

Οι συνεργιστικές επιδράσεις της θεραπείας συνδυασμού πιογλιταζόνης και SGLT-2 αναστολέων στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Δ. Στοϊμένης¹
Σ. Θεοφανίδου²

Αγαπητέ Διευθυντή Σύνταξης,

Στις συστάσεις του 2018 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Διαβήτη (EASD) και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) *εξετάζεται* η προσεκτική συνδυαστική θεραπεία της πιογλιταζόνης και των SGLT-2 αναστολέων (SGLT-2i) ως προσθήκης στη μετφορμίνη επί Αθηροσκληρωτικής Καρδιαγγειακής Νόσου (ASCVD), καθώς και όπου η αποφυγή της υπογλυκαιμίας καθίσταται το πρωταρχικό μέλημα σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), υπό την προϋπόθεση της απουσίας εγκατεστημένης καρδιακής ανεπάρκειας και προχωρημένης νεφρικής ανεπάρκειας¹. Προηγουμένως, οι Defronzo et al. υπερτόνισαν τις συνεργιστικές δράσεις του συνδυασμού αυτού, που είτε πολλαπλασιάζει τα οφέλη, είτε αλληλο-εξουδετερώνει ή περιορίζει τις παρενέργειες, αλλά και, ενδεχομένως, ενισχύει άλλες μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις².

Στα αθροιστικά οφέλη, οι μελέτες EMPA-REG PIO για την προσθήκη της εμπαγλιφοζίνης σε πιογλιταζόνη, αλλά και οι μελέτες της καναγλιφοζίνης και νταπαγλιφοζίνης κατέδειξαν ότι η προσθήκη SGLT-2i στην πιογλιταζόνη προσφέρει βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση, χωρίς υπογλυκαιμίες, με μείωση των οιδημάτων και ελαχιστοποίηση της πρόσληψης βάρους που προκαλεί η πιογλιταζόνη³. Επιπλέον, τα οφέλη της πιογλιταζόνης στην ASCVD, στη Μη αλκοολική Λιπώδη Νόσο του ήπατος (NAFLD) και στη Μη αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH) ενισχύονται έτι περαιτέρω από τις δράσεις των SGLT-2i³.

Ωστόσο, προκύπτουν ερωτηματικά για τις επιβεβαιωμένες ή πιθανολογούμενες μακροχρόνιες παρενέργειες της πιογλιταζόνης. Η πρώτη ανησυχία αφορά στην πιθανή ενίσχυση της επιβεβαιωμένης αρνητικής επίδρασης της πιογλιταζόνης στην οστεοπόρωση, καθώς μελέτες της καναγλιφοζίνης κυρίως, αλλά και της νταπαγλιφοζίνης, έδειξαν να σχετίζονται με αύξηση κινδύνου καταγμάτων⁴. Περίσκεψη, εξάλλου, προκαλεί και η πιθανότητα αύξησης της επίπτωσης καρκίνου ουροδόχου κύστης. Μολονότι οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) και μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν συσχέτιση της πιογλιταζόνης με την αύξηση συχνότητας νέας καρκι-

¹ Παθολογικό Ιατρείο,
Θεσσαλονίκη

² Β' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Αθηνών
Γ. Γεννηματάς

νογένεσης ουροδόχου κύστης, οι μελέτες παρατήρησης των Tuccori et al.⁵ και των Lewis et al.⁶ συντηρούν τις ιατρικές ανησυχίες για την πιογλιταζόνη. Αντιστοίχως, σε ανάλυση των δεδομένων από RCTs φάσης 2β και 3 της νταπαγλιφοζίνης παρατηρήθηκε ανισορροπία συμβάντων καρκινογένεσης ουροδόχου κύστης σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφοζίνη (10 περιπτώσεις σε 6.045 ασθενείς) σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1 περίπτωση σε 3.512 ασθενείς), χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική⁷. Βεβαίως, υπογραμμίζεται ότι ο ΣΔτ2 σχετίζεται καθεαυτού με αυξημένη επίπτωση καρκίνου ουροδόχου κύστης, ιδιαίτερα επί ιστορικού καπνισματος⁸, συνεπώς είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί εάν η νεοπλασία οφείλεται στα φάρμακα, στη νόσο του ΣΔτ2 ή σε ασάθητους παράγοντες.

Εν κατακλείδι, ο συνδυασμός πιογλιταζόνης/SGLT-2i παρουσιάζει βέλτιστα οφέλη στη γλυκαιμική ρύθμιση με πλειότερες θετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και στο ήπαρ. Εντούτοις, εκτός από τους γνωστούς περιορισμούς της καρδιακής και νεφρικής ανεπάρκειας, προσοχής χρήζουν δυο επιπλέον υποκατηγορίες ασθενών με ΣΔτ2. Αφενός οι άνδρες καπνιστές λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης, και αφετέρου οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία λόγω αύξησης κινδύνου οστεοπόρωσης και καταγμάτων. Στους ασθενείς αυτούς, κρίνουμε δέον να αποφεύγεται η συνδυαστική θεραπεία πιογλιταζόνης/SGLT-2i, τουλάχιστον έως ότου διεξαχθούν μακράς διάρκειας RCTs που θα τεκμηριώνουν την ουδετερότητα του συνδυασμού στις προαναφερθείσες «σκληρές» εκβάσεις ασφαλείας.

Λέξεις-κλειδιά:

Πιογλιταζόνη
SGLT-2 αναστολείς
Συnergιστικές δράσεις
Συνδυαστική θεραπεία
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Letter to the Editor

Stoimenis D, Theofanidou S. Synergistic interactions of combination therapy with pioglitazone and SGLT-2 inhibitors in Diabetes Mellitus type 2. *Helvetic Diabetol Chron* 2018; 4: 257-258.

Βιβλιογραφία

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
2. DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, Clarke G, Ryder RE, Abdul-Ghani M. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 454-62.
3. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 2018; 41: 1543-56.
4. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.
5. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; 352: i1541.
6. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265-77.
7. Lin HW, Tseng CH. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 719578.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306: 737-45.

Key-words:

Pioglitazone
SGLT-2 inhibitors
Synergistic interactions
Combination therapy
Diabetes Mellitus type 2