

Ασφάλεια των αναστολέων της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2

Μ. Παπαγιάννη¹
Κ. Τζιόμαλος²

Περίληψη

Οι αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose co-transporters, SGLTs) αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Εκτός από τα ευεργετικά αποτελέσματά τους στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, πρόσφατες μεγάλες μελέτες έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, η ασφάλεια των νέων αυτών υπογλυκαιμικών παραγόντων παραμένει σημαντικό θέμα και απασχολεί τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να αναφερθεί στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων SGLT-2, να αξιολογήσει το προφίλ ασφάλειας του καθενός από αυτούς (δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη) και να συμβάλει στη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως για τα σχετικά νεότερα φάρμακα.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσο) και καρδιακή ανεπάρκεια^{1,2}. Σήμερα, υπάρχουν διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων τα οποία στοχεύουν στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης αλλά και κυρίως στην ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα³. Οι αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose co-transporters, SGLTs) αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων⁴. Εκτός από τα ευεργετικά αποτελέσματά τους στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πρόσφατες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα^{5,6}. Ωστόσο, η ασφάλεια των νέων αυτών υπογλυκαιμικών παραγόντων παραμένει σημαντικό θέμα και απασχολεί τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να αναφερθεί στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων SGLT-2, να αξιολογήσει

¹ Α' Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

το προφίλ ασφάλειας του καθενός από αυτούς (δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη) και να συμβάλει στη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως για τα σχετικά νεότερα φάρμακα.

Μεταφορείς γλυκόζης

Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί τρία διαφορετικά είδη μεταφορέων γλυκόζης. Η πρώτη κατηγορία είναι οι μεταφορείς γλυκόζης GLUTs (glucose transporters), οι οποίοι είναι μια ομάδα πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης που επιτυγχάνουν τη μεταφορά της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά συγκέντρωσης, με μία μορφή παθητικής μεταφοράς^{7,8}. Η δεύτερη κατηγορία συμμεταφορέων είναι οι SGLT συμμεταφορείς, οι οποίοι είναι πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίες διευκολύνουν την ενεργητική μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης παρέχει την ενέργεια που απαιτείται για τη μεταφορά αυτή. Υπάρχουν έξι διαφορετικές SGLT πρωτεΐνες στα ανθρώπινα κύτταρα και οι SGLT-1 και οι SGLT-2 είναι οι περισσότερο γνωστές και έχει μελετηθεί περισσότερο η λειτουργία τους. Οι SGLT-1 έχουν υψηλή συγγένεια αλλά μικρότερη ικανότητα μεταφοράς γλυκόζης και βρίσκονται κυρίως στο λεπτό έντερο. Οι SGLT-2 εντοπίζονται στον νεφρό και είναι υπεύθυνοι για τη νεφρική επαναρρόφιση της γλυκόζης^{8,9}. Η τρίτη κατηγορία μεταφορέων γλυκόζης ονομάζεται μεταφορείς SWEET και η ακριβής λειτουργία τους είναι υπό μελέτη⁸.

Ιστορικά στοιχεία, ανακάλυψη και ανάπτυξη των SGLT-2 αναστολέων

Η φλοριζίνη είναι ένας φυσικός γλυκοζίτης που απομονώθηκε από τον φλοιό οπωροφόρου δένδρου το 1835 και αποτελεί τον πρώτο γνωστό αναστολέα των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης¹⁰. Σε διαβητικά πειραματόζωα, η φλοριζίνη ελάττωσε τη γλυκόζη ορού αυξάνοντας την αποβολή γλυκόζης στα ούρα¹¹. Ωστόσο, η φλοριζίνη παρουσιάζει πολύ χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα με την από του στόματος χορήγηση και γι' αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη¹⁰. Ακολούθως αναπτύ-

χθηκαν νεότεροι SGLT-2 αναστολείς, οι οποίοι τροποποιήθηκαν ώστε να είναι περισσότερο εκλεκτικοί και να παρουσιάζουν ικανοποιητική βιοδιαθεσιμότητα με την από του στόματος χορήγηση. Η σερξιφλοζίνη και η ρεμογλιφλοζίνη αποτελούν τέτοιους αναστολείς SGLT-2, οι οποίοι όμως, παρά την εκλεκτικότητά τους, είχαν περιορισμένη κλινική χρησιμότητα λόγω μη ικανοποιητικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων^{12,13}. Από το 2012 έως το 2014, τρεις νέοι αναστολείς SGLT-2 έλαβαν έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA) και τον Οργανισμό Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη.

Αναστολείς SGLT-2: φαρμακοκινητική και αποτελεσματικότητα

Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν την υπεργλυκαιμία μέσω της προαγωγής της γλυκοζουρίας. Ουσιαστικά, με τη φαρμακευτική αναστολή-αποκλεισμό των συμμεταφορέων SGLT-2, μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης από το αρχικό διήθημα περνά στα ούρα και αποβάλλεται. Η ποσότητα γλυκόζης που μπορεί να αποβληθεί με αυτό τον τρόπο εξαρτάται βέβαια από τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος και από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης¹⁴. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως περίπου 60-80 γραμμάρια γλυκόζης μπορούν να αποβληθούν με αυτό τον τρόπο κάθε μέρα και πως αυτό το αποτέλεσμα είναι δυνατόν να διατηρηθεί για δύο χρόνια¹⁵.

Συγκρινόμενοι με εικονικό φάρμακο, οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν τη HbA_{1c} κατά 0,79% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,96-0,62%). Εάν προστεθούν σε άλλη υπογλυκαιμική θεραπεία, ελαττώνουν τη HbA_{1c} κατά 0,61% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,69-0,53%)¹⁶. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση 34 τυχαιοποιημένων διπλά-τυφλών μελετών (n=9,154), η καναγλιφλοζίνη επιφέρει τη μεγαλύτερη ελάττωση της HbA_{1c} (κατά 0,85%), ενώ η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη επιφέρουν μικρότερες μειώσεις (κατά 0,60% και 0,69%, αντίστοιχα)¹⁷.

Εν γένει, οι αναστολείς των SGLT-2 έχουν ευεργετική επίδραση σε πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου εκτός από τη γλυκαιμία, όπως την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βά-

ρος¹⁶. Επιπρόσθετα, βελτιώνουν αιμοδυναμικές παραμέτρους στον νεφρό και ελαττώνουν τη λευκωματινουρία¹⁸. Τέλος, οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας^{5,6}.

Ασφάλεια δαπαγλιφλοζίνης

Η δαπαγλιφλοζίνη ελαττώνει τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη και επιτυγχάνει ελάττωση της HbA_{1c} κατά 0,58-0,79%. Μεγαλύτερη ελάττωση είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε ασθενείς με HbA_{1c} > 9%¹⁹. Αυτή η ελάττωση φαίνεται ότι αναστρέφει την επίδραση της γλυκοτοξικότητας και έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος^{20,21}. Η συνιστώμενη δόση της δαπαγλιφλοζίνης είναι 10 mg ημερησίως σε μία δόση και μπορεί να χορηγηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης. Σε μία διπλά-τυφλή μελέτη σε 167 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιδιαβητική θεραπεία, η δαπαγλιφλοζίνη ελάττωσε τη HbA_{1c} και το σωματικό βάρος περισσότερο από τη μετφορμίνη, χωρίς να αυξήσει τα επεισόδια υπογλυκαιμίας²². Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρουσιάστηκε σοβαρή υπογλυκαιμία. Επίσης, σε καμία από τις ομάδες της μελέτης δεν παρουσιάστηκε σοβαρή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ωστόσο, σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος. Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος ήταν 10 φορές πιο συχνές στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (11,9% έναντι 1,3% στην ομάδα της μετφορμίνης). Επιπρόσθετα, οι ουρολοιμώξεις ήταν διπλάσιες σε συχνότητα στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (9,1% έναντι 4,0% στην ομάδα της μετφορμίνης). Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι κανένα από τα παραπάνω επεισόδια λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος δεν ήταν σοβαρό και όλα αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τα συνήθη αντιμικροβιακά φάρμακα πρώτης γραμμής²².

Σε άλλη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 215 ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, σοβαρή ανεπιθύμητη

ενέργεια η οποία οδήγησε στη διακοπή του φαρμάκου εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 1,7% των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης²³. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος παρουσιάστηκαν στο 10% των ασθενών και στις δύο ομάδες, ωστόσο καμία από τις ουρολοιμώξεις δεν ήταν σοβαρή. Διαφοροποίηση φαίνεται πως υπήρχε στις λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος. Στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, οι λοιμώξεις αυτές ήταν 10 φορές πιο συχνές σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε σοβαρή νόσο, ωστόσο σε δύο περιπτώσεις χρειάστηκε να χορηγηθεί συμπληρωματική θεραπεία μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία πρώτης γραμμής. Επιπλέον, περισσότερα περιστατικά υπογλυκαιμίας παρουσιάστηκαν στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (15,6% έναντι 8,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Κανένα από τα επεισόδια υπογλυκαιμίας δεν χαρακτηρίστηκε ως σοβαρό επεισόδιο στο οποίο ο ασθενής να χρειάστηκε βοήθεια από τρίτους. Ορθοστατική υπόταση και υπόταση παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά σε κανέναν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Νεοπλάσματα δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη²³.

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης σε διάρκεια παρακολούθησης και σε αριθμό ασθενών μελέτης με χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης²⁴. Σε αυτή τη διπλά-τυφλή μελέτη, 991 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο και να συνεχίσουν την προηγούμενη αντιδιαβητική θεραπεία τους. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 52 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η συχνότητα των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και των επεισοδίων υπογλυκαιμίας δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Εντούτοις, φάνηκε ότι τα επεισόδια υπότασης (2,8% έναντι 0,4%), οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (0,4% έναντι 0,2%) και λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος (6,1% έναντι 0,9%) ήταν πιο συχνά στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, η ομάδα ασθενών που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη παρουσίασε συχνότερα αφυδάτωση, υποογκαιμία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Επίσης, στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης διαγνώστηκαν περισσότερες πε-

ριπτώσεις νεοπλασμάτων (2,6% έναντι 0,4%)²⁴. Μολαταύτα, μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης είναι απαραίτητες για να ξεκαθαριστεί η πιθανή συσχέτιση της δαπαγλιφλοζίνης με την εμφάνιση νεοπλασιών.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 802 ασθενείς υπό ινσουλίνη, συγκρίθηκε η δαπαγλιφλοζίνη 2,5, 5 ή 10 mg ημερησίως με εικονικό φάρμακο²⁵. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος ήταν συχνότερες στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος παρουσίασε το 7,4-14,3% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 3,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επίσης, ουρολοιμώξεις παρουσίασε το 8,4-13,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 5,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις λοιμώξεων συνέβησαν στις πρώτες 24 εβδομάδες παρακολούθησης, υποχώρησαν με θεραπεία πρώτης γραμμής και δεν σημειώθηκαν υποτροπές. Επιπρόσθετα, νεοπλάσματα διαγνώστηκαν σε 6 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 15 ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη. Εντούτοις, το ένα τρίτο των νεοπλασιών που αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη διαγνώστηκε τους πρώτους τρεις μήνες της μελέτης και είναι αμφίβολο αν προϋπήρχαν ή αν η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης είχε κάποιο ρόλο στην εμφάνισή τους²⁵.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που αφορά την ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης είναι η συσχέτιση της με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων. Σε μία κλινική μελέτη σε 252 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για μία χρονική περίοδο παρακολούθησης 104 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν κατάγματα στο 7,7% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ενώ κανένας ασθενής από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρουσίασε κάταγμα²⁶. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι διάφορες συννοσηρότητες, όπως διαβητική νευροπάθεια, υπόταση και προχωρημένου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ήταν παρούσες στους ασθενείς. Στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη, πιθανόν να επιδεινώθηκαν οι προαναφερθείσες καταστάσεις και μέσω συχνότερων πτώσεων

αυτών των ασθενών να εξηγείται και η μεγαλύτερη συχνότητα καταγμάτων^{26,27}.

Σημαντική παράμετρος σε ό,τι αφορά την ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης είναι και η επίδρασή της στους νεφρούς. Μία μεταανάλυση έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνδέεται με βλαπτική επίδραση στους νεφρούς, με εξαίρεση συγκεκριμένες πολύ ευπαθείς ομάδες ασθενών²⁸. Η μεταανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 12 διπλά-τυφλές μελέτες με 4.545 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 24 ως 102 εβδομάδες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία ήταν ίδια στις ομάδες που έλαβαν τις διάφορες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης (2,5, 5 και 10 mg) και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μετά από 24 εβδομάδες παρακολούθησης. Συγκεκριμένα ήταν 1,4, 1,3 και 0,9% στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και 0,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,274$, $p=0,273$ και $p=0,870$ αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα διαφοροποιήθηκαν στις 102 εβδομάδες παρακολούθησης. Σε αυτό το χρονικό διάστημα, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,8-2,4% στις ομάδες που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 1,7% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Επίσης, υποανάλυση σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 30-60 ml/min/1,73 m² έδειξε ότι οι σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών, οι σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες με τη λήψη δαπαγλιφλοζίνης (2,3-3,1% έναντι 1,0% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Μολαταύτα, πρέπει να τονιστεί ότι δεδομένου του συνολικά μικρού αριθμού ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία²⁸.

Ασφάλεια εμπαγλιφλοζίνης

Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG, η οποία σχεδιάστηκε

για να αξιολογήσει την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ασφάλειά της⁵. Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή μελέτη, στην οποία 7.028 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εμπαγλιφλοζίνη 10 ή 25 mg είτε εικονικό φάρμακο⁵. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακό σύμβαμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 10,5% στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 12,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,74-0,99, $p=0,04$). Η εμπαγλιφλοζίνη ελάττωσε τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 35%, τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 38% και τον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία κατά 32%. Στον αντίποδα, η εμπαγλιφλοζίνη ίσως να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αφού σύμφωνα με τη μελέτη η επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3,5% στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 3,0% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 1,18, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,89-1,56, $p=0,26$)⁵. Ωστόσο, σε περαιτέρω ανάλυση, αυτή η συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε²⁹.

Σχετικά με την ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης, από τη μελέτη EMPA-REG προέκυψαν ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις ομάδες που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (25,4% έναντι 23,5% στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης, $p<0,05$)⁵. Ένα από τα σημαντικά θέματα ασφάλειας που αφορά την αντιδιαβητική αγωγή είναι η υπογλυκαιμία. Στη μελέτη EMPA-REG, υπογλυκαιμία αναφέρθηκε στο 27% και στις δύο ομάδες ασθενών (εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο)⁵. Σε μία άλλη μικρότερη μελέτη σε 475 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ινσουλίνη, η εμπαγλιφλοζίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς να σχετιστεί με αυξημένο αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η επίπτωση των υπογλυκαιμικών ήταν 58% στην ομάδα του εικονικού φαρμά-

κου έναντι 51% στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 57% στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη 25 mg κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος παρακολούθησης 78 εβδομάδων³⁰. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία άλλη μελέτη, η οποία συνέκρινε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης με εικονικό φάρμακο, όταν προστεθεί στη μετφορμίνη³¹. Σε αυτή τη μελέτη, υπογλυκαιμία αναφέρθηκε στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 4,1% και 4,2% των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 και 25 mg αντίστοιχα³¹. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαίωσε και μια μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών, σύμφωνα με την οποία η συχνότητα της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, ενώ συμβαίνει πιο συχνά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν σουλφονουρία³².

Στη μελέτη EMPA-REG, η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού ήταν παρόμοια στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η επίπτωση της ουροσίψης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (0,4% έναντι 0,1% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Επιπρόσθετα, οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν πιο συχνές στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (6,4% έναντι 1,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου)⁵. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία άλλη διπλά-τυφλή μελέτη διάρκειας 78 εβδομάδων έναντι εικονικού φαρμάκου³³. Σε αυτή τη μελέτη, εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκαν στην αγωγή ασθενών οι οποίοι λάμβαναν βασική ινσουλίνη. Η επίπτωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού ήταν 9%, 15% και 12% και η επίπτωση των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων ήταν 2%, 8% και 5% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εμπαγλιφλοζίνη 10 και 25 mg, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και μόνο μία περίπτωση οδήγησε σε διακοπή της εμπαγλιφλοζίνης³³. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τις λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος και σε μια άλλη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία η εμπαγλιφλοζίνη προστέθηκε σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν μετφορμίνη. Σε αυτή τη μελέτη, περισσότερες λοιμώξεις ουροποιητικού αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλο-

ζίνη (4,0% έναντι 2,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο)³⁴.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια, κατάγματα και συμβάματα που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου αναφέρθηκαν με παρόμοια συχνότητα στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο στη μελέτη EMPA-REG⁵. Επιπλέον, η εμφάνιση νεφροπάθειας αλλά και η επιδείνωση προϋπάρχουσας νεφροπάθειας ήταν 12,7% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης και 18,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντικατοπτρίζοντας σημαντική ελάττωση του κινδύνου νεφροπάθειας κατά 39%³⁵. Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα μίας μετα-ανάλυσης 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσης 1-3. Αυτή η μεταανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν ίδια στις ομάδες της εμπουργλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (0,5 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,4 στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη 10 mg και 0,3 στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη 25 mg) και επιβεβαιώνει με τα ευρήματά της το καλό προφίλ ασφάλειας της εμπουργλιφλοζίνης όσον αφορά τους νεφρούς³². Η ίδια μεταανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται με την ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου όπως η υπόταση, το συγκοπικό επεισόδιο και η αφυδάτωση ήταν παρόμοια στην ομάδα των ασθενών που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Εντούτοις, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών) η εμπουργλιφλοζίνη σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών (4,6 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6,1% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης 10 mg και 5,6% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης 25 mg). Ασθενείς που λάμβαναν διουρητικά της αγκύλης παρουσίασαν επίσης αυξημένη επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου (7,3%, 10,3% και 9,2% αντίστοιχα)³². Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νεοπλασίες, ηπατική βλάβη, παγκρεατίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές δεν συνδέθηκαν με τη χρήση της εμπουργλιφλοζίνης. Επίσης η συχνότητα ακρωτηριασμών των κάτω άκρων δεν

διέφερε μεταξύ της ομάδας της εμπουργλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου³².

Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί η σχέση της εμπουργλιφλοζίνης με την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης τους που χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκονογένεσης, αύξηση των επιπέδων του γλουκαγόνου, αύξηση της λιπόλυσης και παρεμπόδιση της αποβολής κετονικών σωμάτων από τους νεφρούς, οι SGLT-2 αναστολείς θα μπορούσαν να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση. Στη μεταανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω, η διαβητική κετοξέωση ήταν εξαιρετικά σπάνια και παρατηρήθηκε σε 5 (0,1 ανά 100 ανθρωποέτη), 5 (0,1 ανά 100 ανθρωποέτη) και 1 (< 0,1 ανά 100 ανθρωποέτη) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εμπουργλιφλοζίνη 10 mg και εμπουργλιφλοζίνη 25 mg αντίστοιχα³². Επίσης, σε μία άλλη πρόσφατη μεταανάλυση 72 μελετών, μόνο σε 9 από αυτές αναφέρθηκε περιστατικό διαβητικής κετοξέωσης³⁶. Σύμφωνα με αυτή τη μεταανάλυση, σε 10.157 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν SGLT-2 αναστολείς και σε 5.396 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, παρουσιάστηκαν 16 περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης στην ομάδα των SGLT-2 αναστολέων και 6 περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης στην ομάδα των άλλων φαρμάκων. Κανένας από τους αναστολείς SGLT-2 δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση διαβητικής κετοξέωσης σύμφωνα με αυτή τη μεταανάλυση³⁶.

Τέλος, η χορήγηση εμπουργλιφλοζίνης προκαλεί μια μικρή αύξηση της LDL χοληστερόλης⁵.

Ασφάλεια καναγλιφλοζίνης

Η μεγαλύτερη μελέτη η οποία επιχείρησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης είναι η μελέτη CANVAS⁶. Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη στην οποία 10.142 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100 ή 300 mg καναγλιφλοζίνης ή εικονικό φάρμακο⁶. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακό σύμβαμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 26,9% στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και 31,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία

κινδύνου 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,75-0,97, $p=0,02$)⁶.

Σε ό,τι αφορά το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξίσου συχνές στις ομάδες της καναγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου⁶. Ειδικότερα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος είχαν παρόμοια επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο⁶. Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση ανάλογα με το φύλο⁶. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μία πρόσφατη μεταανάλυση η οποία έδειξε μικρή αύξηση μόνο στην επίπτωση των λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη³⁷.

Επιπρόσθετα, η καναγλιφλοζίνη δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμία, υπερχοληστερόλη ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση⁶. Ωστόσο, έχει αναφερθεί μια περίπτωση υπερασβεστιαμίας η οποία συσχετίστηκε με τη λήψη καναγλιφλοζίνης και μολονότι ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, πιθανόν η ωσμωτική διούρηση και η αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου να παίζουν κάποιο ρόλο³⁸. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη^{39,40}. Ωστόσο, η μελέτη CANVAS δεν επιβεβαίωσε αυτή τη συσχέτιση⁶. Επίσης, η καναγλιφλοζίνη δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση νεοπλασμάτων^{6,41}.

Σχετικά με την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία, στη μελέτη CANVAS, η εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας ήταν λιγότερο ταχεία στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και η βελτίωση δεικτών της νεφρικής βλάβης ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη⁶. Άλλες μικρότερες μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση της νεφρικής βλάβης είναι ίδια σε ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα⁴².

Το σημαντικότερο ίσως εύρημα σε ό,τι αφορά το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης στη μελέτη CANVAS ήταν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού⁶. Πράγματι, διαπιστώθηκε διπλάσιος κίνδυνος ακρωτηριασμού δακτύλων, άκρου ποδός ή κάτω άκρου στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν

εικονικό φάρμακο (6,3 έναντι 3,4 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωποέτη, αναλογία κινδύνου 1,97, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,41-2,75)⁶. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ακρωτηριασμού παρατηρήθηκε σε ασθενείς με προηγούμενο ακρωτηριασμό και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, εγείροντας αμφιβολίες για την ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών⁶.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη φάνηκε να έχουν αυξημένη επίπτωση καταγμάτων και μάλιστα σχετικά σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας (15,4 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι 11,9 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναλογία κινδύνου 1,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,04-1,52)⁶. Την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στον σκελετό επιχείρησε να αξιολογήσει πρόσφατη μελέτη σε 716 ασθενείς⁴³. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η καναγλιφλοζίνη σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο (κατά 0,9% στη δόση των 100 mg και κατά 1,2% στη δόση των 300 mg)⁴³. Σύμφωνα και με άλλες μελέτες, η καναγλιφλοζίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, αλλά υπάρχουν επιφυλάξεις για το αν ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων που έχει διαπιστωθεί σχετίζεται με απευθείας επίδραση της καναγλιφλοζίνης στα οστά ή με άλλους παράγοντες⁴⁴.

Στη μελέτη CANVAS, η επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της καναγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου⁶. Σε πρόσφατη μεταανάλυση ($n=17.500$), η επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη 100 και 300 mg και άλλα φάρμακα (0,130, 0,381 και 0,238 ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα)⁴⁵.

Συμπεράσματα

Η προσεκτική και λεπτομερής αξιολόγηση της ασφάλειας είναι σημαντική για κάθε νέο φάρμακο⁴⁶. Ακόμα και μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών EMPA-REG και CANVAS, οι οποίες έδειξαν ότι η εμπανγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη ελαττώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο,^{5,6} υπάρχουν επίσης δεδομένα ασφάλειας

που εγείρουν ανησυχία και υποδεικνύουν ότι οι αναστολείς SGLT-2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, κάποιες από τις οποίες είναι ενδεχομένως σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Επίσης, με δεδομένη την περιορισμένη κλινική εμπειρία με αυτή τη νέα σχετικά κατηγορία φαρμάκων, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται με προσοχή και περίσκεψη. Η φαρμακοεπαγρύπνηση είναι απαραίτητη. Οι αναστολείς των SGLT-2 υποδοχέων πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή, όχι μόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και σε νεότερους, χαμηλού κινδύνου ασθενείς, όπου η αναλογία οφέλους / κινδύνου μπορεί να είναι λιγότερο ευνοϊκή σε σχέση με ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, περισσότερα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι απαραίτητα για να ταυτοποιηθεί ο ακριβής κίνδυνος καταγμάτων, διαβητικής κετοξέωσης και ακρωτηριασμών και για να διευκρινιστούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων των SGLT-2 υποδοχέων.

Abstract

Papagianni M, Tziomalos K. Safety of sodium-glucose co-transporter inhibitors. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 9-18.

Sodium-glucose co-transporter inhibitors (SGLTs) represent a relatively new class of antidiabetic agents. In addition to their beneficial effects on glycemic control, recent large trial showed salutary effects of these agents on cardiovascular morbidity and mortality. However, the safety of SGLTs is a major issue and a cause of concern for both patients and healthcare professionals. The present review aims to discuss the safety profile of SGLTs and to contribute to pharmacovigilance, which is essential, particularly for novel pharmacological agents.

Βιβλιογραφία

1. *Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
2. *Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al.* Type 2 dia-

- betes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105-13.
3. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429-42.
4. *Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ.* SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 140-51.
5. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
6. *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
7. *Bell GI, Kayano T, Buse JB, et al.* Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 198-208.
8. *Deng D, Yan N.* GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci* 2016; 25: 546-58.
9. *Wright EM, Ghezzi C, Loo DDF.* Novel and Unexpected Functions of SGLTs. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32: 435-443.
10. *Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J.* Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31-8.
11. *Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA.* Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510-5.
12. *Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al.* T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1794-800.
13. *Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al.* Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sergliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 623-35.
14. *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.
15. *Bailey CJ.* Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63-71.
16. *Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
17. *Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al.* Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166125.

18. *Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al.* Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-97.
19. *Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF.* Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-24.
20. *Merovci A, Mari A, Solis C, et al.* Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1927-32.
21. *Plosker GL.* Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 2289-312.
22. *Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF.* Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015; 32: 531-41.
23. *Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E; Study 05 Group.* Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1075-84.
24. *Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ.* Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care* 2015; 38: 1218-27.
25. *Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin 006 Study Group.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 124-36.
26. *Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
27. *Egger A, Kraenzlin ME, Meier C.* Effects of Incretin-Based Therapies and SGLT2 Inhibitors on Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14: 345-350.
28. *Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L.* The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol* 2016; 29: 391-400.
29. *Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients).* Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 2017; 48: 1218-1225.
30. *Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-23.
31. *Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al. EMPA-REG EXTEND MET investigators.* Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 1555-67.
32. *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.
33. *Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Worerle HJ; EMPA-REG BASALTM trial investigators.* Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 936-48.
34. *Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al.* Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1154-60.
35. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
36. *Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E.* Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53-60.
37. *Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K.* Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med* 2014; 126: 7-17.
38. *Kaur A, Winters SJ.* Severe hypercalcemia and hypernatremia in a patient treated with canagliflozin. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150042.
39. *Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A.* Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 991-4.
40. *Verma R.* Canagliflozin-Associated Acute Pancreatitis. *Am J Ther* 2016; 23: e972-3.
41. *Lin HW, Tseng CH.* A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 719578.
42. *Desai M, Yavin Y, Balis D, et al.* Renal safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 897-900.
43. *Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al.* Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 44-51.
44. *Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al.* Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 157-66.
45. *Erondu N, Desai M, Ways K, Meiningner G.* Diabetic Ke-

toacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care* 2015; 38: 1680-6.

46. Παπαζαφειροπούλου ΑΚ, Παπαγεωργίου Ι, Σφαντού

ΔΦ, Παππάς ΣΙ. Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2013; 26: 25-31.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης
Ασφάλεια
Κατάγματα
Ακρωτηριασμοί
Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος
Διαβητική κετοξέωση

Key-words:

Diabetes mellitus
Sodium-glucose co-transporters
Safety
Fractures
Amputations
Genitourinary infections
Diabetic ketoacidosis