

## SGLT-2 INIBITORI E AMPUTAZIONI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Lo studio CANVAS aveva evidenziato un aumento del rischio di amputazione agli arti inferiori nei pazienti che utilizzavano canagliflozin, un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2i) vs *placebo*. È apparso pertanto molto importante approfondire tale associazione, per valutare se fosse confermata in altri studi e con altri farmaci appartenenti alla stessa classe.

Recentemente è stato pubblicato un interessante **lavoro retrospettivo**, che ha valutato in pazienti statunitensi l'associazione tra l'inizio di nuova terapia anti-diabetica e la successiva comparsa di patologia arteriosa periferica, ischemia critica, osteomielite o ulcere, amputazione degli arti inferiori.

Sono stati utilizzati i dati del *Truven Health Market Scan Commercial Claims and Encounters* (un *database* contenente dati di pazienti con assicurazione privata). Partendo da oltre 2 milioni di pazienti, nell'analisi ne sono stati inclusi **953.906** (516.046 donne e 437.860 uomini, età media [SD] 51.8 [10.9] anni), confrontando quattro gruppi:

1. pazienti che hanno iniziato terapia con SGLT-2i: n = 39.869 (28.036 con canagliflozin, 8.647 con dapagliflozin e 3.186 con empagliflozin);
2. pazienti che hanno iniziato terapia con inibitori del DPP-4 (DPP-4i): n = 105.023;
3. pazienti che hanno iniziato terapia con analoghi del GLP-1 (GLP-1a): n = 39.120;
4. pazienti in terapia con sulfaniluree (SU), metformina o tiazolidinedioni (TZN): n = 769.894.

**Nei pazienti in terapia con SGLT-2i** sono stati riscontrati:

- rispetto al gruppo 2 (terapia con DPP-4i): minore incidenza di vasculopatia degli arti inferiori (HR 0.88) e ischemia critica (HR 0.76), ma rischio aumentato non significativamente di amputazione (*adjusted* HR 1.50, IC95% 0.85-2.67);
- rispetto al gruppo 3 (terapia con GLP-1a): rischio aumentato non significativamente di amputazione (*adjusted* HR 1.47, IC95% 0.64-3.36);
- **rispetto al gruppo 4 (terapia con SU, metformina, TZN):** maggiore incidenza di ulcere vascolari (HR 1.34), osteomieliti (HR 1.44), vasculopatia arti inferiori (HR 1.11), e **rischio di amputazione raddoppiato e statisticamente significativo** (*adjusted* HR 2.12, IC95% 1.19-3.77).

### Conclusioni

In questo studio l'uso degli SGLT-2i è stato associato a un significativo incremento del rischio di amputazioni agli arti inferiori se paragonato all'uso di metformina, SU e TZN, ma non quando paragonato a DPP-4i o GLP-1a. I **limiti** discussi dagli autori sono il basso numero di amputazioni riscontrate nello studio, il tipo di *database* utilizzato e il limitato *follow-up*.

Sono necessari pertanto altri studi di maggior durata e con maggior numero di pazienti, per chiarire se sussiste veramente un'associazione significativa tra uso di SGLT-2i e aumento del rischio di amputazione agli arti inferiori e per chiarire quale ne sia il meccanismo.

Ovviamente, medici e pazienti devono aver ben chiari i rischi ma anche i benefici correlati a questa terapia, per meglio personalizzare la scelta terapeutica.

### Bibliografia

1. Chang HY, Singh S, Mansour O, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* [2018, 178: 1190-8](#).

