

## Η χρήση της dapagliflozin στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

## The use of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

A. Λιόντος, E. Κλούρας, M. Φλωρεντίν, E. Λυμπερόπουλος, M. Ελισάφ

A. Liontos, E. Klouras, M. Florentin, E. Liberopoulos, M. Elisaf

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Ο ρόλος του νεφρού στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι γνωστός. Ιδιαίτερα, οι συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2 είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφιση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η αναστολή αυτών των συμμεταφορέων έχει γίνει ο θεραπευτικός στόχος νεότερων φαρμάκων. Ένα από τα φάρμακα αυτά, η dapagliflozin, φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και συνοδεύεται από απώλεια σωματικού βάρους, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου είναι καλό και η χρήση του στην κλινική πρακτική έχει ήδη ξεκινήσει.

**ABSTRACT:** The role of the kidneys in glucose metabolism is known. In particular, the sodium-glucose co-transporters are responsible for glucose reabsorption in the proximal renal tubule. Inhibition of these co-transporters has become the therapeutic target of new hypoglycemic drugs. Dapagliflozin is one of these drugs and seems to be effective in reducing glycosylated hemoglobin, while contributing to weight loss, without increasing the risk for hypoglycemia. The drug's safety profile is good and its clinical use has already began.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Dapagliflozin, αναστολέας SGLT2, σακχαρώδης διαβήτης.

**Key words:** Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, diabetes mellitus.

### 1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι χρόνια νόσος χαρακτηριζόμενη από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και αφορά σε περισσότερα από 300 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για καρδιαγγειακή νόσο όσο και για μικροαγγειακές

επιπλοκές (νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια). Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας του ΣΔ2 είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος [γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>) < 7%],<sup>1</sup> καθώς ο πρώιμος και εντατικός έλεγχος της γλυκόζης έχει μακροπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα ιδιαίτερα στην πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών.<sup>1</sup> Μάλιστα, σε ασθενείς

Ελισάφ Μωυσής, MD, FACA, FRSH  
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα  
Τηλ: 26510-075 09, Fax: 26510-075 16  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Elisaf Moses, MD, FACA, FRSH  
Department of Internal Medicine, Medical School,  
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece  
Tel: (+30) 26510-075 09, Fax: (+30) 26510-075 16  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ2, η επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων μειώνει σημαντικά τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο τόσο για μικροαγγειακές όσο και μακροαγγειακές επιπλοκές.<sup>2</sup> Αντίθετα, η εντατική ρύθμιση της γλυκόζης σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ2 δεν φάνηκε να μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές.<sup>2</sup> Ιδιαίτερη σημασία έχει και η ρύθμιση των υπολοίπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>1</sup> Σημαντική είναι και η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους καθώς η παχυσαρκία αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2. Πράγματι, υπολογίζεται ότι το 79–85% των ασθενών με ΣΔ2 είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι, ενώ αρκετά αντιδιαβητικά φάρμακα προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους.<sup>1</sup> Το υπερβολικό βάρος συμβάλλει όχι μόνο στην παθοφυσιολογία του ΣΔ αλλά και στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>1</sup>

Οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι η ικανότητα ελάττωσης της HbA<sub>1c</sub>, το προφίλ ασφάλειας με ιδιαίτερη έμφαση στον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και η συμμόρφωση των ασθενών. Κύρια θεραπευτική προσέγγιση αποτελούν τα από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία, τα ενέσιμα ανάλογα του γλυκογονόμορφου πεπτιδίου 1 (Glucagon-like Peptide-1 Analogues, GLP-1 analogues) και η ινσουλίνη, πάντοτε σε συνδυασμό με την υιοθέτηση αυστηρών υγιεινοδιαιτητικών μέτρων.<sup>1</sup> Οι τρέχουσες θεραπείες στοχεύουν κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και στην ενίσχυση της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς.<sup>1</sup> Η μετφορμίνη είναι ένα αποτελεσματικό, ασφαλές και οικονομικό φάρμακο και κατά κανόνα αποτελεί το πρώτο βήμα κατά την έναρξη αντιδιαβητικής αγωγής<sup>3</sup> έχοντας παράλληλα το πλεονέκτημα της βελτίωσης της λειτουργίας του β-κυττάρου [homeostasis model assessment of β-cells (HOMA-β)].<sup>4</sup> Η αύξηση της έκκρισης ενδογενούς ινσουλίνης επιτυγχάνεται με τις σουλφονουλιδίες, φάρμακα οικονομικά και αποτελεσματικά τα οποία ωστόσο, αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους ευνοώντας την αποθήκευση λίπους.<sup>1</sup> Ακόμη, η αποτελεσματικότητα των σουλφονουλιδιών εξαρτάται από τον αριθμό των β-κυττάρων του παγκρέατος και η μακροχρόνια χορήγησή τους συσχετίζεται με πρωιμότερη έναρξη ινσουλινοθεραπείας.<sup>5</sup> Η πιογλιταζόνη δρα αυξάνοντας την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, έχει όμως συσχετιστεί με κατακράτηση ύδατος, αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας<sup>6,7</sup> και καταγμάτων.<sup>8</sup> Νεότερη προσέγγιση αποτελούν τα ανάλογα του GLP-1 και οι αναστολείς της

διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4 inhibitors) που στοχεύουν στο μονοπάτι της ινκρετίνης και μειώνουν αποτελεσματικά την HbA<sub>1c</sub> και επιπρόσθετα, τα GLP-1 ανάλογα έχουν ταυτόχρονα ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος.<sup>9</sup> Ωστόσο, τα GLP-1 ανάλογα έχουν το μειονέκτημα της ενέσιμης μορφής και προκαλούν γαστρεντερικές ενόχλησεις (ναυτία, έμετος) σε ορισμένους ασθενείς.<sup>9</sup> Καθώς εξελίσσεται η νόσος, η παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας μειώνεται προοδευτικά, με αποτέλεσμα την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου και την ανάγκη υιοθέτησης σύνθετων θεραπευτικών σχημάτων,<sup>1</sup> στα οποία είναι συχνά απαραίτητη η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Η χορήγηση ινσουλίνης ενέχει τον κίνδυνο σοβαρών υπογλυκαιμιών με συνοδό υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ η χρήση της αυξάνει το σωματικό βάρος.<sup>10</sup> Παρόλο το εύρος των αντιδιαβητικών φαρμάκων, σημαντικοί περιορισμοί υπάρχουν σε όλα σχεδόν τα θεραπευτικά σχήματα. Η χορήγηση ενός αποτελεσματικού αντιδιαβητικού φαρμάκου με μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από την ινσουλίνη, καλό προφίλ ασφάλειας και ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος θα μπορούσε να αποτελεί συμπληρωματική επιλογή στα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα. Τα κριτήρια αυτά φαίνεται να πληρούν οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT2) εκ των οποίων η dapagliflozin κυκλοφορεί ήδη.

## 2. SGLT και ο ρόλος τους στην ομοιοστασία της γλυκόζης

Ο νεφρός κατέχει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης, τόσο συμμετέχοντας στη γλυκονεογένεση, όσο και επανααρροφώντας όλη τη διηθούμενη από το σπείραμα γλυκόζη διαμέσου μεταφορέων που είναι γνωστοί ως συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης (Sodium glucose transporter, SGLT).<sup>11</sup> Σε έναν υγιή ενήλικα διηθούνται καθημερινά από το νεφρικό σπείραμα 180 γραμμάρια (g) γλυκόζης με τα περισσότερα να επανααρροφώνται, ενώ λιγότερο από 1% αυτών απεκκρίνεται τελικά στα ούρα.<sup>11</sup> Οι SGLT είναι μια οικογένεια μεμβρανικών πρωτεϊνών υπεύθυνων για τη μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου της μεμβράνης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του εντερικού επιθηλίου.<sup>11,12</sup> Υπάρχουν διάφοροι τύποι τέτοιων υποδοχέων με πιο μελετημένους τους SGLT1 και SGLT2.<sup>13,14</sup> Τα μέλη της οικογένειας των SGLT μπορούν να ανιχνευθούν σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς με τη μέθοδο mRNA.<sup>13,14</sup> Ο SGLT1 εντοπίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο, τους

σκελετικούς μύες και την καρδιά, ενώ σε χαμηλότερα επίπεδα ανιχνεύεται στην τραχεία, τον εγκέφαλο, τους όρχεις, τους νεφρούς και τον προστάτη αδέν. <sup>13,14</sup> Ο SGLT4 εκφράζεται στο έντερο, τους νεφρούς, τους σκελετικούς μύες, τους πνεύμονες και το πάγκρεας, ο SGLT5 ανευρίσκεται κυρίως στους νεφρούς, ενώ ο SGLT6 στον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό, τους νεφρούς και το λεπτό έντερο. <sup>13,14</sup> Ο SGLT3 λειτουργεί περισσότερο ως αισθητήρας παρά ως συμεταφορέας γλυκόζης και βρίσκεται στο λεπτό έντερο, τους σκελετικούς μύες, τους όρχεις, τη μήτρα, τον πνεύμονα, τον εγκέφαλο και τον θυροειδή αδέν. <sup>13,14</sup> Ειδικά στον νεφρό, οι SGLT2 εκφράζονται κυρίως στα πρώτα τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση >90% της διηθούμενης γλυκόζης, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό επαναρροφάται από τους SGLT1 που βρίσκονται στο άπω τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. <sup>12,15</sup> Ιδιαίτερα στον ΣΔ2, οι SGLT φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο καθώς σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση και λειτουργία των SGLT1 και SGLT2 στους νεφρούς διαβητικών πειραματόζων. <sup>16</sup>

Μια σπάνια γενετική πάθηση η οποία χρησιμεύει ως πρότυπο για την αναστολή των SGLT2 υποδοχέων είναι η οικογενής νεφρική γλυκοζουρία. <sup>17</sup> Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργία του SGLT2 <sup>17,18</sup> οφειλόμενη σε μετάλλαξη του γονιδίου *SLCA2*, που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση γλυκόζης από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και την ημερήσια απέκκριση έως και 100 g γλυκόζης στα ούρα. <sup>14,18</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ δεν παρατηρούνται αλλαγές στη συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος, τον ενδαγγειακό όγκο (εκτός από τους ασθενείς με σοβαρή νόσο οι οποίοι εμφανίζουν μέτρια συστολή εξαιτίας της απώλειας νατρίου-ύδατος), τη νεφρική λειτουργία ή τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης. <sup>14,17</sup> Επίσης, οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα νεφρικής νόσου, ΣΔ2 ή λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. <sup>14,17,18</sup>

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η αναστολή της επαναρρόφησης γλυκόζης από τους νεφρούς διαμέσου της αναστολής των SGLT2 φαίνεται να είναι μια νέα, πολλά υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση. <sup>16,19</sup> Μια πρόδρομη ένωση με αυτά τα χαρακτηριστικά είναι η φυσική ουσία phlorizin, ένας γλυκοζίτης που απομονώνεται από τον φλοιό της μηλιάς και αναστέλλει τόσο τους SGLT1 όσο και τους SGLT2. <sup>20,21</sup> Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1835 <sup>22</sup> και η χρήση του στην κλινική πρακτική δεν κατέστη δυνατή κυρίως λόγω έλλειψης

εκλεκτικότητας για τους SGLT2. <sup>23</sup> Όπως προαναφέρθηκε, οι SGLT1 εκφράζονται και στο έντερο, συμμετέχοντας στην απορρόφηση γλυκόζης και γαλακτόζης. <sup>20,21</sup> Έτσι, η αναστολή τους οδηγεί σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης, με επακόλουθο τη σοβαρή διάρροια και την αφυδάτωση. <sup>1</sup> Χρήσιμοι στη θεραπεία του ΣΔ2 μπορούν να είναι μόνο οι εκλεκτικοί αναστολείς του SGLT2, ένας από τους οποίους είναι η dapagliflozin. <sup>24,25</sup>

Οι αναστολείς των SGLT2, αναστέλλοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, οδηγούν σε γλυκοζουρία και βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία. <sup>1</sup> Επειδή ο μηχανισμός δράσης τους είναι ανεξάρτητος από την ινσουλίνη, πιστεύεται ότι τα φάρμακα αυτά θα παραμένουν δραστικά ακόμα και σε προχωρημένα στάδια ΣΔ όπου το πάγκρεας ανεπαρκεί. <sup>1</sup> Επιπρόσθετα, η γλυκοζουρία που προκαλείται ισοδυναμεί με απώλεια θερμίδων, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα απώλειας βάρους. <sup>1</sup>

### 3. Dapagliflozin

Η dapagliflozin είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των SGLT2, που χορηγείται από του στόματος μία φορά ημερησίως και ανεξάρτητα από τα γεύματα. <sup>26</sup> Έχει γραμμική φαρμακοκινητική σε δόσεις από 2,5 έως 500 mg/ημέρα, έχει χρόνο ημιζωής περίπου 17 ώρες και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. <sup>26,27</sup> Η γλυκοζουρία που προκαλεί είναι δόσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από 18 έως 62 g. <sup>26</sup>

### 4. Αποτελεσματικότητα

Σε μια μελέτη 14 ημερών, η χορήγηση διαφορετικών δόσεων dapagliflozin σε ασθενείς με ΣΔ2 είχε ως αποτέλεσμα δόσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία που κυμαινόταν από 36,6 έως 70,1 g/ημέρα, ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην ομάδα ελέγχου. <sup>28</sup>

Σε μια άλλη μελέτη, 389 ασθενείς με νεοεμφανιζόμενο ΣΔ2 χωρίς θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε πέντε διαφορετικές δόσεις dapagliflozin (2,5, 5, 10, 20 και 50 mg/ημέρα), μετφορμίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ή εικονικό φάρμακο. <sup>29</sup> Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η HbA<sub>1c</sub> μειώθηκε από 0,55–0,90% στην ομάδα της dapagliflozin, 0,73% στην ομάδα της μετφορμίνης και 0,18% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. <sup>29</sup> Η μείωση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος ήταν 15,8–30,6 mg/dL στην ομάδα της dapagliflozin, 17,8 mg/dL στην ομάδα της μετφορμίνης και 5,9 mg/dL στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. <sup>29</sup> Η ελάττωση των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης ήταν παρόμοια σε όλες τις

ομάδες.<sup>29</sup> Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον στόχο για την HbA<sub>1c</sub> (<7%) ήταν 40–59% στις διάφορες ομάδες της dapagliflozin έναντι 54% και 32% στις ομάδες της μετφορμίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.<sup>29</sup> Στην ομάδα της dapagliflozin παρατηρήθηκε γλυκοζουρία της τάξης των 52–85 g/ημέρα έναντι 6 g/ημέρα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>29</sup> Μεγαλύτερη ήταν και η μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών που έλαβαν dapagliflozin σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο (2,5–3,4 kg, 1,7 kg και 1,2 kg αντίστοιχα).<sup>29</sup>

Σε μια άλλη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ασθενείς με ΣΔ2 έλαβαν dapagliflozin σε τρεις διαφορετικές δόσεις (2,5, 5 και 10 mg ημερησίως).<sup>30</sup> Σημαντική βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν 5 mg και 10 mg dapagliflozin ημερησίως. Η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> και της γλυκόζης νηστείας ήταν 0,58–0,89% και 15,1–28,6 mg/dL, αντίστοιχα, για τη dapagliflozin σε σύγκριση με 0,23% και 3,9 mg/dL, αντίστοιχα, για το εικονικό φάρμακο.<sup>30</sup> Ιδιαίτερα στην υποομάδα των ασθενών με υψηλότερα επίπεδα αρχικής HbA<sub>1c</sub> (>9%), επετεύχθη μεγαλύτερη μείωση της HbA<sub>1c</sub> (1,23–1,98% σε σύγκριση με 0,16% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>30</sup> Ακόμη, το 41–51% των ασθενών που έλαβαν dapagliflozin πέτυχαν τον στόχο για την HbA<sub>1c</sub> (<7%) (σε σύγκριση με το 32% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), ενώ η παρατηρούμενη μείωση του σωματικού βάρους ήταν 2,8–3,3 kg στην ομάδα της dapagliflozin σε σύγκριση με 2,2 kg στην ομάδα ελέγχου.<sup>30</sup>

Αποτελεσματική φάνηκε να είναι η χορήγηση dapagliflozin σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Η χορήγηση dapagliflozin (2,5, 5 και 10 mg ημερησίως) μείωσε την HbA<sub>1c</sub> κατά 0,67–0,84% (έναντι 0,30% στην ομάδα ελέγχου) και τη μέση τιμή γλυκόζης νηστείας κατά 17,8–23,4 mg/dL (έναντι 5,9 mg/dL στην ομάδα ελέγχου).<sup>31</sup> Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, το 33% των ασθενών υπό dapagliflozin 5 mg και το 40,6% εκείνων υπό dapagliflozin 10 mg πέτυχαν τον στόχο για την HbA<sub>1c</sub> (<7%) (έναντι 25,9% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο), ενώ η μείωση του σωματικού βάρους ήταν 2,2–2,9 kg και η μείωση της περιμέτρου της μέσης 1,7–2,5 εκατοστά (cm) στην ομάδα που έλαβε dapagliflozin (έναντι 0,9 kg και 1,3 cm, αντίστοιχα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Άξιο αναφοράς είναι ότι στο 18,1–22,1% των ασθενών που έλαβε dapagliflozin η απώλεια βάρους ξεπέρασε το 5%.<sup>31</sup> Μελετώντας καλύτερα την απώλεια βάρους που παρατηρείται στη θεραπεία με dapagliflozin, βρέθηκε ότι τα 2/3 της συνολικής απώλειας βάρους αποδίδονται

σε μείωση του λιπώδους ιστού και μάλιστα, όπως αποκαλύφθηκε ύστερα από απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, αφορά τόσο στο σπλαχνικό όσο και στο περιφερικό λίπος.<sup>32</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι στους άνδρες η μέση μείωση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη (2,76 kg) σε σύγκριση με τις γυναίκες (1,22 kg) ωστόσο, οι άνδρες ήταν κατά 12 kg βαρύτεροι κατά την έναρξη της μελέτης.<sup>32</sup>

Ασθενείς με ΣΔ2 που λάμβαναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 7,7%) τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με dapagliflozin ή γλιπιζίδη (τιτλοποίηση δόσης έως 10 mg ή 20 mg ημερησίως, αντίστοιχα) για 52 εβδομάδες.<sup>33</sup> Στις πρώτες 18 εβδομάδες, η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> ήταν μεγαλύτερη με τη γλιπιζίδη<sup>33</sup> ωστόσο, στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε η ίδια ελάττωση και στις δύο ομάδες (0,52%).<sup>33</sup> Επιπλέον, η μέση απώλεια σωματικού βάρους ήταν 3,22 kg στην ομάδα της dapagliflozin έναντι αύξησης κατά 1,9 kg στην ομάδα της γλιπιζίδης.<sup>33</sup> Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση του βάρους ≥5% ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της dapagliflozin σε σύγκριση με την ομάδα της γλιπιζίδης (33,3% έναντι 2,5%).<sup>33</sup>

Ευνοϊκή επίδραση είχε η προσθήκη dapagliflozin σε 597 ασθενείς με μη ρυθμιζόμενο ΣΔ2 (HbA<sub>1c</sub> 7–10%) υπό μονοθεραπεία με γλιμεπιρίδη. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, η μέση μείωση της τιμής της HbA<sub>1c</sub> ήταν 0,58%, 0,63% και 0,82% για τη δόση των 2,5, 5 και 10 mg dapagliflozin ημερησίως, αντίστοιχα (έναντι 0,13% για το εικονικό φάρμακο).<sup>34</sup> Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, της μεταγευματικής γλυκόζης καθώς και του σωματικού βάρους στις ομάδες της dapagliflozin 5 mg και 10 mg σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>34</sup> Μέχρι το τέλος της μελέτης, το 30,3% των ασθενών στην ομάδα της dapagliflozin 5 mg και το 31,7% στην ομάδα της dapagliflozin 10 mg είχε πετύχει τον στόχο για την HbA<sub>1c</sub> (<7%) (έναντι 13% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>34</sup>

Ασθενείς με μη ρυθμιζόμενο ΣΔ2 υπό αγωγή με υψηλές δόσεις ινσουλίνης (≥50 U/ημέρα) και από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία, τυχαιοποιήθηκαν σε dapagliflozin 10 mg ή 20 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.<sup>35</sup> Η δόση της ινσουλίνης αναφοράς μειώθηκε κατά 50% και στις τρεις ομάδες.<sup>35</sup> Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,61% και 0,69% στις ομάδες που έλαβαν dapagliflozin 10 mg και 20 mg, αντίστοιχα (σε σύγκριση με αύξηση κατά 0,09% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>35</sup>



Η μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας αυξήθηκε κατά 17,8 mg/dL στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και κατά 2,34 mg/dL στην ομάδα της dapagliflozin 10 mg, ενώ αντίθετα, μειώθηκε κατά 9,54 mg/dL στην ομάδα της dapagliflozin 20 mg.<sup>35</sup> Η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης με τη dapagliflozin ήταν δοσοεξαρτώμενη και συγκεκριμένα, 34,4 mg/dL στην ομάδα των 10 mg και 41,9 mg/dL στην ομάδα των 20 mg ημερησίως (σε σύγκριση με αύξηση κατά 18,7 mg/dL στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>35</sup> Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους στις ομάδες της dapagliflozin 10 mg και 20 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,5, 4,3 και 1,9 kg, αντίστοιχα).<sup>35</sup>

Αποτελεσματική στην επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων αποδείχθηκε η dapagliflozin όταν προστέθηκε στο θεραπευτικό σχήμα αρρυθμιστών ασθενών με ΣΔ2 που ελάμβαναν τουλάχιστον 30 U ινσουλίνης ημερησίως, με ή χωρίς ένα έως δύο από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα.<sup>36</sup> Η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> στις 24 εβδομάδες θεραπείας ήταν 0,79–0,96% στις ομάδες της dapagliflozin (2,5, 5 και 10 mg ημερησίως) σε σύγκριση με 0,39% με το εικονικό φάρμακο.<sup>36</sup> Η ημερήσια δόση της ινσουλίνης μειώθηκε κατά 0,63–1,95 U στην ομάδα της dapagliflozin, ενώ αυξήθηκε κατά 5,65 U στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>36</sup> Παράλληλα, το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά 0,92–1,61 kg με τη dapagliflozin και αυξήθηκε κατά 0,43 kg με το εικονικό φάρμακο.<sup>36</sup>

Σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ασθενείς με ΣΔ2 και HbA<sub>1c</sub> 7,5–12% τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη, μονοθεραπεία με dapagliflozin ή συνδυασμό και των δύο για 24 εβδομάδες.<sup>37</sup> Στην πρώτη μελέτη (dapagliflozin 5 mg ημερησίως) επιτεύχθηκε ελάττωση στη HbA<sub>1c</sub> κατά 1,98% στην ομάδα του συνδυασμού, έναντι 1,35% και 1,19% στις ομάδες της μετφορμίνης και της dapagliflozin, αντίστοιχα.<sup>37</sup> Οι ασθενείς της δεύτερης μελέτης (dapagliflozin 10 mg ημερησίως) πέτυχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 2,05% στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας σε σύγκριση με 1,44% και 1,45% στις ομάδες της μετφορμίνης και της dapagliflozin, αντίστοιχα.<sup>37</sup> Και στις δύο μελέτες λοιπόν, η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό μετφορμίνης-dapagliflozin, ενώ στη δεύτερη μελέτη, η μείωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν μετφορμίνη 2 g/ημέρα και dapagliflozin 10 mg/ημέρα.<sup>37</sup> Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός μετφορμίνης-dapagliflozin μείωσε τη γλυκόζη νηστείας και το σωματικό βάρος περισσότερο και στις δύο μελέτες.<sup>37</sup>

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι η dapagliflozin πιθανόν αποτρέπει ή ελαχιστοποιεί την εμφάνιση υπογλυκαιμίας και την αύξηση του σωματικού βάρους, παράμετροι οι οποίες δυσχεραίνουν την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>38</sup> Συγκεκριμένα, η χορήγηση dapagliflozin συσχετίστηκε με μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά ~0,5–1% (με αρχική τιμή 8–9%) και του σωματικού βάρους κατά ~2–3 kg, ενώ δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας.<sup>38</sup>

Σύμφωνα με ανασκόπηση πρόσφατων τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών μελετών φάσης III, η χορήγηση dapagliflozin 5 mg ή 10 mg ημερησίως για 24 εβδομάδες ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, πιογλιταζόνη ή ινσουλίνη οδήγησε σε μείωση τόσο των τιμών της HbA<sub>1c</sub> (πρωταρχικό καταληκτικό σημείο), όσο και των επίπεδων γλυκόζης νηστείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>39</sup> Ακόμη, στις περισσότερες κλινικές μελέτες, η dapagliflozin συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό ή άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.<sup>39</sup> Σε μελέτες επέκτασης με διάρκεια έως δύο έτη, η αποτελεσματικότητα της dapagliflozin διατηρήθηκε για όλη τη διάρκειά τους και ταυτόχρονα ήταν γενικά καλά ανεκτή.<sup>39</sup> Πράγματι, όταν η dapagliflozin προστέθηκε στη μονοθεραπεία με μετφορμίνη (≥1500 mg ημερησίως), η μείωση της HbA<sub>1c</sub> μετά από 102 εβδομάδες θεραπείας ήταν 0,48% (p=0,0008), 0,58% (p<0,0001) και 0,78% (p<0,0001) για τις ομάδες της dapagliflozin των 2,5, 5 και 10 mg ημερησίως, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αύξηση κατά 0,02%).<sup>40</sup> Επιπρόσθετα, στο τέλος της μελέτης, με όλα τα δολογικά σχήματα της dapagliflozin παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης νηστείας (19,3–26,48 mg/dL) και του αρχικού σωματικού βάρους (1,10–1,74 kg), ενώ στις ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση και στις δύο παραμέτρους.<sup>40</sup>

Συμπερασματικά, η dapagliflozin φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, ινσουλίνη ή άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, μειώνοντας ταυτόχρονα και το σωματικό βάρος των ασθενών.<sup>2,28–32, 34–42</sup>

## 5. Ασφάλεια

Η χορήγηση dapagliflozin (2,5, 5 και 10 mg ημερησίως) σε αρρυθμιστούς διαβητικούς ασθενείς υπό αγωγή με τουλάχιστον 30 IU ινσουλίνης ημερησίως και έως δύο από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό υπογλυκαιμι-

κών επεισοδίων (56,6% έναντι 51,8%), λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων (9,0% έναντι 2,5%) και του ουροποιητικού συστήματος (9,7% έναντι 5,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>36</sup> Παρόμοια, σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που περιελάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσεως III σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ2, οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ήταν πιο συχνές με τη λήψη dapagliflozin. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.<sup>39</sup>

### 5.1. Ηλεκτρολύτες ορού, νεφρική λειτουργία και αιμοποιητικό

Η dapagliflozin, αν και έχει ως σημείο δράσης τον νεφρό καθώς και γλυκοζουρική και διουρητική δράση, φαίνεται ότι αφήνει ανεπηρέαστη τη νεφρική λειτουργία και την ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών και των υπολοίπων συστημάτων. Πράγματι, σε πολλές μελέτες, η χορήγηση dapagliflozin δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των ηλεκτρολυτών, της κρεατινίνης ή του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης.<sup>29–32,34</sup> Δύο μελέτες έδειξαν μια ήπια μείωση στην υπολογιζόμενη καθαρή κρεατινίνη, χωρίς όμως μεταβολή στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.<sup>32,34,35</sup> Στις περισσότερες μελέτες υπήρξε μια μικρή δόσο-εξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων αζώτου ουρίας και του αιματοκρίτη, καθώς και ελάττωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στις ομάδες της dapagliflozin σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.<sup>29–32,34,35</sup> Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του αιματοκρίτη ήταν μικρή (κατά 1,5–2,9%) και παρατηρήθηκε μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών,<sup>29–32,34</sup> ενώ δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>29–32,34</sup> Σε μια μελέτη αναφέρθηκε ένας θάνατος εξαιτίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και πνευμονικής εμβολής στην ομάδα της dapagliflozin 10 mg και στον συγκεκριμένο ασθενή, ο αιματοκρίτης αυξήθηκε από 38% σε 42% 12 ημέρες πριν το ΑΕΕ και σε 45% μία ημέρα μετά από αυτό.<sup>34</sup>

### 5.2. Καρδιαγγειακό σύστημα

Τα άτομα με ΣΔ είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>43,44</sup> Αν και ο αποτελεσματικός γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί πρωταρχικό στόχο της θεραπείας του ΣΔ2, ο έλεγχος των υπολοίπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι επίσης σημαντικός σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>43,44</sup> Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για

τη σχέση των SGLT2 αναστολέων με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τα ΑΕΕ και τις επιπλοκές τους.<sup>43,44</sup> Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με dapagliflozin έδειξε χαμηλότερο ποσοστό καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς που έλαβαν dapagliflozin σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν άλλη αγωγή.<sup>43,44</sup> Εκτός από τη γλυκαιμική ρύθμιση, η ήπια διουρητική και γλυκοζουρική δράση της dapagliflozin επιτυγχάνει τόσο μείωση της αρτηριακής πίεσης όσο και απώλεια σωματικού βάρους με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη άμβλυνση τριών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.<sup>44</sup> Η dapagliflozin σε υψηλές δόσεις δεν επηρέασε σημαντικά το διάστημα QT<sup>41</sup> ή τον καρδιακό ρυθμό σε υγιείς άνδρες.<sup>32,33</sup> Τέλος, η dapagliflozin είχε μικρή επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων αυξάνοντας ελάχιστα την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) χοληστερόλη και μειώνοντας τα τριγλυκερίδια (2,4–6,2%).<sup>31</sup>

Η dapagliflozin είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη μείωσε τη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση έως και κατά 5 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>29–32,34,35,43,44</sup> Επίσης, όταν η dapagliflozin προστέθηκε σε θεραπεία με ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία, η μέση μείωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν της τάξης των 6,1–7,2 mmHg και 1,2–3,9 mmHg, αντίστοιχα.<sup>35</sup> Παρόμοια μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε και με την προσθήκη dapagliflozin στη μονοθεραπεία με γλιμεπιρίδη, χωρίς να αυξηθεί η επίπτωση της ορθοστατικής υπότασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>34</sup>

### 5.3. Οστική πυκνότητα

Η χορήγηση dapagliflozin δεν μετέβαλε τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D, της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D του ορού ούτε την 24ωρη αποβολή ασβεστίου των ούρων.<sup>29</sup> Μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στα επίπεδα της παραθορμόνης κατά 0,1–0,2 pg/mL.<sup>29</sup>

### 5.4. Ειδικοί πληθυσμοί και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η χορήγηση dapagliflozin 10 mg ημερησίως έγινε καλά ανεκτή από τους ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.<sup>45</sup> Η dapagliflozin πιθανόν εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και συστήνεται η αποφυγή χορήγησής της σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.<sup>46</sup> Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της

dapagliflozin και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συχνά στον ΣΔ2, όπως η σιμβαστατίνη, βαλσαρτάνη, βαρφαρίνη και διγοξίνη.<sup>47</sup> Τέλος, η dapagliflozin μπορεί να συγχρηρηθεί με πιογλιταζόνη, μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη και σιταγλιπτίνη χωρίς να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της,<sup>48</sup> ενώ όταν προστίθεται σε αγωγή με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία, συστήνεται μείωση της δόσολογίας τους, τουλάχιστον αρχικά, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμιών.<sup>36</sup>

### 5.5. Κίνδυνος κετοξέωσης

Σε μια πολύ πρόσφατη ανακοίνωσή του, ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής προειδοποιεί για τον κίνδυνο εμφάνισης κετοξέωσης με τη χρήση της dapagliflozin, καθώς και άλλων φαρμάκων της κατηγορίας των SGLT2 αναστολέων. Σύμφωνα με τα δεδομένα του συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ Μαρτίου 2013 και Ιουνίου 2014 ταυτοποιήθηκαν 20 περιπτώσεις οξέωσης (αναφερόμενες ως διαβητική κετοξέωση, κετοξέωση ή κέτωση) σε διαβητικούς ασθενείς υπό αγωγή με κάποιον SGLT2 αναστολέα. Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκε να επισκεφθούν επείγοντως το νοσοκομείο ή και να νοσηλευθούν για την αντιμετώπιση της κετοξέωσης, ενώ παράγοντες που ενδέχεται να την πυροδότησαν ήταν η εμφάνιση σοβαρής ασθένειας, η μειωμένη πρόσληψη τροφής και υγρών και μειωμένη δόση της χορηγούμενης ινσουλίνης. Έκτοτε, συνεχίζεται η αναφορά παρόμοιων περιστατικών και ο Οργανισμός εξετάζει το ενδεχόμενο αλλαγών στις οδηγίες συνταγογράφησης αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Παράλληλα, ενημερώνει τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εμφάνισης αναπνευστικής δυσχέρειας, ναυτίας, εμέτων, κοιλιακού άλγους, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης της οξέωσης, οι θεράποντες ιατροί καλούνται να διορθώσουν τη διαταραχή, να διακόψουν τη χορήγηση SGLT2 αναστολέων και να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης.<sup>49</sup>

## 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της dapagliflozin είναι η εμφάνιση υπογλυκαιμίας και οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

### 6.1. Υπογλυκαιμία

Ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα (6–10%) στους ασθενείς που έλαβαν dapagliflozin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4–4,8%),<sup>28,34,35</sup> χωρίς αυτό να οδηγήσει στη διακοπή της αγωγής.<sup>30,32–35</sup> Αντίθετα, σε άλλες μελέτες δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας στην ομάδα της dapagliflozin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο,<sup>30,31</sup> η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη<sup>28</sup> ή παρατηρήθηκε ακόμη και μικρή αύξηση των ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3,3%) σε σύγκριση με τη dapagliflozin (2,2%).<sup>32</sup> Υψηλότερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας εμφανίστηκε κατά τη χορήγηση dapagliflozin σε συνδυασμό με ινσουλίνη (25–29,2% έναντι 13% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) παρά τη μείωση της αρχικής δόσης της ινσουλίνης κατά 50%.<sup>35</sup> Παρόλ' αυτά, η προσθήκη dapagliflozin είχε ως αποτέλεσμα εντυπωσιακά χαμηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με την προσθήκη γλιπιζιδης σε ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη (3,4% έναντι 39,7%, αντίστοιχα) και σε καμία περίπτωση δεν οδήγησε στη διακοπή της αγωγής.<sup>33</sup>

### 6.2. Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Σε όλες σχεδόν τις μελέτες παρατηρήθηκε δόσο-εξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στους ασθενείς που έλαβαν dapagliflozin σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>30,32–35</sup> Η επίπτωση αυτή κυμαινόταν από 3–13% (έναντι 0–5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου),<sup>30,32–35</sup> εκτός από μία μελέτη όπου η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στην ομάδα της dapagliflozin 20 mg ημερησίως ήταν 20,8%.<sup>35</sup> Όταν η μονοθεραπεία με dapagliflozin συγκρίθηκε με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η συχνότητα των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων ήταν 2–7% και 2%, αντίστοιχα.<sup>29</sup> Παρόμοια, αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων παρατηρήθηκε τόσο με τη μονοθεραπεία με dapagliflozin, όσο και με τον συνδυασμό dapagliflozin και μετφορμίνης, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη (6,9–12,8%, 6,7–8,5% και 2–2,4%, αντίστοιχα).<sup>37</sup> Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία με dapagliflozin (σε οποιαδήποτε δόση) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιδοιοκολπίτιδας ή βαλανίτιδας, ο οποίος αποδόθηκε στη φαρμακοεπαγόμενη γλυκοζουρία.<sup>50</sup> Οι λοιμώξεις αυτές αντιμετωπίστηκαν ικανοποιητικά με τη συνή-



θως χορηγούμενη αντιβιοτική αγωγή<sup>37</sup> και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου.<sup>31,33</sup>

### 6.3. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η επίπτωση των λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ήταν υψηλότερη στις ομάδες της dapagliflozin σε σύγκριση με το εικονικό ή άλλο από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο.<sup>30,32-35</sup> Ακόμη, η επίπτωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού ήταν 7,6–7,7% στους ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη και dapagliflozin, 7,9–11% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με dapagliflozin και 4,3–7,5% σε αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με μετφορμίνη.<sup>36</sup> Οι περισσότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ήταν μεμονωμένες,<sup>33</sup> ήπιας έως μέτριας έντασης που υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας<sup>33,34</sup> και σπάνια οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας.<sup>30,32-35</sup> Φαίνεται λοιπόν να υπάρχει ελαφρά αύξηση του κινδύνου λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος με τη χορήγηση dapagliflozin (5 mg ή 10 mg ημερησίως), χωρίς να υπάρχει σαφής σχέση της χορηγούμενης δόσης με τη γλυκοζουρία και τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.<sup>51</sup>

### 6.4. Εμφάνιση καρκίνου

Παρατηρήθηκαν 9 περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης ανάμεσα σε 5478 ασθενείς (0,16%) στις ομάδες της dapagliflozin έναντι ενός μεταξύ 3156 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (0,03%,  $p=0,15$ ).<sup>52,53</sup> Επιπρόσθετα, 9 από 2223 γυναίκες ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού στην ομάδα της dapagliflozin (0,4%) έναντι μιας από τις 1053 γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (0,09%,  $p=0,27$ ).<sup>52,53</sup>

Με βάση την αξιολόγηση της βάσης δεδομένων και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου στον ΣΔ2, διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των παρατηρούμενων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και της ουροδόχου κύστης στις ομάδες που έλαβαν dapagliflozin υπερέβη τον αναμενόμενο αριθμό των περιπτώσεων στον γενικό πληθυσμό με ΣΔ2.<sup>53</sup> Όλες οι περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε άτομα που λάμβαναν dapagliflozin αναφέρθηκαν μέσα σε διάστημα δύο ετών (43–727 ημέρες) από την έναρξη της αγωγής.<sup>53</sup> Σε 2 από τις 9 ασθενείς με καρκίνο του μαστού η διάγνωση έγινε εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με dapagliflozin, ενώ τα 7 από τα 9 περιστατικά εμφανίστηκαν σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών.<sup>53</sup> Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού και καρκίνο

της ουροδόχου κύστης κατά την έναρξη της αγωγής ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dapagliflozin και αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.<sup>53</sup>

## 7. Εφαρμογή της dapagliflozin στην κλινική πράξη

Ο μηχανισμός δράσης της dapagliflozin είναι ανεξάρτητος από τον αριθμό και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος ή την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς ανεξάρτητα από τη διάρκεια του ΣΔ2, σε συνδυασμό με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα ή/και ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μετφορμίνη. Η συγχορήγηση με πιογλιταζόνη δεν συνιστάται καθώς και τα δύο φάρμακα ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η χορήγησή της μειώνει την τιμή της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,5–1,5% και γενικά είναι καλά ανεκτή. Η γλυκοζουρία που προκαλεί υπολογίζεται ότι οδηγεί σε απώλεια 200 έως 300 θερμίδων ημερησίως, γεγονός που μεταφράζεται κλινικά σε απώλεια 2,5–3 kg. Μάλιστα, η απώλεια βάρους οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ελάττωση του σπλαγγνικού και του υποδόριου λίπους και αποτελεί πλεονέκτημα για τους ασθενείς με ΣΔ2 οι οποίοι εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η dapagliflozin μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας της.<sup>54,55</sup> Ωστόσο, η χορήγησή της δεν συστήνεται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>].<sup>54,55</sup> Επίσης, η χορήγησή της πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης ή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο συστολής του εξωκυττάρου όγκου.<sup>54,55</sup> Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στη χορήγηση της dapagliflozin σε ασθενείς άνω των 75 ετών, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπότασης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών.<sup>46,54,55</sup> Τέλος, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι οι λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος που είναι ήπιες έως μέτριες και υποχωρούν με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.

Η επιλογή της dapagliflozin ως δεύτερο από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο (μετά τη μετφορμί-



νη) έγκειται στην απουσία αντενδείξεων, στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και στις επιλογές του ασθενούς και του θεράποντα ιατρού. Η χορήγηση ενός DPP-4 αναστολέα είναι συχνά το δεύτερο βήμα της αντιδιαβητικής αγωγής, καθώς πρόκειται για καλά ανεκτά φάρμακα, με μέτρια αποτελεσματικότητα, χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμιών, ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος και σχετικά υψηλό κόστος.<sup>3</sup> Στον αντίποδα, η dapagliflozin γίνεται επίσης καλά ανεκτή (με εξαίρεση την αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού), έχει μέτρια αποτελεσματικότητα (μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,5–1,5%), χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμιών και σχετικά υψηλό κόστος.<sup>3</sup> Η διαφορά της σε σχέση με τους DPP-4 αναστολείς εντοπίζεται κυρίως στη μείωση του σωματικού βάρους που προκαλούν, καθώς και στην παρατηρούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες άμεσης σύγκρισης της dapagliflozin με κάποιον DPP-4 αναστολέα ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη. Παρόλ' αυτά, μια έμμεση σύγκριση μέσω δικτυακής μετα-ανάλυσης (network meta-analyses) έδειξε παρόμοια μείωση της HbA<sub>1c</sub> και σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους (2,74 kg) με τη dapagliflozin σε σύγκριση με τους DPP-4 αναστολείς.<sup>56</sup>

Όσον αφορά στην καρδιαγγειακή ασφάλεια, η μονοθεραπεία με dapagliflozin σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ αντίθετα βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει το σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση.<sup>57</sup> Η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης dapagliflozin στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων πρόκειται να αποσαφηνιστεί με την ολοκλήρωση μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01730534). Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση ενός DPP-4 αναστολέα δεν φαίνεται να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο,<sup>58</sup> ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ενδέχεται να είναι αυξημένος.<sup>59</sup> Όσον αφορά στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση της dapagliflozin δεν συστήνεται σε αυτούς τους ασθενείς,<sup>54,55</sup> ενώ η χορήγηση ενός DPP-4 αναστολέα μπορεί να γίνει και σε αυτούς τους ασθενείς με προσαρμογή της δόσολογίας (εκτός από τη λιναγλιπτίνη η οποία μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης).<sup>60</sup> Τέλος, σε μια ευρωπαϊκή χώρα, η χορήγηση dapagliflozin σε συνδυασμό με μετφορμίνη φαίνεται να έχει αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας σε σχέση με άλλες επιλογές, όπως οι DPP-4 αναστολείς.<sup>61</sup>

## 8. Συμπεράσματα

Η dapagliflozin, ένας εκλεκτικός SGLT2 αναστολέας, φαίνεται να είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του ΣΔ2, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ωστόσο, εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χρειάζεται προσεκτική επιλογή και συστηματική παρακολούθηση των ασθενών που θα λάβουν τη συγκεκριμένη θεραπεία.

## Βιβλιογραφία

- Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012, 5:135–148
- Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose co-transporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metab* 2013, 17:588–593
- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2015, 38(Suppl):41–48
- Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013, 8:e76713
- Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y et al. Progression to insulin therapy among type 2 diabetes patients treated with sitagliptin or sulfonylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015 May 11 (Epub ahead of print)
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007, 298:1189–1195
- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007, 370:1129–1136
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009, 180:32–39
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 298:194–206
- Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M et al. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled Type 2 diabetic subjects on oral therapy: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013, 36:168–173
- Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose co-transporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol* 2011, 300:14–21
- Sabino-Silva R, Mori RC, David-Silva A et al. The Na<sup>(+)</sup>/glucose co-transporters: from genes to therapy. *Braz J Med Biol Res* 2010, 43:1019–1026
- Chen J, Williams S, Ho S et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther* 2010, 1:57–92

14. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007, 261:32–43
15. Wright EM. Renal Na(+)-glucose co-transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001, 280:F10–18
16. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS et al. Enhanced expressions of sodium-glucose co-transporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009, 83:27–30
17. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:133–141
18. Santer R, Kinner M, Lassen CL et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2873–2882
19. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005, 54:3427–3434
20. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005, 21:31–38
21. Najafian M, Jahromi MZ, Nowrooznejhad MJ et al. Phloridzin reduces blood glucose levels and improves lipids metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep* 2012, 39: 5299–5306
22. Petersen C. *Analyse des Phlorizins*. Annales Academie Science Francaise, 1835
23. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010, 9:551–559
24. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose co-transporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 320:323–330
25. Dobbins RL, O'Connor-Semmes R, Kapur A et al. Remogliflozin etabonate, a selective inhibitor of the sodium-dependent transporter 2 reduces serum glucose in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:15–22
26. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:520–526
27. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:770–773
28. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:513–519
29. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:650–657
30. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. 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, 33:2217–2224
31. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375:2223–2233
32. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:1020–1031
33. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus glipezide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011, 34:2015–2022
34. Strojek K, Yoon KH, Hruba V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:928–938
35. Wilding JP, Norwood P, T'Joel C et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009, 32:1656–1662
36. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012, 156:405–415
37. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012, 66:446–456
38. Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid* 2012, 7:21–28
39. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012, 72:2289–2312
40. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013, 11:43
41. Carlson GF, Tou CK, Parikh S et al. Evaluation of the effect of dapagliflozin on cardiac repolarization: a thorough QT/QTc study. *Diabetes Ther* 2011, 2:123–132
42. Zhang L, Feng Y, List J et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010, 12: 510–516
43. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res* 2012, 9:117–123
44. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 2013, 125:181–189
45. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 2011, 33:1798–1808
46. European Medicines Agency. *Summary of opinion: Forxiga*. May 30, 2012
47. Kasichayanula S, Chang M, Liu X et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 2012, 29:163–177
48. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:47–54

49. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available in: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm446845.htm>
50. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013, 27:479–484
51. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013, 27:473–478
52. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011, 10:645–646
53. Food and Drug Administration. FDA briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets 5 mg and 10 mg sponsor: Bristol-Myers Squibb, May 30, 2012
54. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca. Prescribing FORXIGA®. Dosage and administration. 2013 (FORXIGA®. Summary of product characteristics)
55. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca. Dapagliflozin (Summary of product characteristics), 2013 Summary of product characteristics
56. Goring S, Hawkins N, Wygant G et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16:433–442
57. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW et al. *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 (Epub ahead of print)
58. Kim SC, Glynn RJ, Liu J et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. *Acta Diabetol* 2014, 51:1015–1023
59. Kannan S, Pantalone KM, Matsuda S et al. The risk of overall mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes on dual drug therapy including metformin: A large database study from Cleveland *Clinic J Diabetes* 2015 (Epub ahead of print)
60. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab Vasc Dis Res* 2014, 11:306–323
61. Abad Paniagua EJ, Casado Escribano P, Fernández Rodríguez JM et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin compared to DPP4 inhibitors and other oral antidiabetic drugs in the treatment of type-2 diabetes mellitus in Spain. *Aten Primaria* 2014 (Epub ahead of print)

Ημερομηνία Υποβολής 18/05/2015  
Ημερομηνία Αποδοχής 30/05/2015