

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# SGLT-2 αναστολείς και ακρωτηριασμοί Πραγματικός ή υπερτιμημένος κίνδυνος;

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η ευεργετική επίδραση των αναστολέων των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με τις καρδιοπροστατευτικές δράσεις της συγκεκριμένης φαρμακευτικής κατηγορίας, τους κατέστησαν ιδανική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Κατά την ανάλυση των πειραματικών δεδομένων για τη χρήση των αναστολέων SGLT-2, κυριότερα από τη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης αλλά και από τις επακόλουθες αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, παρά την παρατηρούμενη μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, διαπιστώθηκε η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμού στις υπό θεραπεία ομάδες. Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρείται εκτίμηση του κατά πόσο ο κίνδυνος ακρωτηριασμών συνδέεται αποκλειστικά με τη χρήση της καναγλιφλοζίνης ή αποτελεί κοινή ιδιότητα των αναστολέων SGLT-2, καθώς και ερμηνεία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι επεξηγούν την εμφάνιση της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος (KAN) αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές και την κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).<sup>1</sup> Η ευνοϊκή επίδραση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της KAN έχει τεκμηριωθεί μέσα από μεγάλες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.<sup>2,3</sup> Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο KAN, παρά το γεγονός ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη μείωση της γλυκόζης πλάσματος.<sup>4,5</sup> Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* το 2007 προκάλεσαν ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς έδειξαν αύξηση του κινδύνου KAN με τη ροσιγλιταζόνη.<sup>4,6</sup> Χρησιμοποιώντας δεδομένα από 42 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, η παραπάνω μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ροσιγλιταζόνη σχετιζόταν με κατά 43% αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος: 1,43, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% ΔΕ]: 1,03–1,98) και κατά 64% αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος: 1,64, 95% ΔΕ: 0,98–2,74).<sup>4</sup> Λόγω της συσχέτισης με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του

μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο, η ροσιγλιταζόνη το 2010 αποσύρθηκε από την ευρωπαϊκή αγορά σύμφωνα με απόφαση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), ενώ ο US Food and Drug Administration (FDA) επέβαλε περιορισμούς στη χρήση του φαρμάκου.<sup>7</sup>

Οι ανησυχίες οι οποίες έχουν προκύψει για την καρδιαγγειακή ασφάλεια αναφορικά με αρκετούς αντιδιαβητικούς παράγοντες που έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται υπό ανάπτυξη για τη θεραπεία του ΣΔ2, οδήγησαν σε αναθεώρηση των δεδομένων ασφάλειας από τον FDA. Τον Ιούλιο του 2008, η Συμβουλευτική Επιτροπή του FDA εξέδωσε οδηγίες σχετικά με την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των αντιδιαβητικών παραγόντων πριν από τη διάθεσή τους στην αγορά και μετά από αυτή, οι οποίες και οδήγησαν σε ριζικές αλλαγές στον τρόπο αξιολόγησης των νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες από τον FDA περιλαμβάνουν τη λειτουργία μιας ανεξάρτητης επιτροπής που θα αξιολογεί τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία όλων των μελετών φάσης II και III, την ένταξη ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, τις μετα-αναλύσεις καρδιαγγειακών

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(3):320–325  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(3):320–325

Ε. Ξουργιά,  
Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,  
Α. Μελιδώνης

Α΄ Παθολογική Κλινική και  
Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό  
Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

SGLT-2 inhibitors and amputation:  
A real or an overestimated risk?

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ακρωτηριασμοί  
Αναστολείς συμμεταφορέων  
νατρίου-γλυκόζης  
Ανεπιθύμητες ενέργειες  
Σακχαρώδης διαβήτης  
SGLT-2 αναστολείς

Υποβλήθηκε 20.5.2018  
Εγκρίθηκε 25.5.2018

συμβάντων για τις κλινικές δοκιμές φάσης II και III, καθώς και μελέτες εκβάσεων καρδιαγγειακής ασφάλειας που θα διεξάγονται μετά την έγκριση του φαρμάκου.<sup>6</sup>

Πλέον για την εκτίμηση του κινδύνου ΚΑΝ σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III για όλες τις αντιδιαβητικές θεραπείες, οι οποίες είτε διατίθενται στην αγορά είτε πρόκειται να διατεθούν, το απαιτούμενο ανώτατο όριο του 95% ΔΕ του αμφίπλευρου ελέγχου έχει ως εξής: Εάν είναι >1,8, τα δεδομένα δεν επαρκούν για την έγκριση και θα πρέπει να διεξαχθεί μια μεγάλη δοκιμή ασφάλειας, ενώ εάν κυμαίνεται από 1,3–1,8 ενδέχεται να υπάρχει η πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης και είναι απαραίτητη μια μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ μετά τη διάθεση στην αγορά για να δείξει ένα ανώτατο όριο <1,3. Τέλος, εάν είναι <1,3, μια συνολική ανάλυση κινδύνου-οφέλους στηρίζει την έγκριση. Δεν είναι γενικά αναγκαία η μελέτη μετά τη διάθεση στην αγορά.

Η παραπάνω σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών έχει οδηγήσει σε διπλασιασμό του αριθμού των κλινικών δοκιμών καρδιαγγειακών εκβάσεων και σε αύξηση κατά έξι φορές στον διάμεσο αριθμό ασθενών οι οποίοι συμμετέχουν στις δοκιμές καρδιαγγειακών εκβάσεων στους 36 μήνες που ακολούθησαν την έκδοση των οδηγιών.

## 2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-coupled glucose transporters 2, SGLT-2) αποτελούν μια σύγχρονη κατηγορία αντιδιαβητικών ουσιών, με στόχο την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Οι συμμεταφορείς SGLT-2, οι οποίοι αποτελούν το υπόστρωμα των αναστολέων, ευθύνονται για την επαναρρόφηση του 90% της γλυκόζης που απεκκρίνεται μέσω της νεφρικής οδού. Συνεπώς, η αναστολή των εν λόγω μορίων επιτρέπει τη μείωση της υπεργλυκαιμίας μέσω της μείωσης του νεφρικού ουδού για την κάθαρση της γλυκόζης και της συνεπακόλουθης εκτεταμένης απέκκρισης γλυκόζης με τα ούρα. Το συγκεκριμένο φαινόμενο εξαρτάται από δύο παραμέτρους: το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης των νεφρών.<sup>8</sup> Αρκετές ουσίες της συγκεκριμένης κατηγορίας κυκλοφορούν ήδη σε πολλές χώρες (δαπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και ιπραγλιφλοζίνη), ενώ άλλες βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη. Οι διαθέσιμοι αναστολείς SGLT-2 έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως η ταχεία απορρόφηση σε χορήγηση από του στόματος, ο μεγάλος χρόνος ημιζωής (ο οποίος επιτρέπει τη χορήγηση του φαρμάκου μία φορά την ημέρα), ο εκτεταμένος ηπατικός μεταβολισμός σε ανενεργούς μεταβολίτες, η απουσία κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλες ουσίες και η χαμηλή νεφρική κάθαρση της αρχικής χορηγούμενης ουσίας.

Στο πλαίσιο της εκτίμησης της καρδιαγγειακής ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των συγκεκριμένων ουσιών διεξήχθησαν μεγάλες, τυχαίοποιημένες μελέτες, από τις οποίες προέκυψαν πολυάριθμα ιδιαίτερα ευρήματα.

### 2.1. Μελέτη EMPA-REG

Στη μελέτη EMPA-REG, 7.020 ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,1 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 14% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (10,5% και 12,1%, αντίστοιχα,  $p=0,04$ ), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της εμπαγλιφλοζίνης.

Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια κατά 38%, τους θανάτους από κάθε αιτία κατά 32% και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) κατά 35%, χωρίς να επηρεάσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συχνότητα λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (5% έναντι 1,5% στους άνδρες και 10% έναντι 2,6% στις γυναίκες), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της εμπαγλιφλοζίνης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, λοιμώξεων του ουροποιητικού, διαβητικής κετοξέωσης και καταγμάτων δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>9</sup>

Στη μελέτη EMPA-REG η διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο προήλθε κυρίως από τη μείωση (κατά 38%) του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου. Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων συνοδεύτηκε από 35% ελάττωση των νοσηλειών για ΚΑ, χωρίς ωστόσο να μειωθεί ο κίνδυνος του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>9</sup> Επίσης, η διαφορά υπέρ της εμπαγλιφλοζίνης όσον αφορά στην εμφάνιση του πρωτεύοντος τελικού σημείου εμφανίστηκε πολύ νωρίς στη μελέτη, ήδη από τους 3 πρώτους μήνες.<sup>9,10</sup>

Τα ευρήματα της μελέτης EMPA-REG υποδηλώνουν ότι το ευνοϊκό αποτέλεσμα της εμπαγλιφλοζίνης δεν οφείλεται σε βελτίωση του αθηροσκληρωτικού φορτίου, της αρτηριακής πίεσης, ή στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά ενδεχομένως να σχετίζεται με τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα του φαρμάκου, όπως είναι η αύξηση του αιματοκρίτη κατά 3% λόγω της ωσμωτικής γλυκοζουρίας και της νατριούρησης. Αυτό σχετίζεται με μείωση κατά

7% περίπου του όγκου πλάσματος και με αύξηση κατά 20% του οξυγόνου που μεταφέρεται στους ιστούς. Η αύξηση της οξυγόνωσης της καρδιάς εν προκειμένω μαζί με τη μείωση του προφορτίου οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργικότητας, αλλά και της αρρυθμιολογικής συμπεριφοράς της καρδιάς.<sup>11</sup> Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των κετονικών σωμάτων στο πλαίσιο της ήπιας κετοναϊμίας που προκαλείται από τη θεραπεία με αναστολείς SGLT-2.<sup>11,12</sup> Συγκεκριμένα, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, που είναι το μεταβολικό προϊόν των κετονικών σωμάτων, είναι τεκμηριωμένα ευνοϊκότερο «καύσιμο» για την καρδιά και τους νεφρούς σε σχέση με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη (για την παραγωγή του ενδοκυττάριου ATP απαιτείται μικρότερη κατανάλωση οξυγόνου με το β-υδροξυβουτυρικό οξύ). Αυτό μακροπρόθεσμα οδηγεί στη βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς και των νεφρών, γεγονός που αποτελεί ερμηνευτική βάση για τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG.

## 2.2. Μελέτη CANVAS

Η μελέτη CANVAS διερεύνησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης και δημοσιεύτηκε πρόσφατα. Πρόκειται ουσιαστικά για το πρόγραμμα CANVAS, το οποίο αποτελείται από δύο μελέτες, την CANVAS και την CANVAS-R, με συνολικό πληθυσμό >10.000 ασθενών.<sup>13</sup> Οι ασθενείς αυτοί ήταν σε ποσοστό 70% περίπου άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ, ενώ οι υπόλοιποι ήταν ασθενείς με παράγοντες κινδύνου αλλά χωρίς την παρουσία γνωστής ΚΑΝ. Η CANVAS ήταν μελέτη με τον συνήθη σχεδιασμό των μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας με τρεις ομάδες ασθενών.<sup>13</sup> Η μία ομάδα έλαβε εικονικό φάρμακο, η δεύτερη 100 mg καναγλιφλοζίνης και η τρίτη ομάδα 300 mg καναγλιφλοζίνης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η καναγλιφλοζίνη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο παρουσίασε μείωση του κινδύνου όλων των καρδιαγγειακών επεισοδίων (κατά 14%), δηλαδή ο κίνδυνος να αναπτυχθεί καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν μειωμένος κατά 14%. Μεγάλο όφελος παρουσίασαν όσοι έπασχαν από ΚΑ. Στα εν λόγω άτομα, ο κίνδυνος νοσηλείας σε νοσοκομείο λόγω ΚΑ μειώθηκε κατά 33%.<sup>13</sup>

Η CANVAS-R, μελέτη η οποία διερεύνησε τόσο την καρδιαγγειακή ασφάλεια όσο και τη νεφρική ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης, έδειξε ότι η χρήση της δρα νεφροπροστατευτικά. Συγκεκριμένα, μείωσε τη μικρολευκωματινουρία κατά 27% και οδήγησε σε επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας κατά 40%, εξαιρετικά σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο δεικνύει τη νεφροπροστασία που παρέχει η καναγλιφλοζίνη.<sup>13</sup>

## 2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες EMPA-REG και CANVAS

Η επίπτωση των κοινών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χρήση των αναστολέων SGLT-2, συγκεκριμένα των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων και της υποογκαιμίας, ήταν παρόμοια και για τις δύο ουσίες.

Η ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας των αποτελεσμάτων της μελέτης CANVAS (μέση διάρκεια παρακολούθησης: 4,5 έτη) έδειξε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης (7 και 5 ακρωτηριασμοί ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης 100 mg/ημέρα και 300 mg/ημέρα έναντι 3 ακρωτηριασμών ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>14</sup> Η μελέτη CANVAS ανέδειξε έναν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για ακρωτηριασμό των κάτω άκρων (6,3 έναντι 3,4 ακρωτηριασμοί ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, σχετικός κίνδυνος: 1,97, 95% ΔΕ: 1,41–2,75,  $p < 0,001$ ) που αφορούσε κυρίως στα δάκτυλα και στα οστά του ταρσού. Οι ακρωτηριασμοί που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CANVAS ήταν συχνότεροι στο άρρεν φύλο και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακρωτηριασμού, νευροπάθειας ή περιφερικής αρτηριακής νόσου.<sup>13</sup> Ο κίνδυνος για ακρωτηριασμό δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών υπό αγωγή με 100 mg και 300 mg καναγλιφλοζίνης.

Στο συγκεκριμένο σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι στη μελέτη EMPA-REG δεν υπήρξε συστηματική καταγραφή των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να πραγματοποιηθούν άμεσες συγκρίσεις ανάμεσα στις δύο μελέτες. Στη μελέτη EMPA-REG, 131 ασθενείς παρουσίασαν ακρωτηριασμό κάτω άκρου, με επίπτωση που δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (1,8% έναντι 1,9%, αντίστοιχα).<sup>9</sup> Ακρωτηριασμοί δακτύλων σημειώθηκαν στο 0,9% των μελών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και στο 1,3% του πληθυσμού υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη.<sup>9</sup>

Κατά την περαιτέρω ανάλυση των κλινικών μελετών φάσης I–III, η συχνότητα των ακρωτηριασμών κάτω άκρου ήταν όμοια σε όλες τις ομάδες των ασθενών (1,1% υπό εικονικό φάρμακο, 1,1% υπό εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, 1,1% υπό εμπαγλιφλοζίνη 25 mg).<sup>15</sup> Ο σχετικός κίνδυνος ακρωτηριασμού μεταξύ του συνόλου των ασθενών υπό εμπαγλιφλοζίνη και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 1 (95% ΔΕ: 0,70–1,44). Ανάλογα ευρήματα προέκυψαν κατά την τροποποίηση των υπο-αναλύσεων προς εξάλειψη γνωστών παραγόντων κινδύνου για ακρωτηριασμούς.<sup>16</sup>

Τα παραπάνω ευρήματα τεκμηριώνονται επιπρόσθετα από μια πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων από τις τυχαί-

οποιομένες μελέτες των αναστολέων SGLT-2, στην οποία δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού των κάτω άκρων ως αποτέλεσμα της θεραπείας με τη συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία.<sup>17</sup>

Μια αναδρομική μελέτη από τους Yuan et al περιέλαβε, σε διάστημα 3 ετών, 226.623 νέους διαβητικούς, οι οποίοι άρχισαν αντιυπεργλυκαιμική αγωγή χωρίς την προσθήκη SGLT-2 αναστολέα και 118.018 νέους χρήστες αναστολέων SGLT-2, από τους οποίους οι 73.024 έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Η επίπτωση των ακρωτηριαστικών επεμβάσεων κάτωθεν του γονάτου στις διαφορετικές κατηγορίες ήταν 1,22 ακρωτηριασμοί ανά 1.000 άτομο-έτη για τους αναστολείς SGLT-2, 1,26 ακρωτηριασμοί ανά 1.000 άτομο-έτη για την καναγλιφλοζίνη και 1,87 ακρωτηριασμοί ανά 1.000 άτομο-έτη για τις λοιπές αντιυπεργλυκαιμικές αγωγές. Ακολούθησε συγκριτική ανάλυση κατά την οποία εξομοιώθηκαν 63.845 άτομα από την ομάδα της καναγλιφλοζίνης με ίδιο αριθμό ατόμων από την ομάδα χωρίς αναστολείς SGLT-2. Η επίπτωση των ακρωτηριασμών κάτω από το επίπεδο του γονάτου ήταν 1,18 και 1,12 γεγονότα ανά 1.000 άτομο-έτη για την καναγλιφλοζίνη και τις άλλες αγωγές, αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 0,98 (95% ΔΕ: 0,68–1,41,  $p=0,95$ ). Καταληκτικά, η συγκεκριμένη μελέτη πραγματικού κόσμου δεν κατέδειξε την παρουσία αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμών για νέους χρήστες αναστολέων SGLT-2 συγκριτικά με άτομα τα οποία άρχιζαν διαφορετική αγωγή σε έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό ασθενών με ΣΔ2.<sup>18</sup>

Αντίθετα, πρόσφατη ανάλυση στοιχείων τα οποία αντλήθηκαν από το Σύστημα Αναφοράς Φαρμακευτικών Ανεπιθύμητων Ενεργειών των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (US FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) έδειξε ότι υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα ακρωτηριασμών με την καναγλιφλοζίνη, με αναλογία αναφορών (proportional reporting ratio, PRR) 5,33 (95% ΔΕ: 4,04–7,04), 0,25 για τη δαπαγλιφλοζίνη και 2,37 για την εμπαγλιφλοζίνη, συγκριτικά με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές εκτός της κατηγορίας των αναστολέων SGLT-2.<sup>19</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παραπάνω ανάλυση ο κίνδυνος ακρωτηριασμού με την καναγλιφλοζίνη ήταν μεγαλύτερος συγκριτικά με τις υπόλοιπες αντιδιαβητικές αγωγές, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Ως γνωστόν, οι ασθενείς με ΣΔ2 οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων και ενδέχεται να βρίσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης διαβητικού ποδιού.

Ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι η παρατηρούμενη αιμοσυμπύκνωση λόγω της ωσμωτικής διούρησης που προκαλείται από τους αναστολείς SGLT-2. Η

χορήγηση καναγλιφλοζίνης συσχετίστηκε με μεγαλύτερου βαθμού διούρηση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (34,5 έναντι 13,3 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωπο-έτη,  $p<0,001$ ). Επί πλέον, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης συσχετίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υποογκαιμίας σε σύγκριση με την εμπαγλιφλοζίνη (σχετικός κίνδυνος 1,44 και 0,99, αντίστοιχα).<sup>9,13</sup>

Η χρονική κατανομή των ακρωτηριασμών στη μελέτη CANVAS δεν ήταν κανονική, με εκσεσημασμένη συμπύκνωση των αναφορών κατά την όψιμη φάση της μελέτης. Μια πιθανή ερμηνεία της εν λόγω παρατήρησης είναι ότι η καλύτερη κλινική πορεία των ασθενών συνδυαζόμενη με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων μπορεί να προκάλεσε την αύξηση του κινδύνου για ακρωτηριασμό στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ο επιπολασμός της περιφερικής αρτηριακής νόσου στην αρχή της μελέτης ήταν παρόμοιος για την CANVAS και την EMPA-REG OUTCOME και δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα. Ακόμη, η όψιμη εμφάνιση των ακρωτηριασμών στη μελέτη CANVAS αποδυναμώνει τη θεωρία της αιμοσυμπύκνωσης ως κύριου παράγοντα αιτιοπαθογένεσης των συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς η μέγιστη διουρητική ικανότητα των αναστολέων SGLT-2 εκδηλώνεται αρκετά νωρίς κατά τη χορήγησή τους.<sup>20</sup>

Τα ποσοστά απουσίας συμμόρφωσης και αποχώρησης από τη μελέτη για την εμπαγλιφλοζίνη και την καναγλιφλοζίνη ήταν 25% και 29%, αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη παράμετρος αξίζει να εξεταστεί λόγω της απότομης αναστροφής των θετικών μεταβολικών και αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων, επαγόμενων από την αναστολή των υποδοχέων SGLT-2, όταν διακόπτεται η θεραπεία. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί συνεπακόλουθη επιτάχυνση της εγκατάστασης περιφερικής αρτηριακής αθηρωμάτωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την υποάρδευση των ιστών και την εξέλκωση ως απότοκο της ισχαιμίας. Η ακολουθία γεγονότων που προκύπτει κατά τη διακοπή της θεραπείας θα μπορούσε να δικαιολογήσει, έως έναν βαθμό, την παρατηρούμενη αύξηση των ακρωτηριασμών.<sup>20</sup>

Ένα ακόμη εύρημα της μελέτης CANVAS ήταν ο κατά 23% αυξημένος κίνδυνος για οστικό κάταγμα, που αφορούσε κυρίως στα άνω άκρα και στις πλευρές, στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος: 1,23, 95% ΔΕ: 0,99–1,52).<sup>13</sup> Αντίθετα, στη μελέτη EMPA-REG το ποσοστό εμφάνισης καταγμάτων ήταν παρόμοιο τόσο στην ομάδα που λάμβανε εμπαγλιφλοζίνη όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3,8% έναντι 3,9%, αντίστοιχα), παρ'όλο που και εδώ δεν υπήρχε συστηματική καταγραφή των καταγμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης σύμφωνα με τον σχεδια-

σμό της.<sup>9</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα κατάγματα που σημειώθηκαν και στις δύο μελέτες ήταν ανεξάρτητα από την τιμή της οστικής πυκνότητας των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Πιθανές εξηγήσεις για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η παρατηρηθείσα αύξηση των τιμών φωσφόρου του ορού και, κατά συνέπεια, η εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, οι πτώσεις των ασθενών λόγω της υποογκαιμίας (σχετικός κίνδυνος 1,03 για την εμπογλιφλοζίνη και 1,44 για την καναγλιφλοζίνη),<sup>27</sup> η μείωση της έκκρισης οιστρογόνων ως απότοκη της απώλειας βάρους και η ελάττωση της οστικής πυκνότητας των ασθενών.<sup>27</sup>

Η μέχρι τώρα ανάλυση των αποτελεσμάτων των δύο μελετών, EMPA-REG και CANVAS, δεικνύει ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμών σχετίζεται με τη χρήση της καναγλιφλοζίνης και δεν αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του συνόλου των αναστολέων SGLT-2. Για τον λόγο αυτόν, ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων συμβουλεύει τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν παράγοντες που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε ακρωτηρια-

σμούς, περιλαμβανομένου του ιστορικού προηγούμενου ακρωτηριασμού, της περιφερικής αγγειακής νόσου, της νευροπάθειας και των διαβητικών ποδιών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα των εν λόγω παθήσεων και το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν οι σχετικές επιπλοκές.

### 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τόσο η μελέτη EMPA-REG όσο και η μελέτη CANVAS απέδειξαν την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αναστολέων SGLT-2, καθώς και τη νεφροπροστατευτική τους δράση. Οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων και τα οστικά κατάγματα αποτελούν δύο κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών για τις οποίες απαιτείται περαιτέρω έρευνα, τόσο για την τεκμηρίωση σχέσεων αιτιότητας όσο και για την ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισής τους στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς SGLT-2.

## ABSTRACT

### SGLT-2 inhibitors and amputation: A real or an overestimated risk?

E. XOURGIA, A.K. PAPAZAFIROPOULOU, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(3):320–325

Diabetes mellitus (DM) is an established risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors for achieving improved glycemic control, combined with the cardiovascular protection exhibited by this category of agents, have deemed them a treatment of choice for subjects with DM and notably increased cardiovascular risk. Data derived from cardiovascular studies concerning canagliflozin with pharmacovigilance analysis indicate an increased risk of amputation in the treated population, despite a canagliflozin-induced decline in major cardiovascular events. In this review we aim to assess the severity of the reported risk and investigate whether it can be considered a class-effect of SGLT-2 inhibitors, with clarification of the pathophysiological mechanisms by which such adverse events can occur.

**Key words:** Adverse events, Amputation, Diabetes mellitus, Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors

## Βιβλιογραφία

- ROSENSTOCK J, MARX N, KAHN SE, ZINMAN B, KASTELEIN JJ, LACHIN JM ET AL. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013, 10:289–301
- GERSTEIN HC, MILLER ME, ISMAIL-BEIGI F, LARGAY J, McDONALD C, LOCHNAN HA ET AL. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: Analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014, 384:1936–1941
- CONTROL GROUP, TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ, BYINGTON RP, CHALMERS JP ET AL. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52:2288–2298
- NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007, 356:2457–2471

5. GOLDFINE AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med* 2008, 359:1092–1095
  6. BAILEY CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care* 2013, 36:2098–2106
  7. WOODCOCK J, SHARFSTEIN JM, HAMBURG M. Regulatory action on rosiglitazone by the US Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010, 363:1489–1491
  8. SCHEEN AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015, 75:33–59
  9. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, FITCHETT D, BLUHMKI E, HANTEL S ET AL. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:2117–2128
  10. RAJASEKERAN H, LYTUVYN Y, CHERNEY DZ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: The emerging role of natriuretics. *Kidney Int* 2016, 89:524–526
  11. MUDALIAR S, ALLOJU S, HENRY RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016, 39:1115–1122
  12. INZUCCHI SE, ZINMAN B, WANNER C, FERRARI R, FITCHETT D, HANTEL S ET AL. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015, 12:90–100
  13. NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, DE ZEEUW D, FULCHER G, ERONDUN ET AL. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017, 377:644–657
  14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. PRAC assessment report: Procedure under article 20 of regulation (EC) no 726/2004 resulting from pharmacovigilance data – SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines). EMA/PRAC/637349/2016, London, 2017
  15. KOHLER S, ZELLER C, ILIEV H, KASPERS S. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of phase I–III clinical trials. *Adv Ther* 2017, 34:1707–1726
  16. INZUCCHI SE, ILIEV H, PFARR E, ZINMAN B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018, 41:e4–e5
  17. MONAMI M, ZANNONI S, NREU B, MANNUCCI E. Toe amputations with SGLT-2 inhibitors: Data from randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2017, 54:411–413
  18. YUAN Z, DeFALCO FJ, RYAN PB, SCHUEMIE MJ, STANG PE, BERLIN JA ET AL. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018, 20:582–589
  19. FADINI GP, AVOGARO A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA adverse event reporting system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5:680–681
  20. TANAKA A, NODE K. Increased amputation risk with canagliflozin treatment: Behind the large cardiovascular benefit? *Cardiovasc Diabetol* 2017, 16:129
  21. WATTS NB, BILEZIKIAN JP, USISKIN K, EDWARDS R, DESAI M, LAW G ET AL. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101:157–166
- Corresponding author:*
- A. Papazafiropoulou, 1 Zanni & Afentouli street, 185 36 Pireus, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr
-