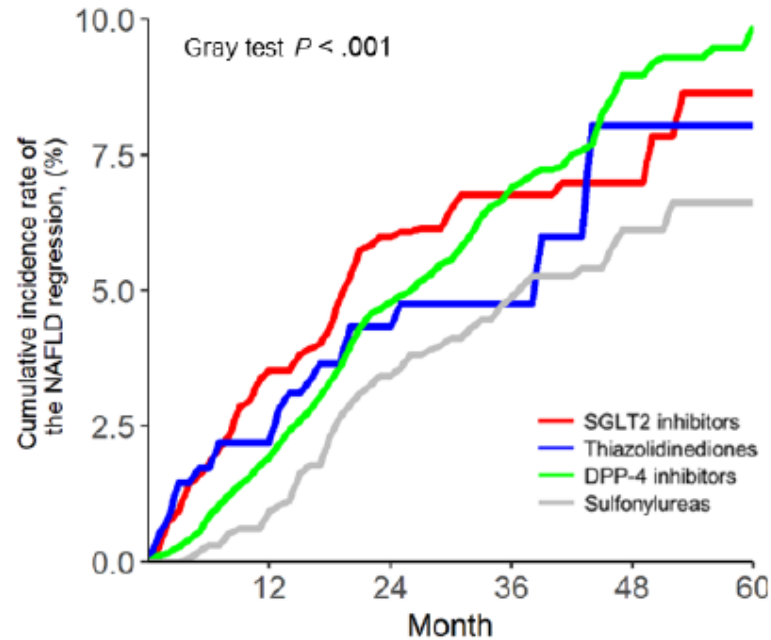
ANALISIS (regresión NAFLD) POR SUBGRUPOS

Resultados similares en general en todos los subgrupos

La mayor tasa de incidencia de regresión de **NAFLD** se objetivo con **SGLT2** en todos los subgrupos excepto en IMC≥35 y en IMC<25

ANÁLISIS SUBGRUPOS: regresión NAFLD en mujeres <50 años y >50 años (“equivalente menopausia”)

Mujeres <50 años (5.862 pacientes)

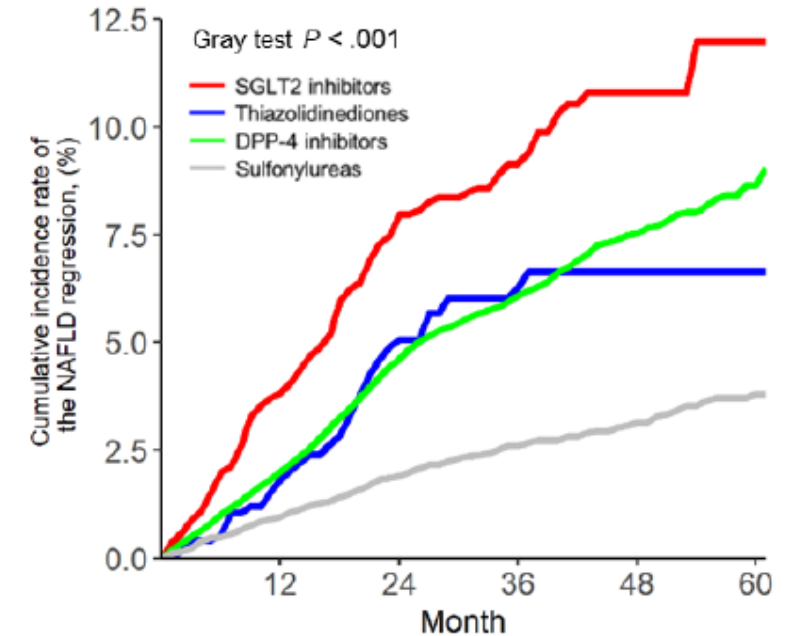


	SGLT2 inhibitors	Thiazolidinediones	DPP-4 inhibitors
--	------------------	--------------------	------------------

Females, age <50

vs sulfonylureas	1.58 (1.08–2.31)	1.30 (0.64–2.66)	1.38 (0.99–1.91)
vs DPP-4 inhibitors	1.05 (0.80–1.39)	1.11 (0.57–2.15)	NA
vs thiazolidinediones	1.26 (0.56–2.87)	NA	NA

Mujeres >50 años (31.309 pacientes)

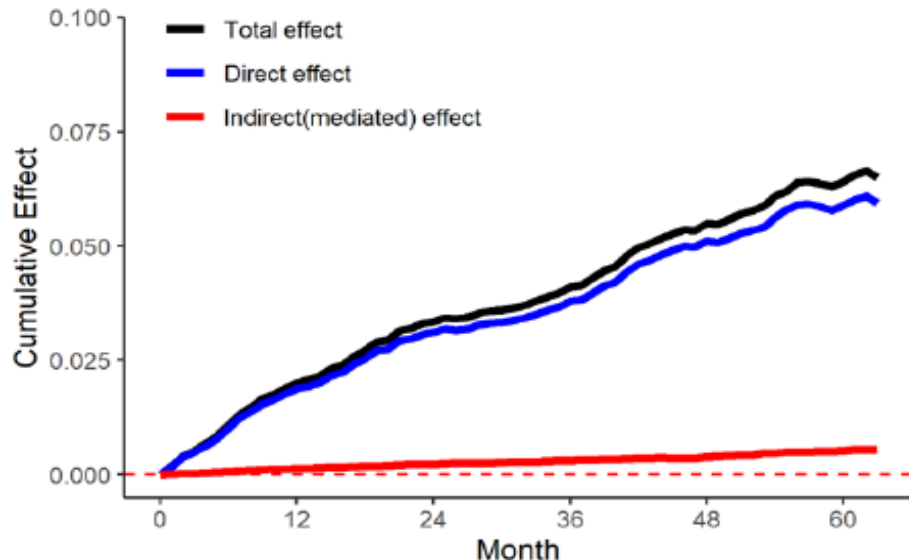


	SGLT2 inhibitors	Thiazolidinediones	DPP-4 inhibitors
--	------------------	--------------------	------------------

Females, age ≥50

vs sulfonylureas	2.31 (1.90–2.81)	1.81 (1.35–2.42)	1.56 (1.34–1.80)
vs DPP-4 inhibitors	1.46 (1.25–1.71)	1.32 (0.99–1.74)	NA
vs thiazolidinediones	1.55 (1.14–2.11)	NA	NA

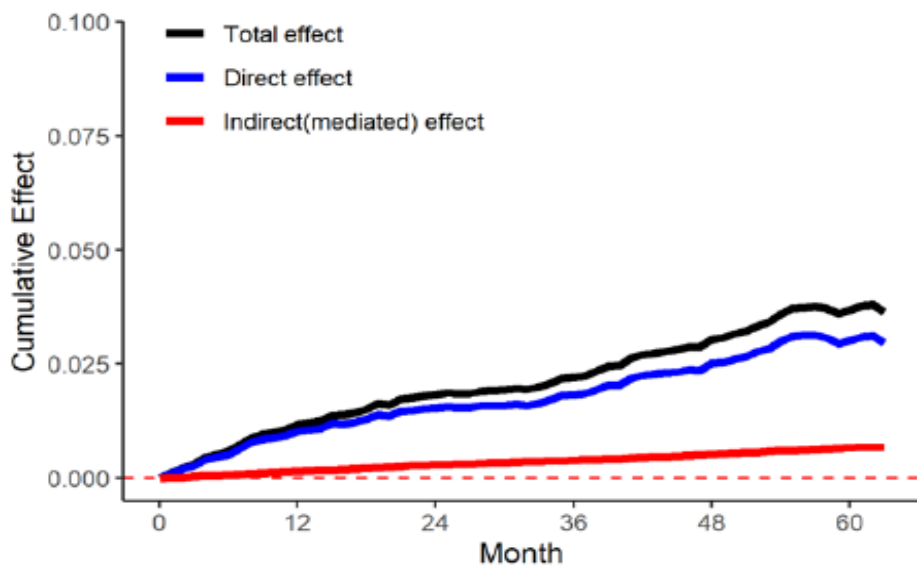
SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas



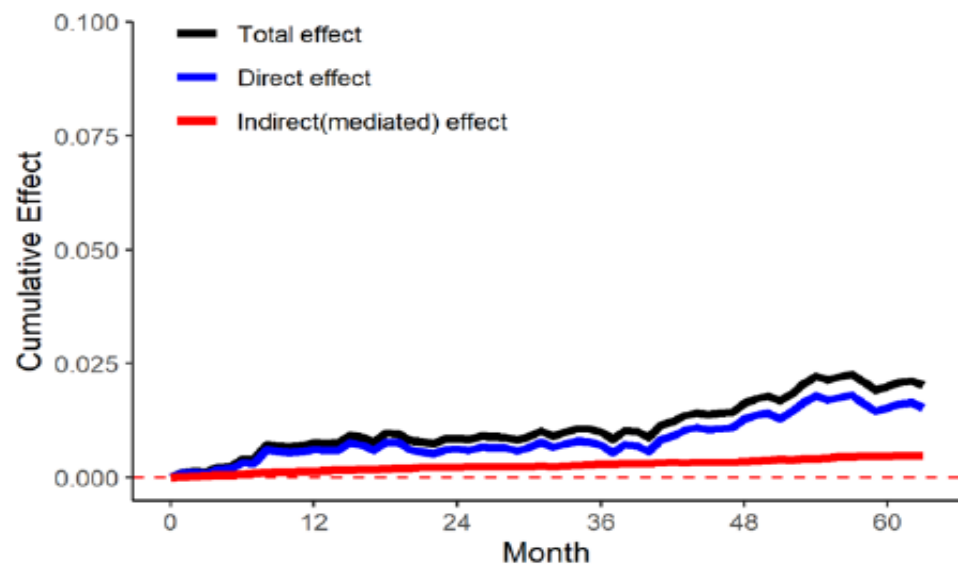
¿Qué parte de la regresión de NAFLD se asocia a efecto *directo de ISGLT2* y cual se asocia indirectamente a la reducción de IMC conseguida por el fármaco?

La mayor parte del cambio del índice graso hepático se asocia *directamente con el ADO utilizado*

SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors



SGLT2 inhibitors versus thiazolidinediones



RESULTADOS *outcome* secundario: compuesto de enfermedad hepática

Table 3. Liver-Related Outcomes According to Oral Antidiabetic Drug Class

Variable	SGLT2 inhibitors	Thiazolidinediones	DPP-4 inhibitors	Sulfonylureas
Crude incidence				
Patients, No. (%)	9470 (11.8)	2191 (2.7)	55 324 (69.0)	13 193 (16.5)
Events, No. (%)	12 (4.3)	8 (2.9)	191 (69.2)	65 (23.6)
PYs	23 082	6782	156 698	41 362
Incidence per 100 000 PYs	52	118	122	157
Adjusted subdistribution hazard ratio (95% CI) ^a				
Vs sulfonylureas	0.37 (0.17-0.82)	0.77 (0.36-1.64)	0.86 (0.65-1.15)	NA
Vs DPP-4 inhibitors	0.67 (0.33-1.35)	1.05 (0.51-2.14)	NA	NA
Vs thiazolidinediones	0.70 (0.27-1.84)	NA	NA	NA

COMPUESTO ENFERMEDAD HEPÁTICA (*Hospitalización, mortalidad, Tx, CHC*) a los 90 días

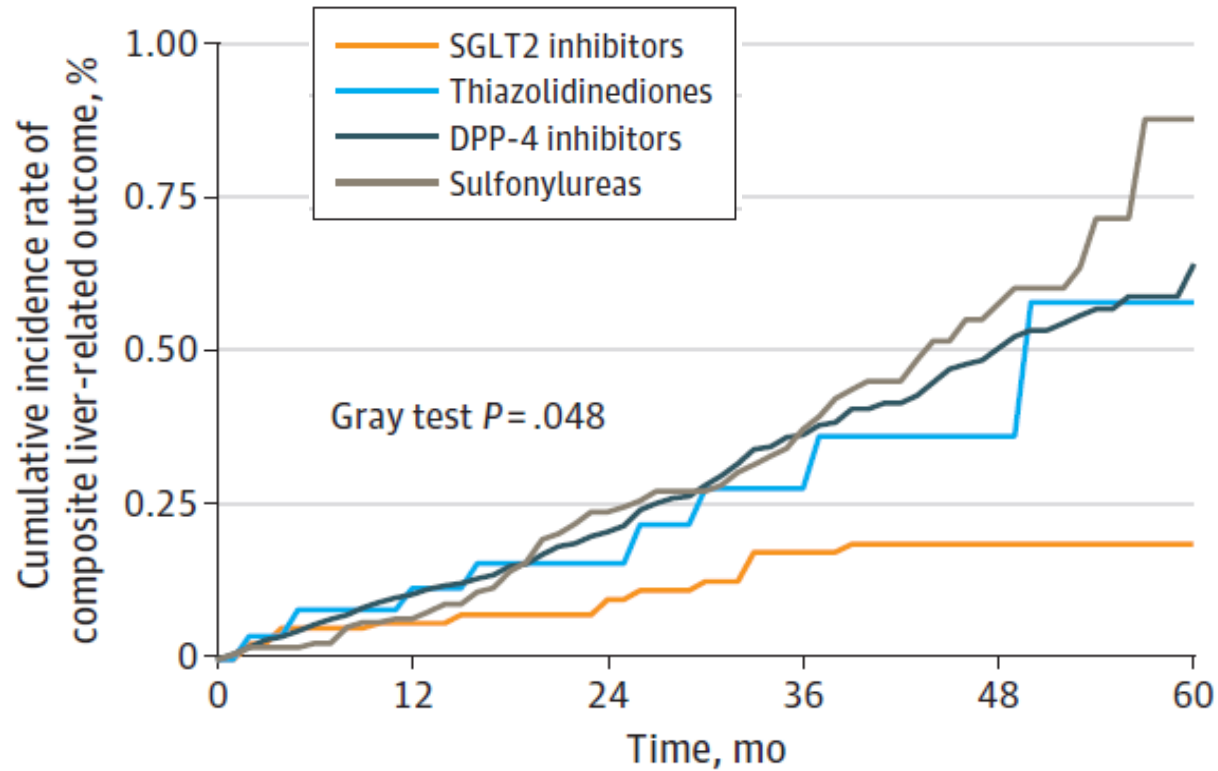
La menor incidencia de patologías relacionadas con el hígado se dio en el **grupo tratado con ISGLT-2**
52 eventos 100.000 pac/año

COMPARACION POR PARES: Solo se objetivo reducción significativa en la incidencia de patologías relacionadas con el hígado al comparar ISGLT2 con SU: ISGLT2 vs SU: HR 0.37

pero no se observo beneficio significativo al comparar ISGLT2 con DPP4 ni TZLD

Figure 2. Weighted Cumulative Incidence Function According to Oral Antidiabetic Drug Class

B Liver-related outcomes



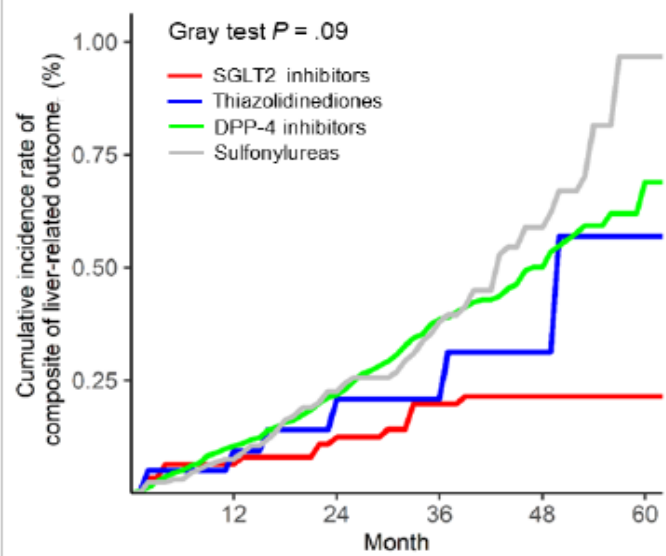
La menor tasa de incidencia de enfermedades relacionadas con el hígado se objetivó en el grupo tratado con **ISGLT2**

No. at risk

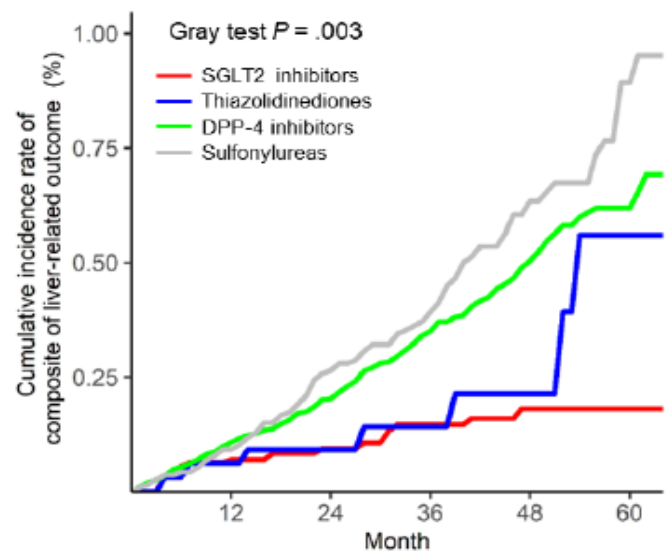
SGLT2 inhibitors	9418	9236	6111	2902	1040	164
Thiazolidinediones	2180	2133	1636	1154	683	171
DPP-4 inhibitors	55179	54153	40257	25066	11766	2806
Sulfonylureas	13154	13007	10525	7423	4224	1109

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: incidencia de enfermedad relacionadas con el hígado a los 30 (A), 90 (B), 180 (D) y 365 (F) días

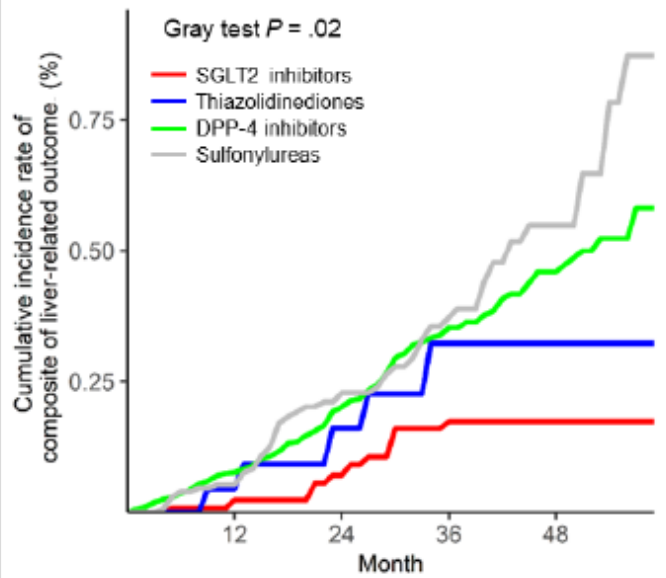
(A)



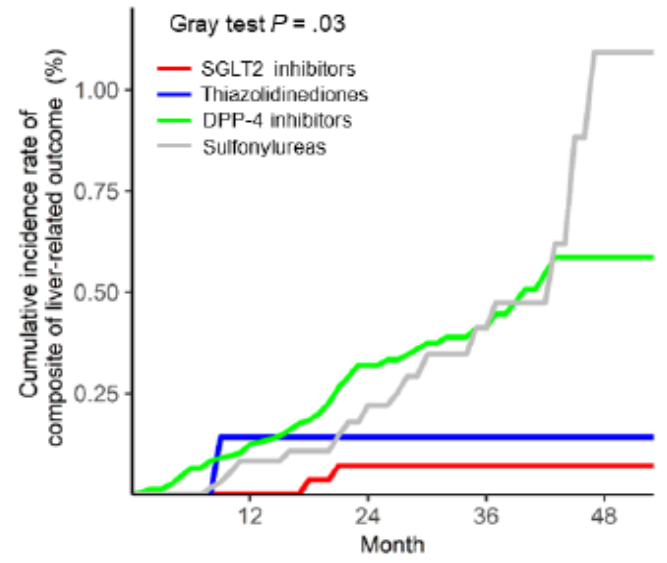
(B)



No. at risk
(D)



(F)



Resultados consistentes del *endpoint* secundario independiente de la duración del tratamiento

La menor tasa de incidencia de enfermedades relacionadas con el hígado se objetivó en el grupo tratado con **ISGLT2**

No. at risk

eFigure 9. Liver-related outcomes according to oral anti-diabetic drug classes in various subgroups.



ANALISIS
(enfermedades relacionadas con el hígado)
POR SUBGRUPOS

Resultados similares en general en todos los subgrupos

La menor tasa de incidencia de enfermedades relacionadas con el hígado se objetivo con **ISGLT2** en todos los subgrupos excepto en IMC≥35 e IMC<25

CONCLUSIONES:

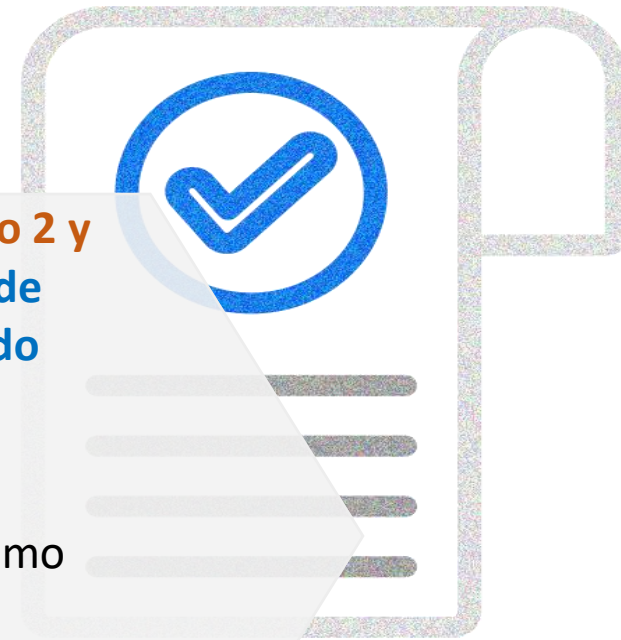
- ❑ En esta cohorte nacional de Corea del Sur de 80.178 pacientes con **Diabetes tipo 2 y NAFLD** concurrente tratados con metformina, **los ADO asociados a mayor tasa de regresión de NAFLD y a menor tasa de enfermedades relacionadas con el hígado fueron ISGLT2**, en comparación con sulfonilureas, IDPP4 y tiazolidinedionas.

- Esta asociación **se mantuvo de forma consistente independientemente de la existencia de otros Factores de Riesgo** como sexo femenino, consumo de alcohol y tabaco, obesidad, HTA y en mujeres mayores de 50 años (*equivalente de menopausia*)
- **Resultado similar en diversos tiempos de uso: 30, 90, 180 y 365 días**
- **Independiente del cambio peso producido por el ADO**

- ❑ **Los ISGLT2 podría ser el ADO preferido en pacientes diabéticos con NAFLD**

(Efectos mediados por reducción de peso, redistribución de grasa visceral, reducción de inflamación sistémica, estímulo de adiponectina e inhibición de leptina...)

- ❑ Estudio observacional por lo que **se necesitan más estudios para justificar un cambio en la práctica de prescripción.**



es schön

dankie

thank you

Благодарю вас

tack

どう

gracias

gràcies

obrigado

