

Desať rokov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu gliflozínmi

Ten years of treatment of type 2 diabetes mellitus by gliflozins

Peter Galajda, Matej Samoš, Tomáš Bolek, Simona Horná, Marián Mokáč

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.** | peter.galajda@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 28. 3. 2023

Prijaté po recenzii 18. 4. 2023

Abstrakt

Inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), resp. gliflozíny, sú modernou skupinou antidiabetických liekov, ktoré sa 10 rokov používajú v liečbu diabetes mellitus 2. typu. Okrem dobrej glykemickej kontroly, nízkeho rizika hypoglykémie a poklesu telesnej hmotnosti vykazujú signifikantný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Nežiaducimi vedľajšími účinkami liečby sú zvýšené riziko infekcie močových ciest, najmä vaginálne kandidózy u žien, euglykemická ketoacidóza a deplécia objemu spojená s hypotenziou, ktoré sa považujú za skupinový účinok gliflozínov. Podľa medzinárodných štandardov gliflozíny môžu byť indikované ako lieky prvej voľby v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Kľúčové slová: deplécia objemu s hypotenziou – diabetes mellitus 2. typu – euglykemická ketoacidóza – gliflozíny – infekcie močových ciest – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) – kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit – nežiaduce účinky – vaginálne kandidózy

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a modern class of diabetic medications which are used ten years in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Apart from good glycemic control, low risk of hypoglycemia and weight loss, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular and nephroprotective benefit in patients with type 2 diabetes mellitus. Adverse side effects include increased risk of urinary infections, mainly vaginal candidosis euglycemic ketoacidosis, volume depletion with hypotension, which are considered to be a class effect of gliflozins. According to international standards gliflozins can be indicated such drugs of first choice in the treatment of type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk.

Key Words: adverse effect – cardiovascular and nephroprotective benefit – euglycemic ketoacidosis – gliflozins – sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors- type 2 diabetes mellitus – urinary infections – vaginal candidosis – volume depletion with hypotension

Úvod

Liečba inhibítormi sodíko-glukózového transportéra (SGLT2i), resp. gliflozínmi patrí k najväčším príjemným prevapeniam v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Pred 10 rokmi sa začali postupne dostávať na náš trh. V r. 2013 bol registrovaný kanagliflozín a v r. 2014 bol uvedený dapagliflozín, po pôvodnej registrácii v r. 2012 a doplnení bezpečnostného profilu, a nakoniec empagliflozín. Pred uvedením tejto skupiny liekov do klinickej praxe sa od nich očakával iba určitý prídavný efekt na zníženie glykémie v kombinovanej liečbe chorých s DM2T.

Novým mechanizmom účinku doplnovali dovtedy používané antidiabetiká. Pokles glykémie sa v tomto prípade dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Množstvo glukózy vylúčené obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu závisí od koncentrácie glukózy v krvi a glomerulovej filtrácie. U pacientov s DM2T s hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje vyššie množstvo glukózy, pričom inhibícia SGLT2 u diabetikov s hyperglykémiou vedie k rozsiahlemu vylučovaniu glukózy do moču [1].

Z hľadiska posúdenia antidiabetík gliflozíny spĺňali dve základné vlastnosti ideálneho antidiabetika: nízke riziko hypoglykémie a pokles telesnej hmotnosti v súvislosti s liečbou. Mechanizmus účinku gliflozínov nie je závislý od funkcie B-buniek a účinku inzulínu, a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie. Metaanalýza prvých klinických štúdií potvrdila, že liečba všetkými SGLT2i (dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín) sa spája nízkym rizikom hypoglykémie porovnateľným s metformínom a inhibítormi dipeptidylpeptidázy 4 (DDP4i) a nižším rizikom v porovnaní s preparátmi sulfonylurey [2].

Priaznivým účinkom liečby gliflozínmi je pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej deprivácie pri stratách glukózy močom. Liečba sa však zároveň spája aj s priaznivou redistribúciou tukového tkaniva s redukciami abdominálneho viscerálneho a hepatálneho tuku. Experimentálne podávanie SGLT2i zvyšuje množstvo hnedého tuku, ako aj hnednutie bieleho tukového tkaniva s následným vzostupom termogenézy a výdaja energie, čo tiež vedie k poklesu telesnej hmotnosti. Gliflozíny prispievajú k priaznivej protizápalovej remodelácii tukového tkaniva, kde zvyšujú množstvo protizápalových M2-makrofágov a redukujú množstvo zápalových M1-makrofágov a Th1-lymfocytov, čím znižujú lokálnu a systémovú subklinickú zápalovú reakciu a zlepšujú inzulínovú senzitivitu [3–5].

Po príchode gliflozínov na náš trh boli indikované ako lieky 3. línie do kombinovanej liečby pacientov s DM2T, ale vyžadované štúdie na potvrdenie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti priniesli neočakávané priaznivé výsledky. Dôkazy KV-benefitu a neskôr aj nefroprotektivity posunuli gliflozíny na úroveň ideálnej voľby do včasnej kombinácie s metformínom a s dôrazom odporúčanej a preferovanej liečby u pacientov s DM2T so srdcovým zlyhávaním, už prítomným KV-ochorením (KVO), resp. s rizikom rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým KV-rizikom, alebo chronickou obličkovou chorobou [6]. Napokon ich relevantné medzinárodné štandardy spolu s agonistami receptorov pre glukagón podobný peptid (GLP1-RA) v r. 2022 zaradili do skupiny liekov 1. voľby u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom [7]. Tak sa z gliflozínov, od ktorých sa v dobe uvádzania do klinickej praxe až tak veľa neočakávalo, stala v súčasnosti perspektívna skupina antidiabetík v liečbe pacientov s DM2T.

Prvý neočakávaný benefit – kardioprotektívita

Už prvé štúdie v rámci klinického skúšania potvrdili priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré KV-rizikové faktory. Okrem poklesu hyperglykémie a redukcii telesnej hmotnosti sa liečba gliflozínmi spája s poklesom tlaku krvi bez vzostupu frekvencie srdca, poklesom hladiny triacylglycerolov a vzostupom HDL-cholesterolu, ako aj poklesom hladiny kyseliny močovej, a potvrdil sa aj pokles tuhosti ciev. Úplne neočakávané však boli výsledky vyžadovaných klinických štúdií na potvrdenie KV-bezpečnosti, ktoré priniesli dôkazy o viacerých KV-benefitoch zásadného významu.

Neočakávané priaznivé KV-benefit liečby gliflozínmi priniesli ako prvé výsledky prelomovej štúdie **EMPA-REG OUTCOME** (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom liečených empagliflozínom. V rámci preexistujúceho KVO mali plne vyťaženu liečbu rizikových KV-faktorov, pričom až 95 % užívalo antihypertenzívnu, 77 % hypolipidemickú a 83 % antitrombotickú liečbu. Napriek tomu sa v prípade empagliflozínu dokázal priaznivý vplyv na ďalšiu 14 % redukcii incidencie primárneho kompozitného cieľa, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní s placebom. Z jednotlivých sledovaných cieľov sa na tom podieľala redukciami KV-mortality o 38 %. Zároveň došlo k redukcii celkovej mortality o 32 %. Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby, a podľa sekundárnej analýzy výsledkov najviac súvisel s významnou redukciami potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 %. Išlo tak o prvý dôkaz, že antidiabetický liek priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie [8].

Ďalší dôkaz KV-benefitu priniesla štúdia **CANVAS** (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) s kanagliflozínom, ktorá na rozdiel od štúdie EMPA-REG OUTCOME zahŕňala aj väčšiu skupinu diabetikov s nižším KV-rizikom. Kým pri liečbe empagliflozínom bolo vysokorizikových pacientov takmer 100 %, pri liečbe kanagliflozínom ich bolo 66 %. Čiže štúdia CANVAS zahŕňala aj väčšiu skupinu chorých s nižším KV-rizikom, ktorí mali a priori o 32 % nižšie KV-riziko. Ale aj v tejto štúdií sa potvrdilo, že liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom viedla k 14 % redukcii incidencie primárneho kompozitného cieľa (KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody), pričom pri jednotlivých komponentoch bol štatisticky nevýznamný trend k ich poklesu, vrátane incidencie cievnnych mozgových príhod, KV- a celkovej mortality. Avšak podobne ako v prípade empagliflozínu došlo k významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % [9].

Nasledujúca štúdia **DECLARE TIMI-58** s dapagliflozínom, ktorá zahŕňala iba 40 % pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, síce v celej skupine nepotvrdila štatisticky významný pokles primárneho kompozitného cieľa, ale KV-benefit bol pozorovaný v podskupine diabetikov s vysokým KV-rizikom. Tak ako v predchádzajúcich štúdiách sa liečba dapagliflozínom spájala s významnou redukciami hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 27 % [10].

Z týchto randomizovaných klinických štúdií vyplynul neočakávaný záver o rýchlo nastupujúcom kardioprotektívnom účinku gliflozínov, ktorý sa prejavil u pacientov s DM2T v prvom rade v redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie ako ich hlavný KV-benefit. Tento priaznivý účinok gliflozínov na srdcové zlyhávanie u diabetikov s rôznym stupňom KV-rizika sa potvrdil aj vo viacerých štúdiách z reálnej klinickej praxe, ako boli CVD REAL [11], OBSERVE-4D [12] a EMPRISE [13]. To viedlo nielen k preferovanejšiemu postaveniu gliflozínov v algoritmoch liečby DM2T, ale vyvolalo aj záujem kardiológov o mož-

nosť liečby nediabetických pacientov so srdcovým zlyhávaním. Ich benefit v zmysle redukcie primárneho kompozitu, t. j. KV-mortality a hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie potvrdili nedávno ukončené štúdie u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou ($EF \leq 40\%$) s empagliflozínom (**EMPEROR-Reduced**) [14] a dapagliflozínom (**DAPA-HF**) [15], ako aj u pacientov so zachovanou EF s empagliflozínom (**EMPEROR-Preserved**) [16] a dapagliflozínom (**DELIVER**) [17].

Druhý neočakávaný benefit – nefroprotektívnosť

Ďalším prekvapivým benefitom liečby gliflozínmi bol dôkaz ich nefroprotektívneho účinku, pretože spočiatku boli skôr obavy z ich možného nepriaznivého vplyvu na obličky dôsledkom navodenia osmotickej diurézy a volumdeplecie. Prvé sledovania skutočne zaznamenávali iniciálny pokles efektívnej glomerulovej filtrácie (eGFR) pri zahájení liečby niektorými gliflozínmi a v roku 2016 Americká lieková agentúra (FDA) dokonca vydala varovanie ohľadom zvýšeného rizika akútneho poškodenia obličiek (AKI – Acute Kidney Injury) pri liečbe dapagliflozínom alebo kanagliflozínom, väčšinou vo forme prechodného zhoršenia funkcie obličiek, hlavne u starších pacientov v kombinácii s diuretikami. Išlo prevažne o mierne zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o 10–11 %, urey približne o 12 % a zníženie eGFR o 3,6–5,2 % v závislosti od dávky a s reverzibilným efektom po vysadení liečby. FDA odporúčala vyšetrenie obličkových funkcií pred zahájením liečby gliflozínmi a ich pravidelné monitorovanie [18].

Preto sa začal analyzovať vplyv liečby gliflozínmi na obličkové funkcie v štúdiách zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti, kde sa sekundárne sledoval ich vplyv na spomalenie progresie diabetickej obličkovej choroby v zmysle redukcie kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín > 30 mg/mmol, zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek – ESRD, resp. mortalita dôsledkom ESRD). Tu sa však začala ukazovať nová skutočnosť, že po iniciálnom poklese eGFR dochádza naopak k významnému protektívnemu vplyvu liečby na progresiu poklesu funkcie obličiek. Takýto cieľ redukcie obličkového kompozitu sa dosiahol pri všetkých sledovaných SGLT2i, a to v prípade empagliflozínu (štúdia EMPA-REG OUTCOME) o 44 % [8], kanagliflozínu (štúdia CANVAS) o 40 % [9] a dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58) o 24 % [10]. Priaznivý vplyv liečby gliflozínmi sa potvrdil aj pri jednotlivých sledovaných renálnych komponentoch, u všetkých gliflozínov sa potvrdila redukcia rozvoja makroalbuminúrie, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu, oddialenie začiatku potreby dialýzy alebo transplantácie a úmrtia pre renálnu príčinu [8–10].

Keďže do týchto štúdií boli zaradení pacienti s relatívne nízkym renálnym rizikom a išlo o sekundárne analýzy, iniciovali sa nové štúdie, ktoré u pacientov s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby sledovali vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazo-

vatele. Primárny renálny kompozit zahŕňal zdvojnásobenie hladiny kreatinínu, resp. pokles eGFR o viac ako 50 %, progresiu do terminálneho štádia chronickej choroby obličiek (hemodialýza, transplantácia) a úmrtia z renálnych, alebo KV-príčin.

Ako prvé boli zverejnené výsledky prelomovej štúdie **CREDESCENCE** (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b liečených kanagliflozínom. Výsledky štúdie potvrdili, že liečba kanagliflozínom sa spája s 30 % redukciami primárneho renálneho kompozitu, pričom z jednotlivých sledovaných parametrov došlo k redukcii zdvojnásobenia hladiny kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do terminálneho štádia ochorenia o 32 % a zníženia rizika úmrtia z renálnych príčin o 32 %. Tento priaznivý účinok kanagliflozínu na primárny kompozit bol prítomný v každej skupine, vrátane pacientov s rozdielnymi hodnotami eGFR, albuminúrie alebo bazálneho glykovaného HbA_{1c} a anamnézou KVO. Zároveň sa u týchto pacientov potvrdil KV-benefit liečby kanagliflozínom s redukciami rizika KV-smrti, nefatálneho infarktu myokardu, alebo náhlej cievnovej mozgovej príhody o 20 % a zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 39 % [19,20].

Priaznivý nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi u pacientov s chronickou obličkovou chorobou bol v roku 2020 potvrdený aj v ďalšej štúdií **DAPA-CKD** (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) s dapagliflozínom, do ktorej boli zaradení aj pacienti bez DM2T. Liečba dapagliflozínom sa v porovnaní s placebom spájala s redukciami primárneho renálneho kompozitu o 39 %, definovaného poklesu eGFR o 47 %, rozvoja terminálneho štádia zlyhania obličiek o 36 %, ako aj KV-mortality o 19 % a celkovej mortality o 31 %. Tieto výsledky boli porovnateľné u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou a nediabetických pacientov s inými chronickými ochoreniami obličiek [21].

Nakoniec bol predpoklad o nefroprotektívnom benefite celej skupiny gliflozínov potvrdený v štúdií **EMPA-KIDNEY** s empagliflozínom, do ktorej boli zaradení aj pacienti bez DM2T. Liečba empagliflozínom sa v porovnaní s placebom spájala s redukciami primárneho kompozitu, zahŕňajúceho progresiu obličkového ochorenia a KV-úmrtia o 28 %, a to konzistentne v oboch skupinách s aj bez DM2T. Podobne ako pri dapagliflozíne sa najlepší renoprotektívny benefit u nediabetických dosiahol pri IgA nefropatii [22].

Bezpečnostný profil liečby gliflozínmi

Liečba gliflozínmi je dobre tolerovaná a spája sa aj s nízkym výskytom nežiaducich účinkov, z ktorých sa za skupinový účinok považujú vulvovaginitída a mykotické infekcie genitálu u žien, euglykemická ketoacidóza, depécia objemu spojená s hypotenziou a vzácne sa vyskytujúca nekrotizujúca fasciitída perinea.

Vulvovaginitída, balanitída a mykotické infekcie genitálu

Glykosúria sa síce u dekompenzovaných diabetikov spája so zvýšeným rizikom močových infekcií, ale pôvodná obava zo zvýšeného výskytu urogenitálnych infekcií pri liečbe gliflozínmi sa neukázala až takým klinickým problémom, ako sa pôvodne predpokladalo. Výskyt infekcií urogenitálneho traktu, hlavne vulvovaginálnej kandidózy u žien, bol mierne zvýšený vo väčšine štúdií so všetkými dostupnými gliflozínmi. Rekurentné infekcia sa viac vyskytovali u žien s genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. U mužov boli hlásené prípady balanitída alebo balanopostitída, ktoré sa vyskytli najmä u neobrezaných pacientov. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná so sklonom k spontánnej remisii, bez rekurencií. Pacienti dobre odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu topickými antimykotikami a iba zriedkavo (u menej ako 1 % liečených) sa musela liečba gliflozínmi ukončiť [6,23–25].

Deplécia volumu a hypotenzia

Reakcie súvisiace s depléciou objemu, vrátane dehydratácie, hypovolémie, posturálneho vertiga alebo ortostatickej hypotenzie boli hlásené u malého počtu pacientov užívajúcich gliflozín s častejším výskytom pri vyššej dávke a v prvých 3 mesiacoch liečby. Ich vyššia incidencia sa pozorovala hlavne u chorých s vekom nad 75 rokov užívajúcich diuretiká a antihypertenzíva so sklonom k hypotenzii. Pri liečbe gliflozínmi sa dôsledkom osmotickej diurézy zvyšuje objem moču až do 400 ml/deň s následnou miernou hemokoncentráciou, čo by mohlo robiť problémy pacientom s diabetickou autonómnou neuropatiou so sklonom k hypotenzii. Preto sa odporúča opatrnosť pri liečbe gliflozínmi u pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkom. Liečba sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľučkové diuretiká, alebo s depléciou objemu, napr. kvôli akútnemu ochoreniu, vrátane gastrointestinálneho systému, kedy sa môže zväziť dočasné prerušenie liečby do úpravy stavu [23–25].

Euglykemická diabetická ketoacidóza

V máji 2015 FDA vydala varovanie o relatívne vzácnom výskyte euglykemickéj diabetickej ketoacidózy (euDKA) pri užívaní gliflozínov [26]. Následné štúdie ukázali, že výskyt euDKA súvisí najmä s nesprávnou (off-label) indikáciou gliflozínov pacientom s diagnostikovaným alebo ešte nerozpoznaným diabetes mellitus 1. typu (DM1T), latentným autoimunitným diabetom dospelých (typ LADA), alebo diabetom pri chronickej pankreatitíde. V prípade užívania gliflozínov pri DM1T môže ísť o nedostatočnú inzulínovú liečbu, pretože od inzulínu nezávislá glykosúria spojená s poklesom glykémie a dosiahnutím euglykémie môže viesť k zníženiu dávky podávaného inzulínu, a tým k inzulínopénii s následným maskovaním rozvoja ketoacidózy. V prípade DM2T je výskyt euDKA veľmi nízky, a to najmä u chorých s dlhotrvajúcim ochorením s výraznou insuficienciou B-buniek. Vyvolávajúcimi rizikovými faktormi euDKA môže byť, tak ako v prí-

pade diabetickej ketoacidózy, interkurentné ochorenie, respiračné infekcie, chirurgický zákrok, zvýšený príjem alkoholu, nízky kalorický príjem a znížený príjem tekutín, V prípade, že diabetik liečený gliflozínmi má nauzeu a vracia, resp. sa rozvíja Kussmaulovo dýchanie, treba ihneď vyšetriť ketolátky preferenčne v krvi na dôkaz ketoacidózy. V prípade potvrdenia euDKA treba vysadiť liečbu gliflozínmi a zahájiť liečbu štandardným spôsobom, vrátane podávania inzulínu. Obnovenie liečby gliflozínmi u pacientov s anamnézou euDKA sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor. Prevenciou vzniku euDKA je dodržiavanie správnej indikácie liečby. Pred začatím liečby sa majú zväziť rizikové faktory, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze. Liečba sa má prerušiť pred väčším chirurgickým zákrokom alebo počas závažného akútneho ochorenia [27,28].

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

V auguste 2018 FDA vydala varovanie ohľadom veľmi vzácného výskytu nekrotizujúcej fasciitída perinea (Fournierovej gangrény) v súvislosti s liečbou gliflozínmi. Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu nekrotizujúcu fasciitídu a gangrénu vonkajších genitálií, perinea a perianálnej oblasti, vyvolanú zmiešanou aeróbne–anaeróbnou bakteriálnou flórou. Medzi rizikové faktory vzniku Fournierovej gangrény patrí aj diabetes mellitus. Zvyčajne jej prechádza infekcia v anorektálnej oblasti alebo perineálny absces. Vyskytuje sa takmer výhradne u mužov, ale v súvislosti s gliflozínmi boli hlásené aj prípady s väčším zastúpením žien. Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich silnú bolesť, zvýšenú citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu treba liečbu gliflozínmi prerušiť a má sa urýchlene začať urgentná antibiotická a chirurgická liečba [23–25,29].

Distálne amputácie dolných končatín

V júni 2016 FDA vydala varovanie ohľadom zvýšeného rizika amputácie končatín, najmä prsta na nohe, pri užívaní kanagliflozínu [30]. Íšlo o predbežné výsledky v rámci interim analýzy štúdie CANVAS, v ktorej sa potvrdilo relatívne zvýšené riziko amputácií (0,7 % pri kanagliflozíne 100 mg, 0,5 % pri kanagliflozíne 300 mg vs 0,3 % pri placebe). Riziko amputácií bolo nezávislé od predispozičných faktorov, hoci ich vyšší výskyt bol zaznamenaný u pacientov s predchádzajúcou amputáciou, existujúcim periférnym cievnym postihnutím dolných končatín a diabetickou neuropatiou. Toto 1,97-násobne zvýšené riziko, týkajúce sa najmä malých amputácií na úrovni palcov a metatarzálnych kostí, potvrdili aj definitívne združené výsledky štúdií CANVAS a CANVAS-R [9].

Na základe výsledkov štúdie CANVAS a CANVAS-R Európska medicínska agentúra (EMA) vydala vo februári 2017 varovanie o riziku amputácie pre všetky dostupné gli-

flozíny, pre dovtedy neanalyzované dáta s empagliflozínom a chýbajúce dáta s dapagliflozínom [31]. Následne boli publikované dodatočné analýzy hlásených nežiaducich účinkov liečby štúdie EMPAREG-OUTCOME, ktoré nepotvrdili zvýšené riziko distálnych amputácií pri liečbe empagliflozínom v porovnaní s placebom, a to ani v podskupine diabetikov s už prítomným periférnym artériovým ochorením dolných končatín. Na základe porovnania v výsledkov EMPAREG-OUTCOME, vrátane dodatočných analýz dát, a štúdie CANVAS sa uvažovalo, že jedným z vysvetlení vyššieho rizika amputácií dolných končatín pri liečbe kanagliflozínom je signifikantne významnejšia deplécia objemu v porovnaní s placebom, ktorá v prípade empagliflozínu v štúdi EMPAREG-OUTCOME nebola pozorovaná. Ďalej sa uvažovalo o vzťahu k zvýšenému riziku fraktúr kostí nohy, reflektujúcim riziko diabetickej autonómnej a periférnej neuropatie dôsledkom zhoršenej reológie vasa nervorum, resp. vplyvu na metabolizmus vápnika. Zvýšené riziko fraktúr sa zaznamenalo v štúdi CANVAS počas prvých 26 týždňov liečby s incidenciou 1,6 pri liečbe kanagliflozínom 100 mg, 1,8 pri kanagliflozíne 300 mg v porovnaní s 1,1 na 100 paciento-rokov pri placebe. V štúdi CANVAS-R však nebolo toto riziko zaznamenané, takisto ani v štúdi EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom [33–35].

Príslušná farmakologická spoločnosť následne upozornila na skutočnosť, že nárast rizika distálnych amputácií dolných končatín sa nepozoroval v žiadnom inom klinickom programe s kanagliflozínom, ani pri analýzach štúdií z reálnej klinickej praxe u pacientov s nízkym KV-rizikom. V 12 ukončených štúdiách klinického skúšania zahŕňajúcich viac ako 8 100 pacientov sa nepozoroval žiadny nárast počtu amputácií pri liečbe kanagliflozínom a ani v databázovej analýze viac ako 300 000 pacientov sa počty amputácií nelíšili v skupinách užívajúcich kanagliflozín a liečených inými antidiabetikami. V štúdi CANVAS bol absolútny nárast počtu amputácií nízky a mohol súvisieť s výraznejšou osmotickou diurézou a depléciou objemu u liečených pacientov. Pri hodnotení týchto výsledkov nezávislou komisiou Independent Data Monitoring Committee (IDMC) sa zbral do úvahy prevládajúci benefit liečby a štúdia nebola predčasne zastavená [36].

Najrelevantnejšie výsledky z klinickej reálnej praxe priniesla štúdia OBSERVE-4D, ktorá sledovala aj riziko amputácie dolných končatín v skupinách pacientov liečených kanagliflozínom, liečených iným gliflozínom (dapagliflozín, empagliflozín) a liečených inými antidiabetikami (DPP4i; GLP1-RA). V tejto analýze sa nepotvrdilo zvýšené riziko amputácií dolných končatín v porovnaní s liečbou inými gliflozínmi, ani v porovnaní s inkretínovou liečbou. Rovnaké výsledky boli dosiahnuté aj v podskupinách, rozdelených podľa KV-rizika. Limitáciou štúdie bol kratší čas sledovania pacientov (60–100 dní) s výskytom 1–5 amputácií na 1 000 paciento-rokov, kým zvýšený výskyt týchto komplikácií v štúdi CANVAS sa zaznamenal v priebehu 6–12 mesiacov liečby [12].

V štúdi CREDENCE, sledujúcej primárne renálne ukazovatele, bol zhodnotený aj výskyt nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa pri liečbe kanagliflozínmi. Na rozdiel od štúdie CANVAS v štúdi CREDENCE sa nepotvrdilo zvýšené riziko distálnych amputácií dolných končatín alebo fraktúr pri liečbe kanagliflozínom 100 mg, pričom liečba kanagliflozínom v rozsahu 104 týždňov neovplyvňuje nepriaznivo mineralitu kostí. V tejto štúdi však išlo z hľadiska vzniku diabetickej nohy o nízkorizikových pacientov, pretože rizikové faktory, ako prítomnosť kožnej ulcerácie, gangrény, osteomyelitídy alebo kritickej ischemie dolnej končatiny počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie, patrili ako preventívne opatrenia medzi exkluzívne kritériá [9].

Z hľadiska rizika amputácií tvoria diabetici heterogénnu skupinu, pričom miera amputácií u diabetikov 2. typu je 10- až 20-násobne zvýšená oproti nediabetikom. Najsilnejšími prediktormi rizika amputácií v programe CANVAS bola predchádzajúca amputácia (HR 20,9), periférne artériové ochorenie dolných končatín (HR 3,1), mužské pohlavie (HR 2,4), neuropatia (HR 2,1), zlá glykemická kontrola s HbA_{1c} nad 8 % (HR 1,9), liečba kanagliflozínom (HR 1,8) a prítomnosť KVO (HR 1,5) [9]. Z klinického hľadiska si treba uvedomiť, že medzi hlavné riziká amputácie dolných končatín pri diabetickej nohe patria ulcerácie s infekciami dolnej končatiny, osteomyelitída, gangréna a predchádzajúce amputácie. V týchto prípadoch treba zvážiť vysadenie liečby kanagliflozínom, resp. túto liečbu nezačínať. V rámci preventívnych opatrení sa má venovať pozornosť starostlivému monitorovaniu pacientov s vyšším rizikom amputácií a pacient má byť edukovaný o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a o udržiavaní adekvátnej hydratácie [24,36].

Onkologická bezpečnosť gliflozínov

V súvislosti s liečbou s gliflozínmi existovalo teoretické riziko karcinómu močového mechúra, pretože glykosúria sa spája so zvýšeným rizikom infekcií močového mechúra ako rizikového faktora aj karcinómov v tejto oblasti. Prvý epidemiologický signál o možnom riziku karcinómov močového mechúra a prsníka pri liečbe dapagliflozínom bol zachytený iba v prvých štúdiách v období klinického skúšania lieku ako malý počet zistených prípadov s incidenciou 0,2 % vs 0 %, a to bez štatistickej významnosti. Navyše u väčšiny zaznamenaných prípadov uvedených karcinómov boli prítomné rizikové faktory ako fajčenie a u časti liečených diagnóza bola potvrdená už v krátkom období po zahájení liečby, a tak nemohla súvisieť s expozíciou liekom. Vyžadované preklinické toxikologické štúdie in vitro a na zvieratách in vivo onkogenicitu dapagliflozínu nepotvrdzovali. Hoci celkový počet karcinómov močového mechúra (0,3 % vs 0,05 %) a prsníka (0,4 % vs 0,1 %) nebol vysoký, prevyšoval ročnú incidenciu. To bol aj dôvod, prečo FDA prvotne schválene dapagliflozínu v roku 2011 zamietla a odporučila vykonanie ďalších klinických štúdií, v ktorých sa však vzťah dapagliflozínu k zvýšenej incidencii zhubných nádorov

nepotvrdil. EMA v roku 2014 zatiaľ neodporúčala podávať dapagliflozín v kombinácii s pioglitazónom s neobjasneným rizikom karcinómu močového mechúra. Následne publikovaná metaanalýza 21 klinických štúdií fázy IIb/III nepotvrdila vzťah medzi liečbou dapagliflozínom a zvýšeným rizikom karcinómu močového mechúra. Ani pri iných gliflozínach sa vzťah liečby k riziku karcinómu močového mechúra nepotvrdil – či už v štúdiu EMPAREG OUTCOME a pool analýze štúdií fázy IIb/III s empagliflozínom, alebo analýzou výsledkov fázy III klinického skúšania s kanagliflozínom. Definitívny záver o onkologickej bezpečnosti dapagliflozínu sa očakával po ukončení multicentrickej štúdie DECLARE-TIMI 58, zahŕňajúcej viac ako 17 000 pacientov z 33 krajín sveta a sledujúcej KV-benefit a výskyt zhubných nádorov pri liečbe dapagliflozínom. Koncom roku 2018 boli prezentované výsledky aj tejto štúdie, v ktorej výskyt karcinómu močového mechúra v skupine pacientov liečených dapagliflozínom (0,3 %) nebol štatisticky významne zvýšený v porovnaní s komparátorom (0,5 %) [8–10,37].

Metaanalýza 27 klinických randomizovaných štúdií trvajúcich aspoň 1 rok hodnotila vplyv liečby rôznymi gliflozínmi (kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín, ertugliflozín, ipragliflozín, tofogliflozín, luseogliflozín) na celkový výskyt nádorov, ako aj na ich jednotlivé typy, vrátane karcinómu močového mechúra u pacientov s DM2T, pričom sa analyzovali výsledky viac ako 27 tisíc pacientov v gliflozínovom ramene a viac ako 20 tisíc v komparátrovej skupine. Aj v tejto metaanalýze sa potvrdilo, že liečba gliflozínmi sa nespája s celkovo zvýšeným rizikom výskytu nádorov, ani so zvýšeným rizikom karcinómov v jednotlivých lokalizáciách (prsník, pľúca, gastrointestinálny trakt, pečeň, pankreas, koža, prostata), vrátane karcinómu močového mechúra. Tieto výsledky sa potvrdili v celej skupine gliflozínov, ako aj pri jednotlivých preparátoch (empagliflozín, kanagliflozín), dokonca v prípade dapagliflozínu sa zaznamenala redukcia výskytu karcinómu močového mechúra [38]. Doterajšie výsledky relevantných štúdií nenasvedčujú, že by sa liečba gliflozínmi spájala so zvýšeným rizikom karcinómu močového mechúra a v roku 2019 aj FDA oficiálne odvolala varovanie ohľadom tohto rizika pri liečbe dapagliflozínom. Podľa analýzy Tajvanského registra Chang Gung Research Database, zahŕňajúcom viac ako 97 tisíc pacientov s DM2T v ázijskej populácii, ani kombinácia gliflozínov s pioglitazónom nezvyšuje riziko karcinómu močového mechúra [39].

Najnovšie sa na základe hlásenia nežiaducich účinkov diskutovalo aj o riziku melanómu a iných kožných karcinómov v súvislosti s liečbou gliflozínmi. Preto bola publikovaná metaanalýza 21 randomizovaných kontrolovaných štúdií, zahŕňajúcich viac ako 20 tisíc pacientov s DM2T. Výsledky nepotvrdili zvýšené riziko melanómu, ani nemelanomových kožných karcinómov v súvislosti s liečbou gliflozínmi. Výsledky boli podobné aj v jednotlivých podskupinách, rozdelených podľa jednotlivých gliflozínov, doby liečby, veku a etnicity [40].

Doterajšie výsledky klinických štúdií s jednotlivými gliflozínmi svedčia o onkologickej bezpečnosti liečby pacientov s DM2T a nemáme dôkaz ani o zvýšenom riziku karcinómu močového mechúra, ani iných nádorov v súvislosti s liečbou.

Záver

Gliflozíny sú modernou skupinou antidiabetických liekov, ktoré okrem dobrej glykemickej kontroly, nízkeho rizika hypoglykémie a poklesu telesnej hmotnosti vykazujú významný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit. Sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom a s dôrazom odporúčanej a preferovanej liečby u pacientov s DM2T so srdcovým zlyhávaním, už prítomným KVO, resp. s rizikom rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým KV-rizikom, alebo chronickou obličkovou chorobou [6]. Relevantné medzinárodné štandardy spolu s GLP1-RA ich v r. 2022 zaradili do skupiny liekov 1. voľby u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom [7].

Kanagliflozín sa používa v liečbe pacientov s DM2T už 10 rokov. Podľa aktuálneho SPC je indikovaný do kombinovanej liečby pacientov s DM2T, alebo ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií. Na základe výsledkov štúdie CREDENCE došlo k rozšíreniu SPC, v ktorom sa uvádza, že na liečbu diabetického ochorenia obličiek ako doplnok k štandardnej starostlivosti (napr. inhibitory ACE, alebo sartany) sa používa dávka 100 mg kanagliflozínu 1-krát denne [24]. Bezpečnostný profil liečby kanagliflozínom je porovnateľný s inými gliflozínmi. Riziko malých amputácií na úrovni palcov a metatarsálnych kostí bol zaznamenaný iba v štúdiách CANVAS a CANVAS-R, ale v ďalších štúdiách, v ktorých boli dodržané preventívne opatrenia, sa ich zvýšený výskyt nepotvrdil. V rámci preventívnych opatrení sa má venovať pozornosť starostlivému monitorovaniu pacientov s vyšším rizikom amputácií a pacient má byť edukovaný o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a o udržiavaní adekvátnej hydratácie [24].

Literatúra

1. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>>.
2. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12244>>.
3. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1801–1808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>>.
4. Xu L, Nagata N, Nagashimada M et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017; 20: 137–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>>.

5. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>>.
6. Martinka E, Mokáč M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2): 4–279.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. [American Diabetes Association]. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S140–S157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc23-S009>>.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozine, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
9. 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(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. [DECLARE-TIMI 58 Investigators]. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
11. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart Failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
12. Ryan P, Buse JB, Schuemie MJ et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11): 2585–2597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13424>>.
13. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
14. Packer M, Anker SD, Butler Jet al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4): 326–336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>>.
15. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. [DAPA-HF Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with heart Failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
16. Packer M, Butler J, Zannad F et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16): 1284–1294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>>.
17. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*; 80(14): 1302–1310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>>.
18. FDA Drug Safety Communication. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [06–14–2016]. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin>>.
19. Perkovic EV, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
20. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019; 140(9): 739–750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>>.
21. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 22–31. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)>.
22. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.
23. Forxiga (dapagliflozín). Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/forxiga-article-20-procedure-annex-i-iii_sk.pdf>.
24. Invokana (kanagliflozín). Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_sk.pdf>.
25. Jardiance (empagliflozín). Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_sk.pdf>.
26. FDA Drug Safety Communication. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>>.
27. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1638–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1380>>.
28. Peters AL, Buschur EO, Buse JB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1687–1693. Dostupné z DOI: <<http://doi/10.2337/dc15-0843>>.
29. FDA Drug Safety Communication. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [8–29–2018]. <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglt2-inhibitors-diabetes>>.
30. FDA Drug Safety Communication [05–16–2017]. Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate. <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-interim-clinical-trial-results-find-increased-risk-leg-and-foot>>.
31. [EMA]. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Dostupné z WWW: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/sglt2-inhibitors-information-potential-risk-toe-amputation-be-included-prescribing-information>>.
32. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1): e4–e5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1551>>.
33. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease. A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137(4): 405–407. <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>>.
34. Tkáč I. Amputácie dolných končatín u pacientov s diabetom a inhibitory SGLT-2. *Interná Med* 2018; 18(2): 61–64.
35. Janssen Research & Development LLC. (Posted 2016). Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Risk of Below-Knee Lower Extremity Amputation: A Retrospective Cohort Study Using a Large

Claims Database in the United States (NCT02857764). Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02857764>>.

36. Lin HW, Tseng CH. A Review on the relationship between SGLT2 Inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 719578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/719578>>.

37. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E et al. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(8): 1871–1877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13745>>.

38. Li YR, Liu CH, Sun WC et al. The Risk of Bladder Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus with Combination Therapy of SGLT-2 Inhibitors and Pioglitazone. *J Pers Med* 2021; 11(9):828. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jpm11090828>>.

39. Tang H, Yang K, Song Y et al. Meta-analysis of the association between sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12): 2919–2924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13474>>.