

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2 ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ»

ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΣΗΜΙΝΑ ΜΗΤΡΑΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2 ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ»

ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΣΗΜΙΝΑ ΜΗΤΡΑΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2018

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

- 1. Καθηγήτρια Ασημίνα Μητράκου (Επιβλέπουσα)**
- 2. Αναπληρωτής Καθηγητής Κίμων Σταματελόπουλος**
- 3. Καθηγητής Νικόλαος Τεντολούρης**

Ημερομηνία εξέτασης: 20 Ιουνίου 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς:

Την Καθηγήτρια Ασημίνα Μητράκου, που πέρα από επιβλέπουσα αυτής της εργασίας, υπήρξε και το άτομο που με «μύησε» στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Η καθοδήγηση της στη Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού της Θεραπευτικής Κλινικής, καθώς και η συνεχής και ανιδιοτελής υποστήριξη της, με βοήθησαν στην εξελιγή μου τόσο σε επιστημονικό όσο και προσωπικό επίπεδο,

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κίμωνα Σταματελόπουλο, που από την αρχή της συνεργασίας μας πίστεψε σε εμένα και με συμπεριέλαβε στην ερευνητική ομάδα του Αγγειολογικού Εργαστηρίου της Θεραπευτικής Κλινικής. Εκεί μου δόθηκε η ευκαιρία να συμμετέχω σε ερευνητικά πρωτόκολλα, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες και, υπό την επίβλεψη και την πολύτιμη καθοδήγηση του, να ξεκινήσω την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής με θέμα την υποκλινική αθηρωμάτωση.

Τη Θεραπευτική Κλινική του Γ.Ν.Α Αλεξάνδρα, και ιδιαίτερα τον Καθηγητή Μελέτιο Αθανάσιο Δημόπουλο, που πάντοτε ενθαρρύνει την ενασχόληση των νεότερων ιατρών με την έρευνα.

Τον Καθηγητή Νικόλαο Τεντολούρη, καθώς και όλους τους συντελεστές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία», για την πληρέστερη γνώση και κατανόηση του αντικειμένου που με τόση αφοσίωση θέλησαν να μας μεταλαμπαδεύσουν.

Και τέλος να ευχαριστήσω τους καλούς μου φίλους που είναι πάντα δίπλα μου, τους συναδέλφους μου για την πολύτιμη στήριξη τους, και φυσικά την οικογένεια μου που, αν και μακριά, βρίσκεται πάντα στο πλευρό μου σε όλα μου τα βήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
SUMMARY	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	10
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	10
1.2. Ορισμός – Ταξινόμηση – Διάγνωση	11
1.3. Επιδημιολογία σακχαρώδους διαβήτη	12
1.4. Θεραπεία – ιστορική αναδρομή	13
1.5. Θεραπευτικός αλγόριθμος ΣΔ 2	15
2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2	21
2.1. Μηχανισμός δράσης	21
2.2. Σκευάσματα που κυκλοφορούν στη χώρα μας	23
2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες	24
2.4. Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας	25
2.4.1. Εμπαγλιφλοζίνη – Μελέτη EMPA-REG OUTCOME	26
2.4.2. Καναγλιφλοζίνη – Μελέτη CANVAS	28
2.4.3. Δαπαγλιφλοζίνη – Μελέτη DECLARE-TIMI 58	29
3. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ	30
3.1. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος.....	30
3.2. Λειτουργίες του ενδοθηλίου	31
3.3. Ορισμός της αθηρωμάτωσης – αθηρωματική πλάκα	32
3.4. Μέθοδοι εκτίμησης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης	34
3.4.1. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών	34
3.4.2. Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD)	35
3.4.3. Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) ...	36
3.4.4. Κύματα κεντρικών πιέσεων και δείκτης επαύξησης της αρτηριακής πίεσεως (AI:Augmentation Index)	36
3.4.5. Σφυροβραχιόνιος δείκτης αρτηριακής πίεσης (Ankle – Brachial Index, ABI)	37
3.5. Μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης σε ασθενή με διαβήτη.....	37
4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	40
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	41
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	42
2. ΜΕΘΟΔΟΣ	43

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	44
3.1. Δαπαγλιφλοζίνη.....	44
3.1.1. Shigiyama et al.....	44
3.1.2. Bays et al	46
3.1.3. Solini et al.....	47
3.1.4. Gaspari et al	49
3.2. Καναγλιφλοζίνη	50
3.2.1. Pfeifer et al.....	50
3.2.2. Budoff & Wilding.....	52
3.3. Εμπαγλιφλοζίνη.....	54
3.3.1. Tanaka et al	54
3.3.2. Cherney et al	56
3.3.3. Chilton et al	57
3.3.4. Fuel Hypothesis	58
3.4. Άλλοι αναστολείς SGLT2.....	61
3.4.1. Tanaka et al.....	61
3.4.2. Katakami et al.....	62
3.5. Σύνοψη	63
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	68

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 αποτελεί σημαντικό κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2) έχουν αποδείξει το καρδιαγγειακό τους όφελος, με μηχανισμούς πέρα από τον έλεγχο της γλυκαιμίας. Στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη αντίστοιχα, μείωσαν σημαντικά τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η παρούσα ανασκόπηση ερευνά τη συσχέτιση των αναστολέων SGLT2 με την αθηρωμάτωση, και συγκεκριμένα την επίδραση τους σε δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας, καθώς και τη βιβλιογραφία για τους προτεινόμενους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι αναστολείς SGLT2 προσφέρουν καρδιαγγειακό όφελος. Από τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι αυτή η κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων έχει ευνοϊκή δράση στο ενδοθήλιο του αγγείου. Ωστόσο αναμένονται τα αποτελέσματα από συνεχιζόμενες μελέτες, και ενδεχομένως χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες, προκειμένου να τεκμηριωθεί καλύτερα η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στο αγγείο.

SUMMARY

Diabetes Mellitus is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes is a key part of clinical management. Sodium–glucose co-transporter (SGLT2) inhibitors have proven their cardiovascular benefit via pathways beyond glycaemic control. In the EMPA-REG OUTCOME trial and the CANVAS Program, empagliflozin and canagliflozin respectively, significantly reduced cardiovascular mortality in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus.

The present review studies the effect of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis, specifically in markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness, as well as the current literature regarding the proposed mechanisms for the cardiovascular benefit of SGLT2 inhibitors. Based on the results from the existing studies, it seems that this class of antidiabetic drugs has a favorable effect on vascular endothelium. However, results from ongoing trials are anticipated, and perhaps more trials may be needed, in order to validate this relationship.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1. Ιστορική αναδρομή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση γνωστή από την αρχαιότητα. Πρωτοπεριγράφηκε ως μια «πολυουρική κατάσταση» σε χειρόγραφο της αρχαίας Αιγύπτου, το γνωστό και ως Πάπυρο Ebers, το 1500 π.Χ. περίπου [1]. Ωστόσο το όνομα «Διαβήτης» δόθηκε από τον Έλληνα ιατρό Αρεταίο (120-200 μ.Χ.) στο βιβλίο «Περί αιτιών και σημείων οξέων και χρόνιων παθών». Το όνομα προκύπτει από το ρήμα «διαβαίνω», όπως το άφθονο νερό που πίνει ο πάσχων για να ανακουφίσει το αίσθημα της δίψας, «διαβαίνει» αναλλοίωτο στα ούρα και προκαλεί την πολυουρία [2]. Βραχεία περιγραφή του διαβήτη γίνεται και από το Γαληνό το 2ο μ.Χ. αιώνα: θεωρεί ότι ο διαβήτης είναι νόσος των νεφρών. Ενώ στην Ανατολή, και συγκεκριμένα στις Ινδίες, ο διαβήτης γίνεται γνωστός ως «νόσος με ούρα-μέλι» από τον συγγραφέα Hindu Susruta (6ος αιώνα μ.Χ.). Στην ίδια διαπίστωση καταλήγει αιώνες αργότερα και ο Άγγλος Thomas Willis (1621-1674), ο οποίος προσθέτει στο διαβήτη τον προσδιορισμό «Σακχαρώδης», μετά την ανακάλυψη ότι τα ούρα του διαβητικού έχουν γλυκιά γεύση, σαν να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη [3].

Ακολούθησαν παρατηρήσεις σχετικά με το ρόλο του παγκρέατος, με ιδιαίτερης σημασίας αυτή του νεαρού φοιτητή Paul Langerhans που ανακάλυψε κάποιους «σωρούς κυττάρων» στο πάγκρεας κουνελιού (1869). Είκοσι χρόνια αργότερα οι Minkowski και von Mering προκαλούν σακχαρώδη διαβήτη σε σκύλο «μετά από εκκρίζωση του παγκρέατος» [1]. Αυτή η «υποθετική έκκριση» του παγκρέατος ήταν το κλειδί που οδήγησε τελικά μετά από χρόνια στην ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best. Τον Ιανουάριο του 1922 οι δύο Καναδοί ερευνητές, με την

υποστήριξη του καθηγητή Macleod και τη βοήθεια του βιοχημικού Collip, χορήγησαν για πρώτη φορά το εκχύλισμα τους, την «ινσουλίνη», σε ένα 14χρονο διαβητικό αγόρι. Στους Banting και Macleod απονεμήθηκε το Νόμπελ Ιατρικής το 1923 για την ανακάλυψη της ινσουλίνης [4] και μια νέα εποχή για το σακχαρώδη διαβήτη είχε πλέον ξεκινήσει.

1.2. Ορισμός – Ταξινόμηση – Διάγνωση

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική [5]. Η βασική έκφραση αυτής της διαταραχής είναι η υπεργλυκαιμία – αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Η ταξινόμηση γίνεται σε τέσσερις γενικές κατηγορίες:

- I. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. Λόγω καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδηγεί συνήθως σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης και συνεπώς είναι απαραίτητη η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης.
- II. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Οφείλεται στην προοδευτική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, συνήθως σε συνδυασμό με αντίσταση στην ινσουλίνη – σχετική έλλειψη ινσουλίνης.
- III. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Ο τύπος διαβήτη που εμφανίζεται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης και δεν ήταν «έκδηλος» πριν την κύηση.
- IV. Ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια, π.χ. σύνδρομο μονογονιδιακού διαβήτη (όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο διαβήτης MODY), νόσοι της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση), και ο

διαβήτη που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες (όπως με τη χρήση γλυκοκορτικοειδών, τη θεραπεία HIV/AIDS, ή μετά από μεταμόσχευση) [6].

Η διάγνωση του ΣΔ γίνεται με τα εξής κριτήρια [5]:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 126\text{mg/dl}$
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75g) $\geq 200\text{mg/dl}$
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$ σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση

Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) $\geq 6,5\%$ προτείνεται ως μέθοδος διάγνωσης από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) [6]. Ωστόσο στην Ελλάδα το θέμα αυτό εξακολουθεί να βρίσκεται υπό διερεύνηση, και η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ) δεν περιλαμβάνει προς το παρόν την τιμή της HbA1c στα διαγνωστικά κριτήρια, καθώς η μέτρηση της θα πρέπει να γίνεται με μέθοδο προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια. Επιπλέον, δε θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη, όπως π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, που εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στη χώρα μας [5].

1.3. Επιδημιολογία σακχαρώδους διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αφορά $>90\%$ των ασθενών με διαβήτη και η επίπτωσή του ολοένα και γιγαντώνεται, λαμβάνοντας διαστάσεις «πανδημίας».

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 422 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με σακχαρώδη διαβήτη το 2014, και ο αριθμός αυτός έχει τετραπλασιαστεί σε σχέση με το 1980 [7] WHO. Το 2015 υπολογίστηκε ότι 1 στους 11 ενήλικες έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη και διαφαίνεται ότι η επίπτωση αυτή θα συνεχίσει να αυξάνεται. Η εκτιμώμενη επίπτωση για το 2040 είναι ότι 1 στους 10 ενήλικες θα πάσχει από διαβήτη [8].

Ο διαβήτης ανήκει στην 5η σε σειρά αιτία θανάτου παγκοσμίως (μαζί με 2 ακόμη παθήσεις). Ενδεικτικά 1,6 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από διαβήτη το 2015, ενώ το 2000 ο αριθμός αυτός ήταν λιγότερος από 1 εκατομμύριο. Δικαίως λοιπόν χαρακτηρίζεται ως «αόρατη επιδημία» της οποίας η φύση και οι επιπλοκές συνεπάγονται ένα υπέρογκο κόστος διαχείρισης και καταπολέμησης [7].

1.4. Θεραπεία – ιστορική αναδρομή

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης αποτέλεσε ορόσημο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη, και ειδικά για τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, που έπαψε να είναι η χωρίς εξαίρεση θανατηφόρος νόσος. Δεν άργησε όμως να έρθει και η εποχή της ανακάλυψης των αντιδιαβητικών δισκίων, μια εποχή που ανήκει στον πληθυσμό με διαβήτη τύπου 2.

Η υπογλυκαιμική δράση των σουλφοναμιδών είχε ήδη διαπιστωθεί από το 1942, κατά τη χρήση τους στη θεραπεία του τυφοειδούς πυρετού. Στα χρόνια που ακολούθησαν, συντέθηκαν οι δύο πρώτες σουλφονουλουρίες, και μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '60, τέσσερις νέες χημικές ενώσεις - τολβουταμίδη, τολεζαμίδη, ακετοεξαμίδη και χλωροπροπαμίδη - υπήρχαν στη φαρέτρα των ιατρών για την αντιμετώπιση του

διαβήτη [9] . Ακολούθησαν οι 2^η γενιάς σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, γλιπιζίδη) και αργότερα κυκλοφόρησε η γλιμεπιρίδη.

Στις αρχές του 19ου αιώνα στην Ευρώπη χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση του Διαβήτη το φυτό Γαλούσα (*Galega officinalis*). Το ενεργό συστατικό του φυτού η γουανιδίνη χρησιμοποιήθηκε τότε για την παρασκευή αντιδιαβητικών σκευασμάτων- είχε ωστόσο και τοξική δράση. Το 1957 αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα των διγουανιδίων φαινφορμίνης, μπουφορμίνης και μετφορμίνης [10]. Τα δύο πρώτα αποσύρθηκαν λόγω κινδύνου γαλακτικής οξέωσης, αλλά η μετφορμίνη αποτελεί πλέον φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

Ακολούθησαν οι θειαζολιδινεδιόνες στα τέλη της δεκαετίας του 1990 [11], που δρουν διεγείροντας τους υποδοχείς PPAR-γ. Η τρογλιταζόνη απεσύρθη πρώτη, η ρόσιγλιταζόνη κυκλοφορεί στην Αμερική αλλά όχι στην Ευρώπη, κι έτσι η πιογλιταζόνη αποτελεί το μοναδικό εκπρόσωπο αυτής της κατηγορίας στη χώρα μας. Και η εξέλιξη των αντιδιαβητικών φαρμάκων συνεχίζεται με τη χρήση του φαινομένου της ιγκρετίνης στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Από την πρώτη περιγραφή της ιγκρετίνης περί το 1930 και την αναγνώριση του «εντεροηπατικού άξονα» και της μεταξύ τους σχέσης (1970-1980), ερχόμαστε στην ανακάλυψη και κυκλοφορία του πρώτου GLP-1 ανάλογου, της εξενατίδης, το 2005. Το 2006 κυκλοφόρησαν και οι πρώτοι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4), του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση των ιγκρετινών GLP-1 και GIP. [12] Οι κυριότεροι εκπρόσωποι της ομάδας των αναστολέων DPP-4 είναι η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη, που κυκλοφορούν ως μονοθεραπεία ή ως έτοιμος συνδυασμός με μετφορμίνη. Ενώ στην ομάδα των

GLP-1 ανάλογων, που αφορά σε ενέσιμη αγωγή, έχουν προστεθεί η λιξισενατιδ, η λιραγλουτιδ και οι μακράς δράσης εξενατίδ LAR και ντουλαγλουτιδ.

Η νεότερη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2). Το 1835 απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον φλοιό της μηλιάς μια φυσική ουσία, η φλοριζίνη, που έχει την ιδιότητα να αναστέλλει τόσο τους SGLT1 όσο και τους SGLT2 υποδοχείς. Η χρήση της έχει ως συνέπεια την εμφάνιση σοβαρής διάρροιας και αφυδάτωσης κυρίως, λόγω της αναστολής της απορρόφησης γλυκόζης και γαλακτόζης από το έντερο που προκαλεί η αναστολή των SGLT1. Φάνηκε λοιπόν ότι θεραπευτική αξία θα είχε μόνο η εκλεκτική αναστολή των SGLT2 [13]. Και στα τέλη του 2012 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας για τον πρώτο αναστολέα SGLT2, τη δαπαγλιφλοζίνη, και έως το 2014 δύο ακόμα φάρμακα, η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη, είχαν επίσης πάρει έγκριση [14]. Εκτενέστερη περιγραφή των SGLT-2 αναστολέων και του μηχανισμού δράσης τους ακολουθεί σε επόμενη ενότητα.

1.5. Θεραπευτικός αλγόριθμος ΣΔ 2

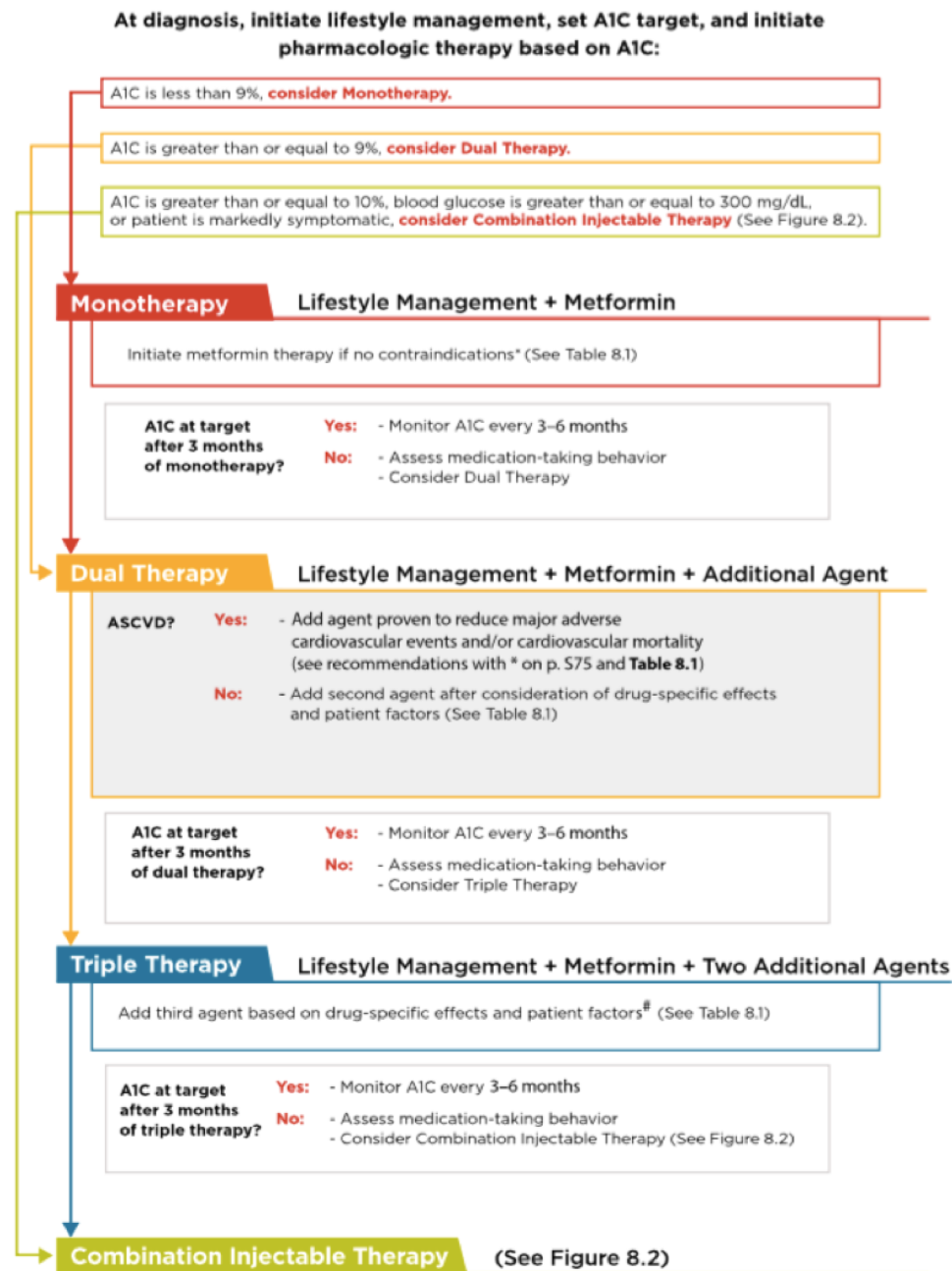
Σκοπός της θεραπευτικής παρέμβασης στο ΣΔ τύπου 2 είναι η επίτευξη και διατήρηση των καθοριζόμενων κατά περίπτωση γλυκαιμικών στόχων. Τα φάρμακα που έχουμε στη διάθεση μας ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες και δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς, παρεμβαίνοντας σε μία ή περισσότερες από τις παθολογοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2:

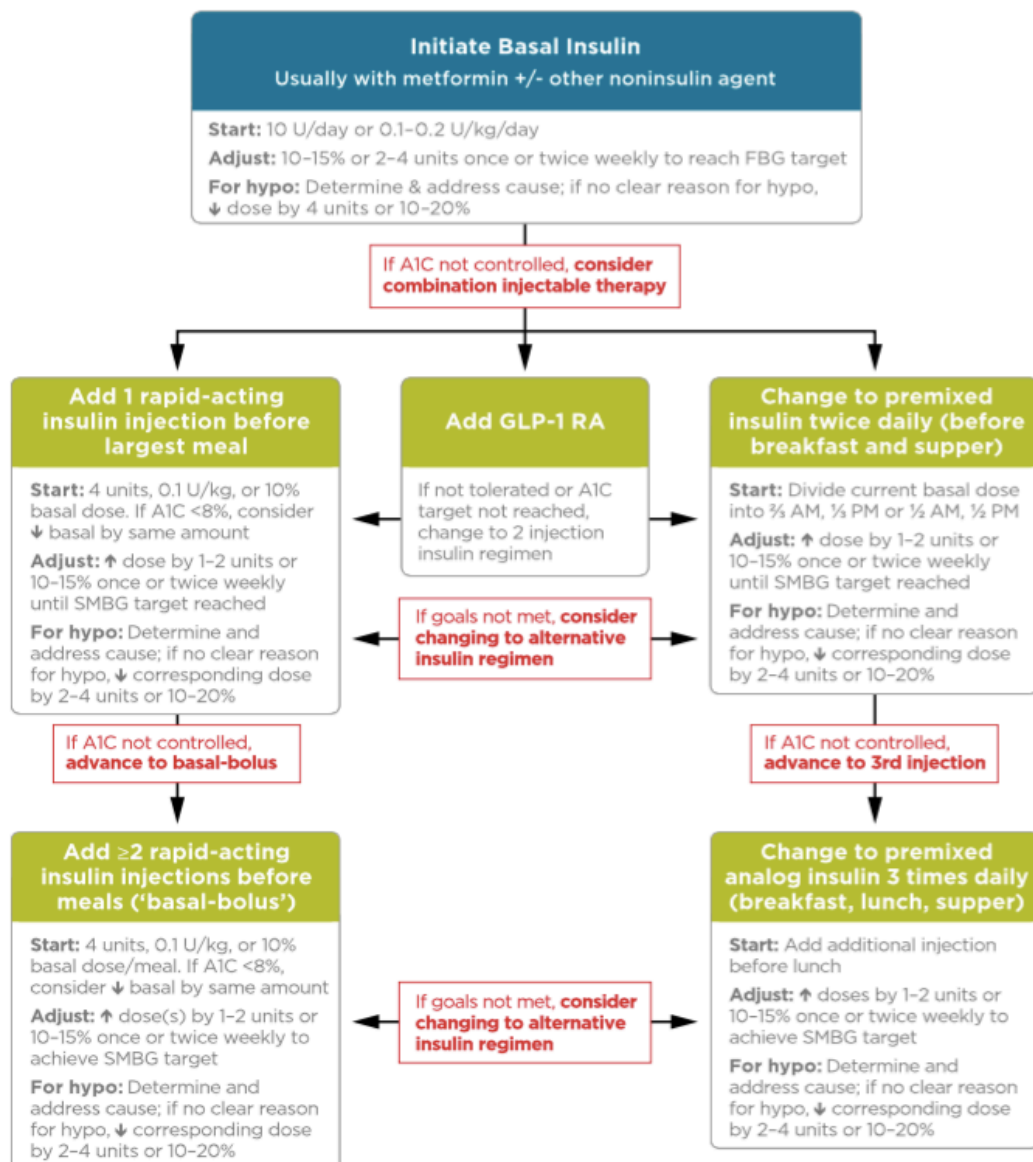
- Η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Οι σουλφονουλουρίες, οι GLP-1 αγωνιστές και οι αναστολείς DPP-4 προάγουν την έκκριση ινσουλίνης

- Οι αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου - γλυκόζης 2 (SGLT2) µειώνουν την αυξηµένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς
- Τα σκευάσµατα ινσουλίνης αναπληρώνουν την ελλείπουσα ενδογενή ινσουλίνη [15]

Σαφέστατα, πρωταρχικό βήµα αποτελεί η αλλαγή του τρόπου ζωής µε πρόγραµµα δίαιτας και άσκησης και οποιαδήποτε φαρµακευτική αγωγή θα πρέπει να επιπροστίθεται σε αυτό.

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes





Στις παραπάνω εικόνες βλέπουμε τον αλγόριθμο για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2, όπως δημοσιεύθηκε στις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για το 2018 (Diabetes Care 2018) [6].

Περίληπτικά, σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μονοθεραπεία συστήνεται αλλαγή τρόπου ζωής και μετφορμίνη (εκτός και αν υπάρχει αντένδειξη). Στη διπλή και τριπλή

αγωγή προστίθεται δεύτερο και τρίτο φάρμακο αντίστοιχα, επιλέγοντας κάποιο από τις υπόλοιπες κατηγορίες. Τέλος δίνεται και το σχήμα με τις επιλογές της ενέσιμης αγωγής: βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό είτε με γευματική ινσουλίνη, είτε με GLP-1 αγωνιστή, είτε σε μείγμα.

Το καινούριο στοιχείο στις οδηγίες του 2018 σε σχέση με τις προηγούμενες χρονιές φαίνεται στο βήμα της διπλής αγωγής, όπου τίθεται το ερώτημα αν ο ασθενής πάσχει από αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD). Αν ναι, τότε συστήνεται επιλογή φαρμάκου που αποδεδειγμένα μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα ή/και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Επιπλέον, στο δεύτερο βήμα (εφόσον δεν υπάρχει καρδιαγγειακή νόσος) αλλά και στο βήμα της τριπλής αγωγής, συστήνεται η επιλογή φαρμάκου με βάση τους παράγοντες κινδύνου του εκάστοτε ασθενούς.

Για το λόγο αυτό παρατίθεται και ο πίνακας που ακολουθεί, όπου περιγράφεται το αν και κατά πόσο έχει όφελος η χρήση φαρμάκου της κάθε κατηγορίας σε παθήσεις όπως αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), καθώς και στην πρόοδο της διαβητικής νεφρικής νόσου (DKD).

Είναι σημαντικό ότι δύο από τους τρεις SGLT-2 αναστολείς, η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη, έχουν αποδεδειγμένο όφελος στην αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ καθυστερούν και την πρόοδο της διαβητικής νεφρικής νόσου, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα [6].

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations
				ASCVD	CHF			Progression of CKD	Dosing/Use considerations	
Metformin	High	No	Neutral (potential for Modest Loss)	Potential Benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	Contraindicated with eGFR <30	- Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) - Potential for B12 deficiency
SGLT-2 Inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: canagliflozin, empagliflozin [†]	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	- Canagliflozin: not recommended with eGFR <45 - Dapagliflozin: not recommended with eGFR <60; - contraindicated with eGFR <30 - Empagliflozin: contraindicated with eGFR <30	FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) - Risk of bone fractures (canagliflozin) - DKA risk (all agents, rare in T2DM) - Genitourinary infections - Risk of volume depletion, hypotension ↑LDL cholesterol
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide, exenatide extended release	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	- Exenatide: not indicated with eGFR <30 - Lixisenatide: caution with eGFR <30 - Increased risk of side effects in patients with renal impairment	FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) - Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) - Injection site reactions ↑acute pancreatitis risk
DPP-4 Inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment	- Potential risk of acute pancreatitis - Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential Benefit: pioglitazone	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	- No dose adjustment required - Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) - Fluid retention (edema; heart failure) - Benefit in NASH - Risk of bone fractures - Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd Generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	- Glyburide: not recommended - Glipizide & glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	FDA Special Warning: on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	- Injection site reactions - Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
						High	SQ			
Analog										

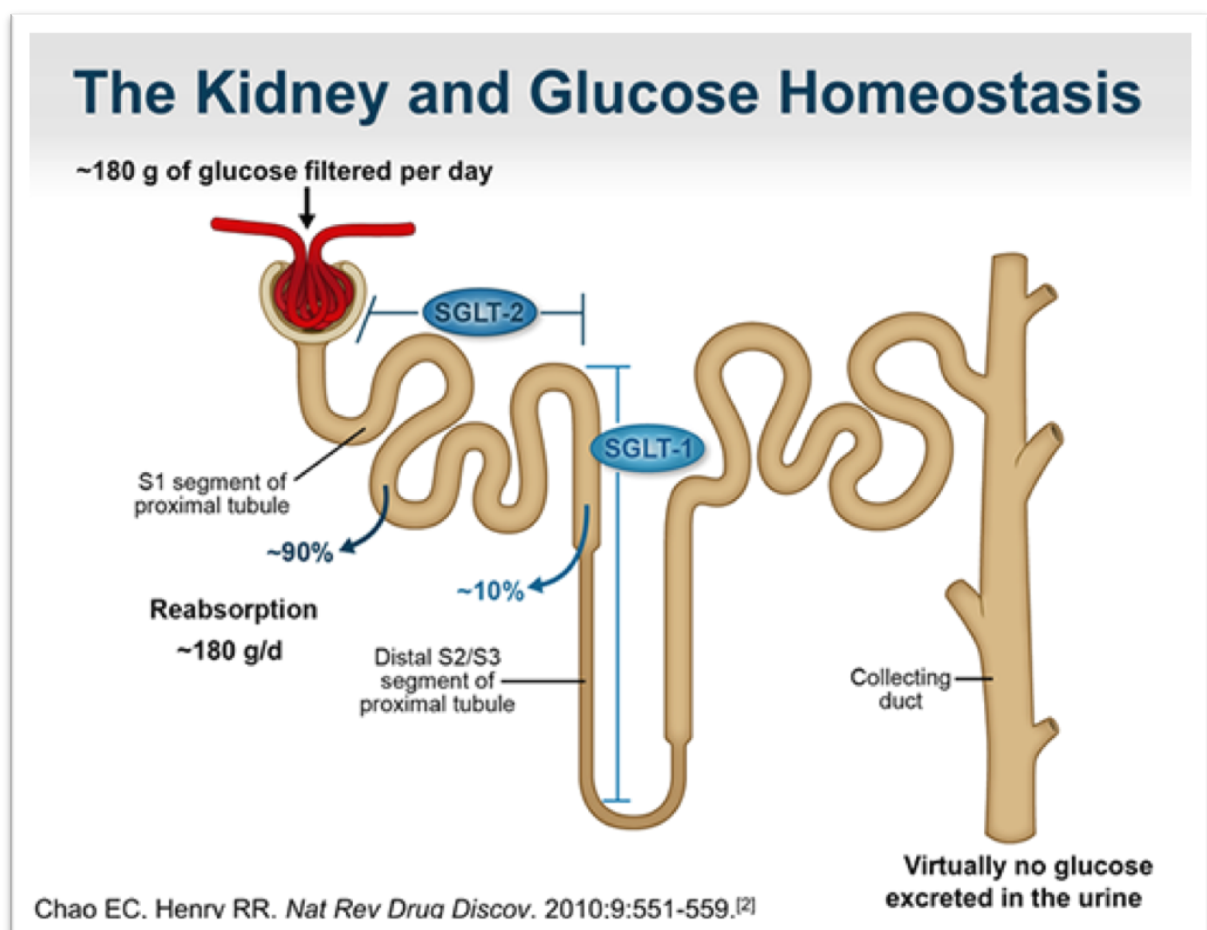
2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

2.1. Μηχανισμός δράσης

Ο ρόλος των νεφρών στην ομοιοστασία της γλυκόζης είναι γνωστός. Οι νεφροί συμμετέχουν στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης μέσω του μηχανισμού της γλυκονεογένεσης, και διηθούν και επανααρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας έτσι την απέκκριση αλλά και τη διατήρηση των επιπέδων της στο αίμα [16]. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180 g γλυκόζης την ημέρα, η οποία και επανααρροφάται σχεδόν πλήρως από τα νεφρικά σωληνάκια. Όταν η γλυκόζη πλάσματος ξεπερνά το νεφρικό ουδό (~180mg/dL), αυτό συνεπάγεται υπέρβαση του δυναμικού των μεταφορέων και συνεπώς αποβολή γλυκόζης στα ούρα [17].

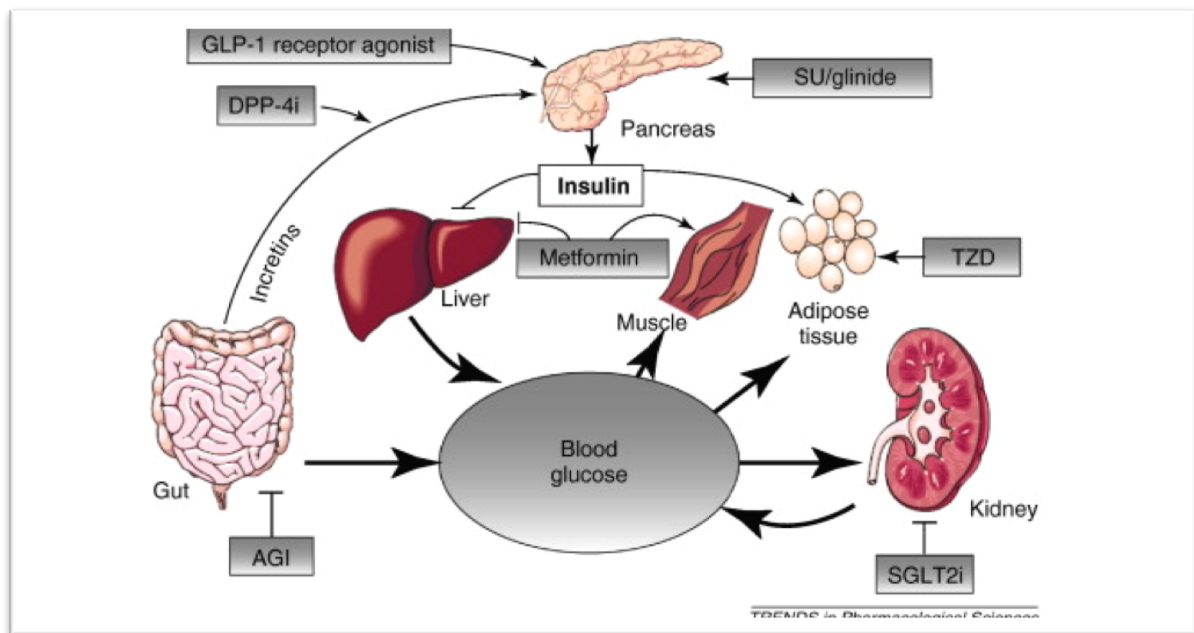
Η επαναρρόφηση της γλυκόζης από το νεφρό γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση του νατρίου μέσω των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης (sodium – glucose co-transporters, SGLT). Οι SGLTs είναι μέλη μιας μεγαλύτερης οικογένειας πρωτεϊνών - γονιδιακών προϊόντων που συμμετέχουν στη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων, βιταμινών, ηλεκτρολυτών και ιόντων, της SLC5A (solute carrier family 5A) [18]. Ο τύπου 2 συμμεταφορέας νατρίου – γλυκόζης (SGLT2) εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης διηθημένης γλυκόζης από τον σωληναριακό αυλό. Έχει χαμηλή συγγένεια, αλλά μεγάλη δυνατότητα μεταφοράς γλυκόζης. Αντίθετα, ο τύπου 1 συμμεταφορέας SGLT1 έχει υψηλή συγγένεια, αλλά μικρή δυνατότητα μεταφοράς γλυκόζης [19]. Εκφράζεται κυρίως στο λεπτό έντερο, αλλά είναι παρών και σε τμήμα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου. Από τα 180g γλυκόζης που επανααρροφούνται φυσιολογικά από το νεφρό ανά ημέρα, περίπου το 90 % επανααρροφάται από τους συμμεταφορείς SGLT2 και

10% από τους SGLT1, όπως φαίνεται και στην εικόνα που παρατίθεται στη συνέχεια [20]. Στο σακχαρώδη διαβήτη, που το διηθούμενο φορτίο γλυκόζης είναι $>180\text{g}$ /ημέρα, οι αναστολείς SGLT2 προκαλούν απώλεια $\sim 80\text{g}$ γλυκόζης /ημέρα ($\sim 240\text{cal}$ /ημέρα) [21].



Οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) ελαττώνουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς σωληνάριο, προκαλώντας έτσι αποβολή γλυκόζης στα ούρα και ωσμωτική διούρηση. Κατ' αυτόν τον τρόπο μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μέσω ενός μηχανισμού ανεξάρτητου από την ινσουλίνη.

Οι υπόλοιπες από του στόματος φαρμακευτικές επιλογές έχουν δράση που σχετίζεται με την ινσουλίνη: η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη μειώνουν κυρίως την αντίσταση στην ινσουλίνη και οι σουλφονουλιδίες και οι αναστολείς DPP-4 αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης, όπως φαίνεται σχηματικά και στην παρακάτω εικόνα [22].



2.2. Σκευάσματα που κυκλοφορούν στη χώρα μας

Στην Ελλάδα και στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι εγκεκριμένοι και κυκλοφορούν τρεις αναστολείς SGLT2, είτε ως μονοθεραπεία ή και ως συνδυασμός σταθερής δόσης με μετφορμίνη: η καναγλιφλοζίνη (Invokana και Vokanamet), η δαπαγλιφλοζίνη (Forxiga και Xigduo) και η εμπαγλιφλοζίνη (Jardiance και Synjardy). [14]

2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση των SGLT-2 αναστολέων ανήκουν οι αυξημένες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και, σε μικρότερο βαθμό, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Σχετίζονται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου, την αυξημένη δηλαδή αποβολή γλυκόζης στα ούρα, και θεωρούνται αντιμετωπίσιμες [23].

Η ωσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη γλυκοζουρία που προκαλούν οι SGLT-2 αναστολείς μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Άρα, συνιστάται περισσότερη προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με ιστορικό υπότασης, ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε αντιυπερτασική αγωγή ή ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω [23].

Το 2015 η Ευρωπαϊκή επιτροπή φαρμάκων πραγματοποίησε έρευνα στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης Eudravigilance για τους τρεις αναστολείς SGLT2 και τη σχέση τους με τη διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ). Αναγνωρίστηκαν 102 σοβαρές, έως και απειλητικές για τη ζωή, περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης, που υποδείκνυαν μια αιτιολογική σύνδεση για τις τρεις δραστικές ουσίες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρουσίαση της ΔΚΟ ήταν άτυπη, με μέτρια μόνο αύξηση της γλυκόζης στο αίμα [24].

Τα δεδομένα αυτά εξετάστηκαν από την επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), η οποία έκρινε ότι δε θα μπορούσε να αποκλειστεί ένας μικρός επιπλέον κίνδυνος για διαβητική κετοξέωση και διατύπωσε τη γνώμη ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί, μέσω της συμπερίληψής της στις πληροφορίες προϊόντος, με μια προειδοποιητική επισήμανση για τον επαγγελματία υγείας και τους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, κρίθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου και των

τριών αναστολέων SGLT-2 παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος [25].

Τέλος, από τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας για την καναγλιφλοζίνη [28] διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ακρωτηριασμών κάτω άκρου (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Το φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση και στο φύλλο οδηγιών αναγράφονται πληροφορίες για τον ενδεχόμενο κίνδυνο ακρωτηριασμού [26,27] . Αναμένονται βέβαια περισσότερα στοιχεία και από τις συνεχιζόμενες μελέτες, καθώς αυτή η αυξημένη επίπτωση δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες για τους αναστολείς SGLT2.

2.4. Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας

Ιδιαίτερη ανησυχία για την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων προκλήθηκε μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης στο New England Journal of Medicine το 2007, που έδειξε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο με τη χρήση της ροσιγλιταζόνης [28]. Λόγω του αυξημένου κινδύνου για έμφραγμα και καρδιαγγειακό θάνατο, η ροσιγλιταζόνη αποσύρθηκε στην Ευρώπη, ενώ ο FDA, ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, έθεσε περιορισμούς στη χρήση της. Οι ανησυχίες που έχουν προκύψει για την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων οδήγησαν τον FDA σε αναθεώρηση των δεδομένων ασφάλειας και στην έκδοση νέων κατευθυντήριων οδηγιών [29]. Σύμφωνα με αυτές τα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη, που είτε έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται υπό ανάπτυξη, θα πρέπει με μελέτες να

αποδεικνύουν, πέρα από τη δράση τους στον έλεγχο της γλυκαιμίας, και την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια.

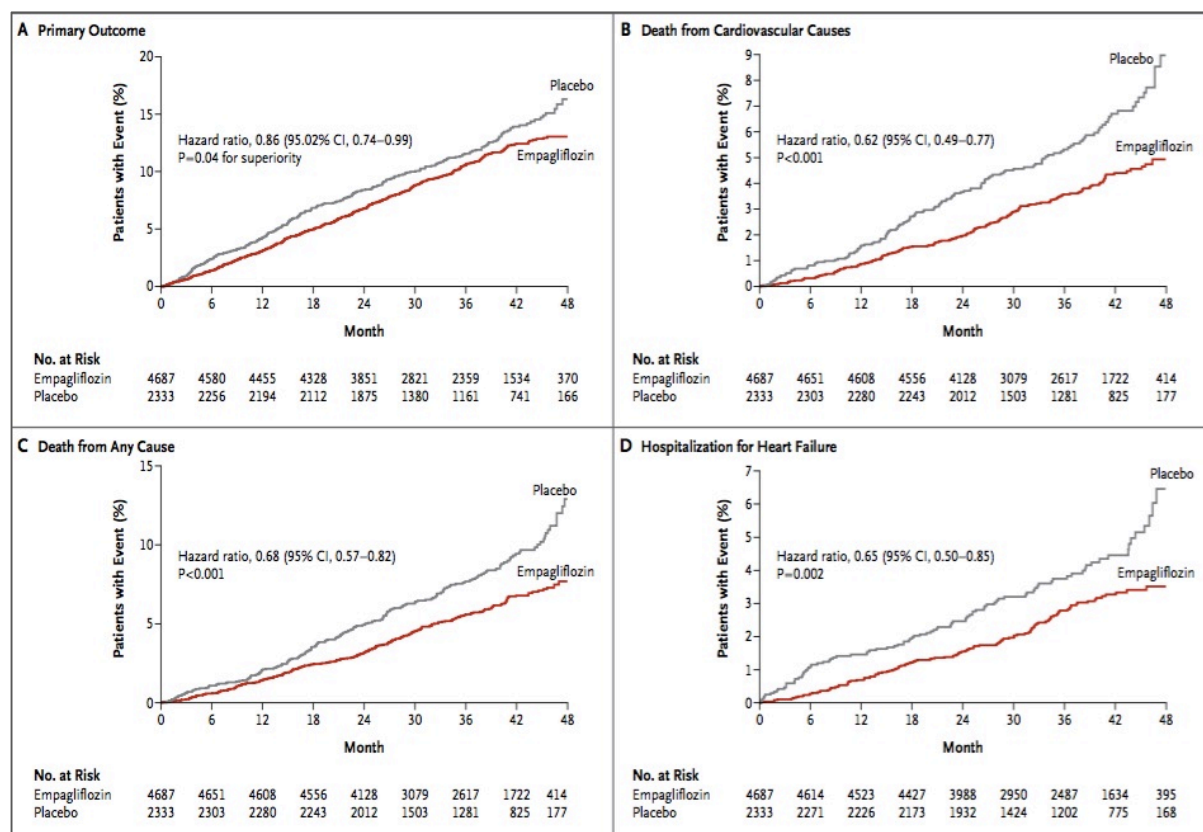
2.4.1. Εμπογλιφλοζίνη – Μελέτη EMPA-REG OUTCOME

Η EMPA-REG σχεδιάστηκε για να μελετήσει την επίδραση της εμπογλιφλοζίνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, όταν αυτή προστίθεται στη συνήθη αντιδιαβητική αγωγή σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη εισήχθησαν 7.020 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εμπογλιφλοζίνη 10 ή 25 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο [30].

Μετά από παρακολούθηση μέσης διάρκειας 3,1 ετών, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) συνέβη σε ποσοστό 10,5% των ασθενών που ελάμβαναν εμπογλιφλοζίνη και στο 12,1% των ασθενών από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά στην ομάδα της εμπογλιφλοζίνης υπήρχε σημαντική μείωση στους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια, με 38% μείωση του σχετικού κινδύνου (relative risk reduction), μείωση στους θανάτους από κάθε αιτία (32% relative risk reduction), καθώς και αντίστοιχη μείωση κατά 35% στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια.

Συγχρόνως παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό ασθενών με οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην ομάδα της εμπογλιφλοζίνης, ενώ η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε με την εμπογλιφλοζίνη. Η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσίασε αυξημένη

επίπτωση στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης ήταν οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος [30].



Τα θεαματικά αποτελέσματα της EMPA-REG έφεραν μία αλλαγή του σκηνικού στη θεραπεία του ΣΔ. Αποτυπώθηκε άλλωστε και στις τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για το 2018, όπου στο βήμα της προσθήκης δεύτερου αντιδιαβητικού φαρμάκου, συστήνεται σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο να χορηγείται φαρμακευτικό σκεύασμα με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος [6].

Τα θεαματικά αποτελέσματα έφεραν και πολλές μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις [31,32] προκειμένου να προταθούν οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και προσφέρει όλα αυτά τα

οφέλη. Σημαντικό σημείο είναι ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα της εμπαγλιφλοζίνης φάνηκαν από τους πρώτους 3 μήνες της μελέτης και διατηρήθηκαν για 3 έτη. Ορμώμενοι από αυτό το γεγονός οι ερευνητές προτείνουν ως πιθανότερους μηχανισμούς μονοπάτια πέρα από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (γλυκαιμική ρύθμιση, αρτηριακή πίεση). Αναλυτικότερες αναφορές θα γίνουν στο ειδικό μέρος.

Πάντως πέρα από τη διαβητολογική, και η καρδιολογική και νεφρολογική κοινότητα έχουν δείξει ιδιαίτερο ενθουσιασμό για τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG [33,34].

2.4.2. Καναγλιφλοζίνη – Μελέτη CANVAS

Σκοπός του προγράμματος CANVAS και CANVAS-R ήταν να δείξει την επίδραση της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη σε καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις και εκβάσεις ασφαλείας [35]. Χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τις δύο μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 10.142 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαιοποιημένα καναγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο και η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 188.2 εβδομάδες.

Η επίπτωση του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, που είχε οριστεί ως θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης (26.9 σε 1000 ασθενείς, έναντι 31.5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Παρόλο που τα αποτελέσματα σχετικά με τη νεφρική λειτουργία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά, έδειξαν πιθανό όφελος από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης στην πρόοδο της αλβουμινουρίας. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, η μελέτη

ανέδειξε αυξημένο ρίσκο ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός ή στο επίπεδο του μεταταρσίου), ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιακή νόσο, στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης [35].

Όπως αναφέρθηκε και για την EMPA-REG, τα θετικά αποτελέσματα για την καναγλιφλοζίνη έχουν αποτυπωθεί στις οδηγίες της ADA, όπου περιγράφεται το όφελος της καναγλιφλοζίνης στην καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και στην πρόοδο της διαβητικής νεφρικής νόσου.

2.4.3. Δαπαγλιφλοζίνη – Μελέτη DECLARE-TIMI 58

Πρόκειται για μία κλινική μελέτη σε εξέλιξη, που διεξάγεται για να διαπιστωθεί η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε καρδιαγγειακά συμβάματα (καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) όταν αυτή προστίθεται στην υπάρχουσα αγωγή ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [36]. Στη μελέτη έχουν εισαχθεί 17276 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της αναμένονται μέσα στο 2019.

3. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που επηρεάζει πολλαπλά όργανα και συστήματα, και κατά συνέπεια οδηγεί σε υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η παθογένεια και η αντιμετώπιση της αθηρωμάτωσης, καθώς και η πρόληψή της, αποτέλεσαν και συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας και μελέτης για την επιστημονική κοινότητα, αφού είναι η παθοφυσιολογική αλλοίωση που οδηγεί στις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως [37]. Η αθηρωμάτωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών του τοιχώματος του αγγείου. Στη συνέχεια παρατίθενται ορισμένα στοιχεία για τη δομή και τη φυσιολογία του αρτηριακού τοιχώματος.

3.1. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος

Οι αρτηρίες αποτελούνται από τους εξής τρεις χιτώνες: τον έσω, το μέσο και τον έξω χιτώνα [38].

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από τρία στοιχεία: μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και τη βασική μεμβράνη στην οποία ακουμπούν, την υποενδοθηλιακή στοιβάδα και την έσω ελαστική μεμβράνη.

Το ενδοθήλιο αποτελείται από απλού τύπου πλακώδες επιθήλιο και τα κύτταρα ανανεώνονται σε ποσοστό 1% ανά ημέρα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο τρόπος που συνδέονται μεταξύ τους τα κύτταρα, ο οποίος φαίνεται να παίζει ρόλο στη μεταβαλλόμενη διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε παθολογικές ή μη συνθήκες. Η υποενδοθηλιακή στοιβάδα αποτελείται κυρίως από χαλαρό συνδετικό ιστό και η έσω ελαστική στοιβάδα διαχωρίζει τον έσω από το μέσο χιτώνα.

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και θεμέλιο ουσία, η οποία αποτελείται από ελασίνη, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Με βάση τη σύσταση του μέσου χιτώνα οι αρτηρίες διακρίνονται σε μυϊκές και ελαστικές. Στις πρώτες, στις οποίες ανήκουν οι στεφανιαίες, οι νεφρικές, οι καρωτίδες και άλλες μέσου τύπου αρτηρίες, επικρατούν οι μυϊκές ίνες, ενώ στις δεύτερες, στις οποίες ανήκει η αορτή, το κύριο συστατικό του μέσου χιτώνα είναι οι ελαστικές ίνες.

Ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από κολλαγόνες ίνες (τύπου I), και λιγότερο από ελαστικές. Ο έξω χιτώνας αιματώνεται από τα αγγεία των αγγείων (*vasa vasorum*), και νευρώνεται από ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχουν τον αρτηριακό τόνο.

3.2. Λειτουργίες του ενδοθηλίου

Για δεκαετίες το ενδοθήλιο αντιπροσώπευε έναν απλό φραγμό ανάμεσα στο αίμα και τους διάμεσους ιστούς. Από όταν αναγνωρίστηκε όμως ότι δεν είναι μια «παθητική», αλλά αντιθέτως μια ιδιαίτερα λειτουργική μονάδα, η επιστημονική κοινότητα στράφηκε στην εκτεταμένη μελέτη του ενδοθηλίου και της λειτουργίας του.

Το ενδοθήλιο είναι ένα αυτοκρινικό, ενδοκρινικό και παρακρινικό όργανο, που αντιλαμβάνεται τις αιμοδυναμικές και ορμονικές αλλαγές που συντελούνται εντός του αγγείου και απαντά με σύνθεση και απελευθέρωση ουσιών. Με αυτές τους μηχανισμούς επιτελεί και τις βασικές του λειτουργίες [39]:

- I. Διατηρεί φυσιολογικό τον τόνο του αγγειακού τοιχώματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Φυσιολογικά επικρατεί η δράση των αγγειοδιασταλτικών

παραγόντων, όπως του μονοξειδίου του αζώτου (NO) που προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων.

- II. Διατηρεί την ισορροπία μεταξύ των ουσιών που προάγουν την πήξη και αυτών που ενεργοποιούν την ινωδόλυση.
- III. Διατηρεί την ισορροπία μεταξύ των ουσιών που προάγουν και αυτών που αντιστρατεύονται τη φλεγμονή.
- IV. Ρυθμίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων.
- V. Προάγει ή αναστέλλει τους μηχανισμούς που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων και των λείων μυϊκών ινών, και οδηγεί στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος.

3.3. Ορισμός της αθηρωμάτωσης – αθηρωματική πλάκα

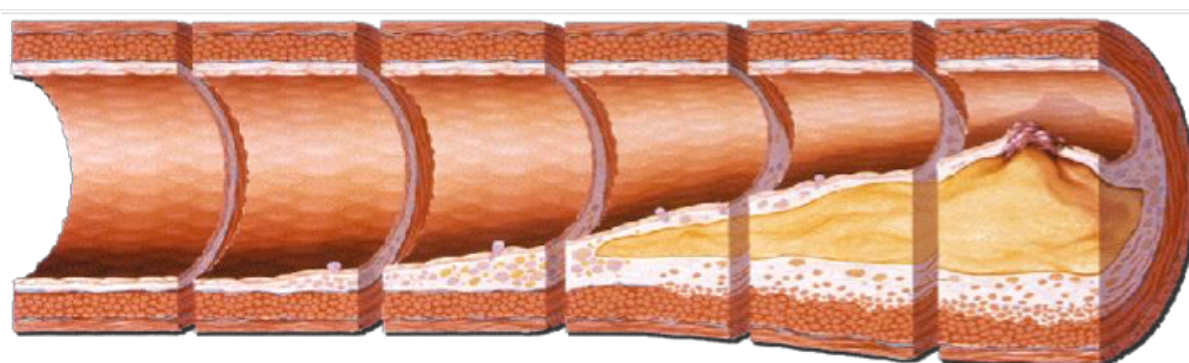
Η αθηρωμάτωση ή αθηροσκλήρωση όπως συχνά αναφέρεται, ορίζεται ως το σύνολο των μεταβολών του ενδοθηλίου των αρτηριών, που περιλαμβάνει την τοπική συγκέντρωση λιπιδίων, αιμοποιητικών κυττάρων φλεγμονής, στοιχείων του συνδετικού ιστού, προϊόντων του ινώδους ιστού και ασβεστίου, με αποτέλεσμα την πάχυνση του ενδοθηλίου και το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας [40].

Όταν υπάρχει βλάβη ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) εισέρχονται και εναποτίθενται στο τοίχωμα της αρτηρίας, όπου και οξειδώνονται από τα κύτταρα του τοιχώματος του αγγείου. Η συσσώρευση οξειδωμένης LDL διεγείρει τα υποκείμενα ενδοθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως μόρια πρόσφυσης και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν την ενεργοποίηση και τη χημειοταξία των μονοκυττάρων στη περιοχή

της βλάβης Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και ακολούθως εισέρχονται στην υπενδοθηλιακή περιοχή όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα [41]. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν τα μόρια της οξειδωμένης LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία μετά τον κορεσμό τους με λιποειδή, οδηγούνται στο θάνατο. Όμως, τόσο πριν όσο και μετά το θάνατό τους απελευθερώνουν διάφορες ουσίες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες επιδεινώνουν περισσότερο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συγχρόνως ενεργοποιούν την είσοδο νέων μονοκυττάρων στη περιοχή της βλάβης αλλά και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος και την παραγωγή εξωκυττάρου συνδετικού ιστού [42]. Όλες αυτές οι διεργασίες οδηγούν στη δημιουργία και τη σταδιακή αύξηση της αθηρωματικής πλάκας.

Έτσι στα πρώιμα στάδια η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται με τη μορφή λιποειδών γραμμώσεων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Με την εξέλιξη όμως των διεργασιών της φλεγμονής και της συσσώρευσης των μακροφάγων, σχηματίζεται η αθηρωματική βλάβη ή πλάκα και τελικά η επιπλεγμένη βλάβη / ρήξη. (εικόνα) Οι αθηρωματικές πλάκες είναι είτε πλούσιες σε λιπίδια (ευάλωτη αθηρωματική πλάκα), είτε πλούσιες σε ασβέστιο και ινώδη ιστό (σταθερή αθηρωματική πλάκα). Οι πλάκες που είναι περισσότερο επιρρεπείς για ρήξη είναι συνήθως μικρού μεγέθους και μαλακές σε σύσταση [43].

Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης



Δυσλειτουργία
ενδοθηλίου

Αφρώδη
κύτταρα

Ενδιάμεση
βλάβη

Αθήρωμα

Αθηρωματική
πλάκα

Επιπλεγμένη
βλάβη/ρήξη

3.4. Μέθοδοι εκτίμησης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης

Τα πρώτα στάδια στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης δε σχετίζονται με κάποιο κλινικό σύνδρομο, και η όλη διεργασία διαδράμει ασυμπτωματικά. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρώιμος δείκτης καρδιαγγειακής νόσου. Είναι επομένως σημαντικό να ανιχνεύεται και να εκτιμάται, έτσι ώστε να προληφθεί ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα [44]. Για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης έχουν αναπτυχθεί αρκετές μη επεμβατικές τεχνικές.

3.4.1. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών

Πρόκειται για ένα δομικό δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης [45]. Οι μετρήσεις λαμβάνονται με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας. Το IMT

μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα και συνήθως λαμβάνονται πολλαπλές υπερηχογραφικές μετρήσεις σε κοινή καρωτίδα, βολβό και έσω καρωτίδα [46]. Ως αθηρωματική πλάκα ορίζεται κάθε μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) μεγαλύτερη από 1.5mm ή όταν παρατηρείται αύξηση του έσω-μέσου χιτώνα μεγαλύτερη από >50% σε σχέση με το παρακείμενο πάχος του IMT [47]. Η αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα συσχετίζεται ισχυρά με καρδιαγγειακά συμβάματα και αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη καρδιαγγειακής νόσου [48,49]. Και η εξέλιξη του IMT είναι δυνατόν να μετριαστεί ή να αντιστραφεί με παρέμβαση στους παράγοντες κινδύνου που προκαλούν την αύξησή του, με άμεσο αντίκτυπο στη μείωση του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα [50,51]. Επομένως όταν ένα φάρμακο φαίνεται να επιδρά θετικά στο IMT, η απόσταση από την υπόθεση ότι το φάρμακο επιβραδύνει την αθηρωμάτωση, και κατ' επέκταση και την καρδιαγγειακή νόσο, δεν είναι μεγάλη.

3.4.2. Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD)

Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται μη επεμβατικά με B-mode υπερηχογραφία η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών αγωγών. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην έκλυση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αύξηση της διαμητρικής τάσης [52]. Η αυξημένη παραγωγή NO οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί υπερηχογραφικά ως δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Κατά την εξέταση γίνεται υπερηχογραφική απεικόνιση της βραχιονίου αρτηρίας ύστερα από ισχαιμική περίδεση και άρση αυτής, προκειμένου να επιτευχθεί η αύξηση της διαμητρικής τάσης. Η FMD υπολογίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραιμίας [53]. Είναι

μια μέτρηση με καλή επαναληψιμότητα και μικρή σταθερά μεταβλητότητας. Σύμφωνα με σειρά μελετών η μέτρηση της FMD αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας [54,55].

3.4.3. Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV)

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV: pulse wave velocity) σχετίζεται άμεσα με την σκληρία του δικτύου, και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει [46]. Μια απλή, μη επεμβατική και βασικά αξιόπιστη μέθοδος της αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness) είναι η μέτρηση του καρωτιδο–μηριαίου PWV (Pulse Wave Velocity Femoral) με ειδική συσκευή δύο αισθητήρων που λαμβάνουν καταγραφές σφυγμικών κυμάτων. Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από το χειριστή) προς τον απαιτούμενο χρόνο. Όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή σκληρία τόσο αυξάνεται η ταχύτητα που ταξιδεύει το προωστικό και τα ανακλώμενα κύματα [56,57]. Η αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή προσδιορίζεται από την καρωτιδο-μηριαίο PWV έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα και για εγκεφαλικά επεισόδια, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης.

3.4.4. Κύματα κεντρικών πιέσεων και δείκτης επαύξησης της αρτηριακής πίεσεως (AI: Augmentation Index)

Τα κύματα των κεντρικών πιέσεων λαμβάνονται από περιφερικές αρτηριακές πιέσεις με τη χρήση μεταφερόμενων λειτουργιών και βαθμονόμησης (SphygmoCor System). Γίνεται με ανάλυση του κύματος πίεσεως με τη μέθοδο της τονομετρίας στην κερκιδική

αρτηρία. Αρχικά προσδιορίζεται η κυματομορφή πίεσης-ροής στην κερκιδική αρτηρία κι έπειτα, με τη βοήθεια μιας μαθηματικής συνάρτησης μεταφοράς, λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή [58]. Από τα βαθμονομημένα αορτικά κύματα πίεσης υπολογίζονται οι παρακάτω παράμετροι: οι κεντρικές πιέσεις, συστολική και διαστολική (aortic SBP & DBP), και ο δείκτης επαύξεσης (AI). Ο δείκτης επαύξεσης αποτυπώνει την ώθηση στην αορτική συστολική πίεση που προκαλείται από το γυρισμό των ανακλώμενων κυμάτων από περιφερικά σημεία και αποτελεί έναν επιπλέον δείκτη αρτηριακής σκληρίας [59].

3.4.5. Σφυροβραχιόνιος δείκτης αρτηριακής πίεσης (Ankle – Brachial Index, ABI)

Απλή και αναίμακτη μέθοδος, με την οποία μπορούμε να εκτιμήσουμε την βατότητα των αρτηριών των κάτω άκρων. Με τη βοήθεια ενός φορητού Doppler προσδιορίζεται η αρτηριακή πίεση των κάτω άκρων και της βραχιονίου αρτηρίας. Ο ABI ορίζεται ως ο λόγος της αρτηριακής πίεσης των κάτω άκρων προς αυτή της βραχιονίου αρτηρίας [60]. Φυσιολογικές τιμές του ABI θεωρούνται $>0,9$ και $<1,3$. Χαμηλός λόγος υποδεικνύει περιφερική αγγειοπάθεια, ενώ αύξηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη παρατηρείται σε αρτηριακή σκληρία.

3.5. Μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης σε ασθενή με διαβήτη

Η έκταση και η βαρύτητα της αθηροσκλήρωσης είναι αυξημένη στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η υπεργλυκαιμία, η διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κάποιες από τις βασικές διαταραχές του διαβήτη που πυροδοτούν τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης [61].

Βασικός μηχανισμός της προκαλούμενης από την υπεργλυκαιμία βλάβης στο αγγείο είναι η αλλαγή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού με την αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παρεμποδίζουν τη δράση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), ελαττώνουν δηλαδή τη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου (NO) [62]. Το NO πέρα από την αγγειοδιασταλτική του δράση έχει πολλαπλό ρόλο στη διατήρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας: έχει και αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιαποπρωτική, και αντιθρομβωτική δράση [63]. Αποτέλεσμα λοιπόν είναι η περαιτέρω αύξηση παραγωγής ROS και εν συνεχεία αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση λείων μυϊκών ινών, συσσώρευση αιμοπεταλίων, έκφραση προφλεγμονωδών μορίων προσκόλλησης (όπως ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) και τελικά ο αυξημένος κίνδυνος αθηρογένεσης. Συγχρόνως παρατηρείται αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP), των προφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως TNF- α) σε μία διαδικασία φλεγμονής που συμβαδίζει και με την αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα NF κ B. [64]

Άλλα μονοπάτια μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία συμμετέχει στην αθηρωματική βλάβη, είναι η δημιουργία διακυλογλυκερόλης και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C που οδηγεί τελικά σε αγγειοσύσπαση. Όπως και η οδός των πολυολών με τις αλλαγές που γίνονται μέσω της αναγωγάσης της αλδόζης στη σορβιτόλη και τη μυοϊνσιτόλη [65].

Επίσης η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μη ενζυματική γλυκοζυλίωση και δημιουργία προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τα προϊόντα AGEs αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα ουσιών που όταν συνδεθούν με τον υποδοχέα τους (RAGE) προάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι με τη σειρά τους έχουν χημειοτακτική δράση στα μονοκύτταρα, αυξάνουν την ικανότητα προσκόλλησης τους και τη μετατροπή τους τελικά σε αφρώδη κύτταρα [66].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, χαρακτηριστική παθοφυσιολογική διαταραχή στο διαβήτη τύπου 2, οδηγεί κι αυτή σε ελαττωμένη αγγειοδιαστολή, καθώς η δράση της ινσουλίνης στους ιστούς φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή, εν μέρει μέσω του NO. Παράλληλα η ενδοθηλίνη και ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) είναι αυξημένοι. Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην υπερινσουλιναίμία και οδηγεί σε διαταραχή της ινωδόλυσης [64].

Στο σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται επίσης και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Αυτά ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C και αναστέλλουν τη φωσφατιδυλοϊνσιτόλη, ένα σημαντικό αγωνιστή της συνθετάσης του NO. Μέσω αυτών των μηχανισμών αναστέλλεται η παραγωγή NO, προκαλείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ευοδώνεται η εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [67, 68].

4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια νόσος που έχει πλέον λάβει διαστάσεις επιδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Με την αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη, αυξάνεται και η συχνότητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών του, όπως η στεφανιαία νόσος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Όλες αυτές οι επιπλοκές έχουν ως κοινή παθοφυσιολογική βάση την αθηρωμάτωση.

Τα νεότερα φάρμακα για το διαβήτη πρέπει, σύμφωνα με τις νέες οδηγίες, να έχουν και μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας. Έτσι έγινε και με τους αναστολείς SGLT2, με πρώτη την εμπαγλιφλοζίνη, η οποία δεν απέδειξε μόνο την ασφάλεια της αλλά έδωσε και θεαματικά αποτελέσματα, με μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά 38%. Ακολούθησε η μελέτη της καναγλιφλοζίνης, με σημαντική μείωση κι εδώ της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Συγχρόνως αναμένονται τα αποτελέσματα μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης που ενδεχομένως να επιβεβαιώσουν ότι το καρδιαγγειακό όφελος ως φαινόμενο επάγεται από όλα τα φάρμακα της κατηγορίας των SGLT2 (class effect). Είναι ενδιαφέρον λοιπόν να μελετηθεί η επίδραση που έχουν οι αναστολείς SGLT2 στο κοινό παθοφυσιολογικό μονοπάτι των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, την αθηρωμάτωση. Αλλά και το κατά πόσο αυτή η επίδραση αποτελεί μηχανισμό της καρδιοπροστατευτικής δράσης που φαίνεται να έχουν οι αναστολείς SGLT2 ως κατηγορία φαρμάκου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Με βάση το θεωρητικό πλαίσιο, την υπάρχουσα γνώση αλλά και τα νεότερα δεδομένα από μεγάλες και σημαντικές μελέτες όπως η EMPA-REG, εγείρονται ορισμένα ενδιαφέροντα ερωτήματα:

1. Με ποιούς μηχανισμούς ασκούν την καρδιοπροστατευτική τους δράση και μειώνουν τόσο θεαματικά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα οι αναστολείς SGLT2;
2. Τι επίδραση έχουν οι αναστολείς SGLT2 στην αθηροσκλήρωση, την παθοφυσιολογική βάση των καρδιαγγειακών νοσημάτων;
3. Έχει συσχετιστεί η χρήση τους με αλλαγές σε δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης;
4. Είναι η επίδραση στο αγγείο ένας πιθανός μηχανισμός για το καρδιαγγειακό όφελος που προσφέρει η χρήση των αναστολέων SGLT2;

Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρεί να απαντήσει στα παραπάνω ερωτήματα μέσω ανασκόπησης επιλεγμένων δημοσιευμένων πηγών σχετικά με τους προτεινόμενους μηχανισμούς της καρδιοπροστατευτικής δράσης των αναστολέων SGLT2 και την επίδραση τους στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, και συγκεκριμένα σε δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και EMBASE καθώς και στη βάση κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov.

Χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά οι εξής: “SGLT2 inhibitors”, “empagliflozin”, “dapagliflozin”, “canagliflozin”, σε συνδυασμό με τους όρους “atherosclerosis”, “IMT”, “PWV”, “FMD”, “arterial stiffness”.

Απο τα αποτελέσματα της έρευνας, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν επιλεγμένες δημοσιεύσεις που ήταν είτε πρωτότυπη έρευνα, είτε μετα-ανάλυση ή συστηματική ανασκόπηση, αφορούσαν σε ανθρώπους και είχαν γλωσσα την αγγλική, καθώς και κλινικές μελέτες, ολοκληρωθείσες ή συνεχιζόμενες. Συγχρόνως αναλύθηκαν και οι βιβλιογραφικές αναφορές των παραπάνω, προκειμένου να αναγνωριστούν επιπλέον πηγές δεδομένων.

Οι επιλεγμένες πηγές κατηγοριοποιήθηκαν και παρουσιάζονται ανά φαρμακευτικό σκεύασμα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Δαπαγλιφλοζίνη

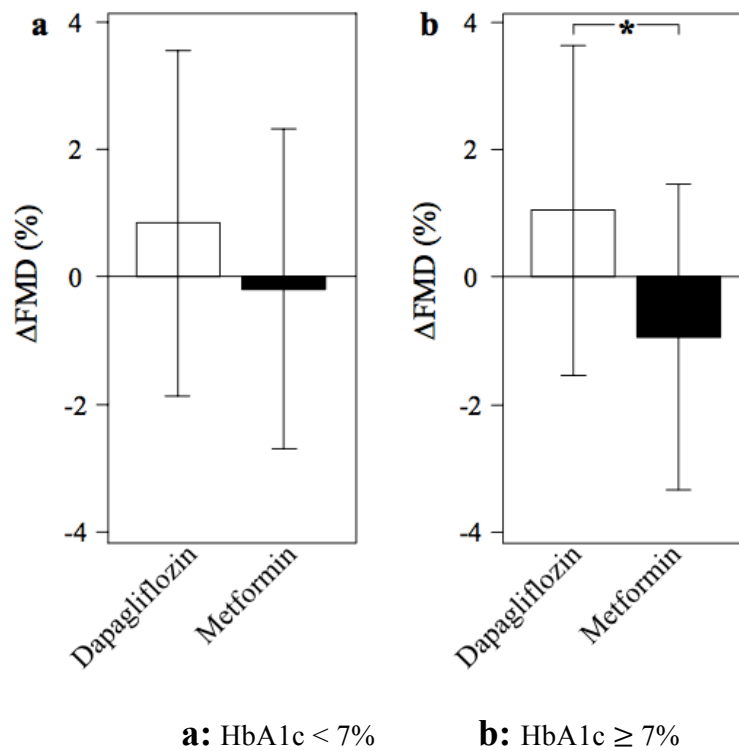
3.1.1. Shigiyama et al

Το 2017 δημοσιεύθηκε στο Cardiovascular Diabetology, από τους Shigiyama και συνεργάτες, η μελέτη DEFENCE [69] μια πρωτότυπη έρευνα σχετικά με την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αρχικού σταδίου.

Πρόκειται για μία μελέτη παρέμβασης, σχεδιασμένη ως μελέτη PROBE (Prospective, Randomized, Open- label, Blinded Endpoint), που συμπεριέλαβε 80 Ιάπωνες ασθενείς με Διαβήτη τύπου 2 από 15 κέντρα της χώρας. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και βρίσκονταν υπό αγωγή με 750mg μετφορμίνης ημερησίως. Χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες: Στην ομάδα της μετφορμίνης η δόση έγινε 1500mg ημερησίως και στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης προστέθηκαν 5mg δαπαγλιφλοζίνης στα 750 mg μετφορμίνης που ελάμβαναν ήδη ανά ημέρα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 16 εβδομάδες.

Ο βιοδείκτης που μελετήθηκε ήταν το FMD (Flow-mediated dilation, εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις του FMD πριν την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης (baseline) και στο τέλος της μελέτης μετά απο θεραπεία για 16 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά στο FMD στις δύο ομάδες συγκριτικά. Ο δείκτης FMD έδειξε μια τάση να βελτιωθεί ($p=0.09$) στην ομάδα που προστέθηκε η δαπαγλιφλοζίνη. Στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p<0.05$) υπήρχε στον υποπληθυσμό με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($HbA1c$) $\geq 7.0\%$ (Εικόνα)



Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης οδηγεί σε καλύτερη προστασία της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε πληθυσμό χωρίς καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η υπεργλυκαιμία *per se* οδηγεί σε ενδοθηλιακή βλάβη. Επίσης, ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία προσδιορίστηκαν και δείκτες οξειδωτικού stress, και βρέθηκε ότι η 8-OHdG των ούρων ήταν μειωμένη στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης. Το γεγονός ότι η γλυκαιμική ρύθμιση ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες, υποδηλώνει ότι ο μηχανισμός με τον οποίο η δαπαγλιφλοζίνη επιδρά στο FMD και βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία είναι η μείωση του οξειδωτικού stress.

Η DEFENCE ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη για την εκτίμηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία, όταν αυτή προστίθεται στην αντιδιαβητική αγωγή με μετφορμίνη. Θετικό σημείο της μελέτης είναι ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε είχε ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό, δίνοντας έτσι έναν προσανατολισμό προς την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, σε

αντίθεση με τις περισσότερες προϋπάρχουσες μελέτες όπου ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν υψηλού ρίσκου ή είχε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Φυσικά υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί: πρώτον ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν μικρός (80 άτομα), ήταν όλοι Ιαπωνικής καταγωγής, και είχαν σχετικά σύντομη διάρκεια παρακολούθησης. Δεύτερον, το γεγονός ότι επρόκειτο για μια open-label μελέτη, που σημαίνει ότι και οι γιατροί και οι ασθενείς γνώριζαν ποιο φάρμακο ελάμβαναν, και αυτό μπορεί να επηρέαζε την κρίση τους. Επίσης η δόση της δαπαγλιφλοζίνης που προστέθηκε (5mg) στους ασθενείς ήταν μικρότερη από τη συνήθη δοσολογία του φαρμάκου (10 mg ημερησίως), καθώς προοριζόταν για συγκεκριμένο πληθυσμό (Ιάπωνες). Ενδεχομένως αυτή η παρέμβαση στη δοσολογία να επηρέασε και την επίδραση του φαρμάκου στο αγγείο.

3.1.2. Bays et al

Οι Bays και συνεργάτες δημοσίευσαν το 2017 στο Journal of Clinical Lipidology μια μελέτη που είχε ως σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης στα λιπίδια [70]. Είναι μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση δεδομένων από 10 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, διάρκειας 24 εβδομάδων, όπου συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα σε πληθυσμό με ΣΔ τύπου 2 που έλαβε αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη (N=2237) ή εικονικό φάρμακο (N=2164). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν και σε δύο ομάδες, ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ.

Η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης ως προς τα λιπίδια περιορίστηκε σε μικρές, μη κλινικά σημαντικές αλλαγές σε σχέση με το placebo. Συγκεκριμένα σχετίστηκε με ήπιες αυξήσεις στα επίπεδα non-HDL, LDL και HDL χοληστερόλης, ενώ τα αποτελέσματα για τα τριγλυκερίδια ήταν αντιφατικά. Επίσης οι επιδράσεις στις δύο ομάδες ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες.

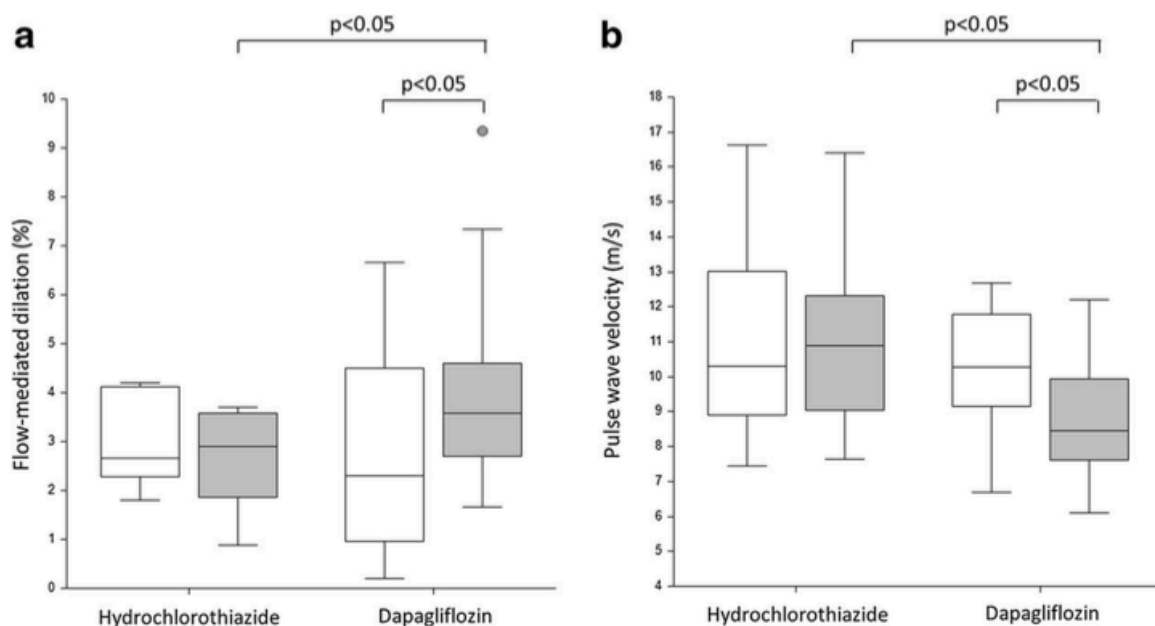
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης τείνουν να απομακρύνουν την επίδραση στα λιπίδια από πιθανό μηχανισμό της δαπαγλιφλοζίνης για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αφού δε φάνηκε να έχει ευνοϊκή δράση- περισσότερο μάλλον έκλινε προς το αντίθετο.

3.1.3. Solini et al

Οι Solini και συνεργάτες δημοσίευσαν το 2017 στο Cardiovascular Diabetology μια πρωτότυπη έρευνα αναφορικά με την επίδραση που έχει η δαπαγλιφλοζίνη στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αρτηριακή σκληρία [71].

Πρόκειται για μία έρευνα μικρής κλίμακας (πιλοτική) με σκοπό να διεξαχθούν μεγαλύτερες μελέτες στο μέλλον. Δεκαέξι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έλαβαν για 2 ημέρες αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως. Οι δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης που μελετήθηκαν ήταν το FMD (flow-mediated dilation), το PWV (carotid-femoral pulse wave velocity) και ο δείκτης επαύξησης AI (augmentation index), σε συνδυασμό με βιοχημικές παραμέτρους αίματος και ούρων. Οι μετρήσεις λήφθηκαν πριν την έναρξη της αγωγής (baseline) και 2 ημέρες μετά και συγκρίθηκαν με ομάδα 10 ασθενών που έλαβε υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg ημερησίως.

Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικές ευνοϊκές αλλαγές στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης τόσο για το FMD (a) όσο και για το PWV (b) - (Εικόνα) με $p < 0.05$ και για τα δύο.



Επίσης στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη μειώθηκε η αρτηριακή πίεση, χωρίς αύξηση του καρδιακού ρυθμού, ενώ μετρήθηκε και βρέθηκε μειωμένη η τιμή της 8-isoprostane στα ούρα, που αποτελεί δείκτη οξειδωτικού stress.

Με βάση τα ευρήματα αυτής της μικρής πιλοτικής μελέτης, η δαπαγλιφλοζίνη φαίνεται να έχει άμεση (σε 2 ημέρες) επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία (FMD) αλλά και στην αρτηριακή σκληρία (PWV), ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Προτεινόμενος από τους συγγραφείς μηχανισμός είναι η μείωση του οξειδωτικού stress, συμβατός και με το εύρημα του δείκτη στα ούρα.

Σαφώς και πρόκειται για μία μικρή πιλοτική μελέτη, που δείχνει το αποτέλεσμα μιας πολύ βραχείας δράσης του φαρμάκου. Επομένως για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα θα πρέπει αυτά τα υποσχόμενα αποτελέσματα να επιβεβαιωθούν με μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς και να μελετηθεί η δράση του φαρμάκου σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου. Δίνει ωστόσο τις ενδείξεις ότι η τόσο άμεση επίδραση που φαίνεται να έχει η δαπαγλιφλοζίνη στο αγγείο, μπορεί να αποτελεί μηχανισμό για την καρδιοπροστατευτική δράση των αναστολέων SGLT2, καθώς όπως φάνηκε και στην

EMPA-REG οι θετικές εκβάσεις για το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίστηκαν από πολύ νωρίς στη μελέτη.

3.1.4. Gaspari et al

Το 2018 οι Gaspari και συνεργάτες δημοσίευσαν στο περιοδικό Diabetes and Vascular Disease Research μια έρευνα για τη δράση της δαπαγλιφλοζίνης σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα [72].

Σε αυτή την πρωτότυπη προκλινική έρευνα οι ερευνητές από την Αυστραλία μελέτησαν την επίδραση που έχει *in vitro* η δαπαγλιφλοζίνη σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (από την ομφάλια φλέβα) και συνέχισαν τις μελέτες τους και *in vivo* & *ex vivo* σε ποντίκια.

Σκοπός του *in vitro* κομματιού, το οποίο και θα αναλύσουμε, ήταν η μελέτη της επίδρασης του φαρμάκου στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την πρώιμη αθηρωμάτωση σε επίπεδο μοριακών μηχανισμών. Χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγερμένα με TNF-α, το οποίο επάγει σημαντική αύξηση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1 αλλά και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 και του NFκB, καθώς και ενδοθηλιακά κύτταρα μετά από 24ωρη υπεργλυκαιμία, που βρέθηκε αντίστοιχα να επάγει αύξηση του ICAM-1. Η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης *in vitro* μείωσε την επαγόμενη από τον TNF-α παραγωγή ICAM-1, VCAM-1 και έκφραση των PAI-1 και NFκB, καθώς και την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία παραγωγή του ICAM-1.

Τα αποτελέσματα αυτής της προκλινικής έρευνας ενισχύουν την άποψη ότι η δαπαγλιφλοζίνη έχει θετική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθελίου, μειώνοντας την ενεργοποίηση του και άρα και την έναρξη της αθηρογενετικής διαδικασίας, μέσω της

επίδρασης της στα σημαντικά μοριακά μονοπάτια που περιεγράφηκαν παραπάνω. Το γεγονός αυτό μπορεί να προμηνύει τα καρδιαγγειακά οφέλη του φαρμάκου.

Φυσικά αναμένονται τα αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας DECLARE-TIMI 58, για να ρίξουν φως στην καρδιαγγειακή επίδραση που έχει η δαπαγλιφλοζίνη, από τα προκλινικά όμως στοιχεία διαφαίνεται ότι μάλλον έχει θετική επίδραση στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

3.2. Καναγλιφλοζίνη

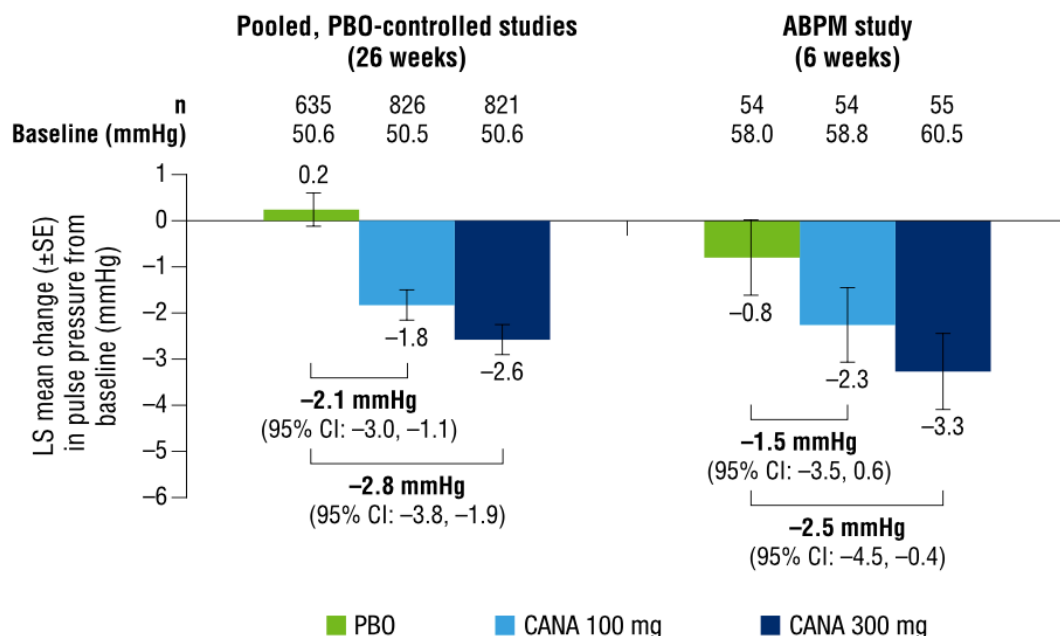
3.2.1. Pfeifer et al

Οι Pfeifer και συνεργάτες δημοσιεύσαν το 2017 στο Cardiovascular Diabetology μία post hoc analysis για την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στην αρτηριακή πίεση και σε δείκτες αρτηριακής σκληρίας [73].

Πρόκειται για μία εκ των υστέρων ανάλυση δεδομένων από 4 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, διάρκειας 26 εβδομάδων για εκτίμηση της αγωγής με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ΣΔ2 (N=2313), καθώς και από μία αντίστοιχη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων για ασθενείς με ΣΔ2 και υπέρταση (N=169). Και στις δύο περιπτώσεις, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν καναγλιφλοζίνη 100 ή 300 mg ή εικονικό φάρμακο. Στο δεύτερο υποπληθυσμό χρησιμοποιήθηκε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (ABPM).

Από τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης φάνηκε ότι η καναγλιφλοζίνη, και στις δύο δοσολογίες, μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την πίεση παλμού, τη μέση αρτηριακή πίεση, και το γινόμενο συχνότητας - πίεσης ή διπλό γινόμενο, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της 24ωρης καταγραφής (ABPM study), βρέθηκαν αντίστοιχα αποτελέσματα αναφορικά με την αρτηριακή πίεση, με μόνη διαφοροποίηση

ότι στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην πίεση παλμού και τη μέση αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκαν μόνο στη δοσολογία των 300mg ημερησίως.



Σύμφωνα και με τους συγγραφείς της μελέτης, οι παρατηρηθείσες μειώσεις στην πίεση παλμού, τη μέση αρτηριακή πίεση και το διπλό γινόμενο πιθανόν να μεταφράζονται σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας και κατ'επέκταση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα ευρήματα συμβαδίζουν εξάλλου και με τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας CANVAS και CANVAS-R.

Ωστόσο πρόκειται για μία μελέτη post hoc ανάλυσης, κατά την οποία δε μελετήθηκε εξ αρχής κάποιος καλά τεκμηριωμένος δείκτης αρτηριακής σκληρίας, όπως το PWV, αλλά περισσότερο υποδηλώθηκαν τα έμμεσα αποτελέσματα στο αγγείο, μέσω των αλλαγών στην αρτηριακή πίεση.

3.2.2. Budoff & Wilding

Οι Budoff και Wilding δημοσίευσαν το 2017 στο International Journal of Clinical Practice μια συστηματική ανασκόπηση που μελετά τις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στους πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που εμφανίζουν οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας).

Παράμετρος	Επίδραση	Επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα
Υπεργλυκαιμία	↓	Μπορεί να βελτιώσει την έκβαση
Ινσουλίνη	↓	Μπορεί να μειώσει το καρδιαγγειακό ρίσκο
ΣΒ & Σπλαχνικό λίπος	↓	Μπορεί να μειώσει καρδιαγγειακό ρίσκο μέσω μείωσης φλεγμονής/αθηρογένεσης
Αρτηριακή πίεση	↓	Μπορεί να μειώσει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο & θνησιμότητα
Λιπίδια (LDL, HDL)	↑	Μπορεί να αυξήσει αθηρογένεση/ καρδιαγγειακό ρίσκο. Ήπια ↑ HDL
Ουρικό οξύ	↓	Μπορεί να μειώσει κίνδυνο νεφροπάθειας, καρδιαγγειακής νόσου, θνησιμότητας
Μαγνήσιο	↑	Μπορεί να αναστρέψει ↓Mg του ΣΔ που συνδέεται με αρρυθμίες & άλλες επιπλοκές
Αιμοσφαιρίνη/ αιματοκρίτης	↑	Βελτίωση καρδιακής ανεπάρκειας και θνησιμότητας (?)
Κετόνες	↑	“Καύσιμο” για καλύτερη καρδιονεφρική λειτουργία – ↑ θρομβώσεις (?)

Καταρχάς η βελτίωση της υπεργλυκαιμίας *per se*, που γίνεται με μηχανισμό ανεξάρτητο από την ινσουλίνη, μπορεί να έχει θετική επίδραση στο αγγείο. Και παρόλο που το φάρμακο δεν έχει άμεση επίδραση στο β-κύτταρο, η μείωση της γλυκοτοξικότητας φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργία τη β-κυττάρου και την παραγωγή ινσουλίνης, ενώ συγχρόνως φαίνεται, σε συνδυασμό και με την απώλεια βάρους, να αυξάνει και την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Και όπως αναφέρθηκε και σε

προηγούμενο κεφάλαιο, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας αθηρογενετικός μηχανισμός καθώς οδηγεί σε μειωμένη αγγειοδιαστολή, φλεγμονώδεις διεργασίες, διαταραχές ινωδόλυσης.

Μία άλλη σημαντική επίδραση της καναγλιφλοζίνης είναι η απώλεια βάρους αλλά και σπλαχνικού λίπους, κάτι αξιοσημείωτο, καθώς το σπλαχνικό λίπος έχει φανεί ότι προάγει αθηρογενετικές, θρομβωτικές και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και έχει συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η καναγλιφλοζίνη, όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ανάλυση, φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στην αρτηριακή σκληρία. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στην CANVAS, και φυσικά η μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί έναν προτεινόμενο μηχανισμό καρδιοπροστατευτικής δράσης του φαρμάκου.

Η επίδραση της καναγλιφλοζίνης στα λιπίδια δε μοιάζει να είναι και τόσο ευνοϊκή. Παρά τις ενδείξεις για θετική επίδραση στην HDL και τα τριγλυκερίδια, έχει φανεί ότι αυξάνει την LDL και την ολική χοληστερόλη. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση της LDL δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, αλλά ενδεχομένως να οφείλεται στο μειωμένο καταβολισμό της και στην αιμοσυμπύκνωση που προκαλούν οι αναστολές SGLT2.

Μια ακόμα δράση που έχει παρατηρηθεί και ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι η μείωση του ουρικού οξέος. Η υπερουριχαιμία έχει συσχετισθεί με καρδιαγγειακές επιπλοκές στους ασθενείς με διαβήτη, καθώς και με αύξηση θνησιμότητας. Από μετα-αναλύσεις που έγιναν για την καναγλιφλοζίνη έχει φανεί ότι μειώνει το ουρικό οξύ κατά περίπου 13% σε σχέση με το placebo. Επίσης έχει παρατηρηθεί και αύξηση του μαγνησίου με τη χρήση του φαρμάκου, ένα εύρημα που χρήζει περαιτέρω έρευνας, καθώς η υπομαγνησισαιμία έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιομεταβολικών επιπλοκών.

Η σχέση ανάμεσα στην αύξηση αιμοσφαιρίνης/ αιματοκρίτη και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει διασαφηνιστεί. Πάντως η καναγλιφλοζίνη, ομοίως και με την εμπαγλιφλοζίνη, φαίνεται να προκαλεί αύξηση αιμοσφαιρίνης/ αιματοκρίτη και συγχρόνως να έχει όφελος στους καρδιαγγειακούς θανάτους και την καρδιακή ανεπάρκεια. Ενδεχομένως αυτό να παρατηρείται λόγω αυξημένης μεταφοράς οξυγόνου προς τους ιστούς.

Και ένα τελευταίο στοιχείο που έχει ενδιαφέρον είναι η αύξηση των κετονικών σωμάτων που προκαλεί η καναγλιφλοζίνη, τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως “καύσιμο” γαι την καρδιακή λειτουργία. Για το παρόν ζήτημα έχουν γίνει μελέτες και για την εμπαγλιφλοζίνη, και αποτελεί σημαντικό θέμα ερευνητικής μελέτης.

Βεβαια υπάρχει και ο αντίλογος, ότι η αιμοσυμπύκνωση και η αύξηση των κετονικών σωμάτων πιθανά να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων, κάτι που ενδέχεται να παίζει ρόλο στην αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων που σημειώθηκε στην EMPA-REG, όπως και στην αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου που παρατηρήθηκε στην CANVAS [74].

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί θα μπορούσαν να αποτελούν τρόπους με τους οποίους η καναγλιφλοζίνη ασκεί προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα, από το επίπεδο του ενδοθηλίου του αγγείου έως και τον καρδιακό μυ.

3.3. Εμπαγλιφλοζίνη

3.3.1. Tanaka et al

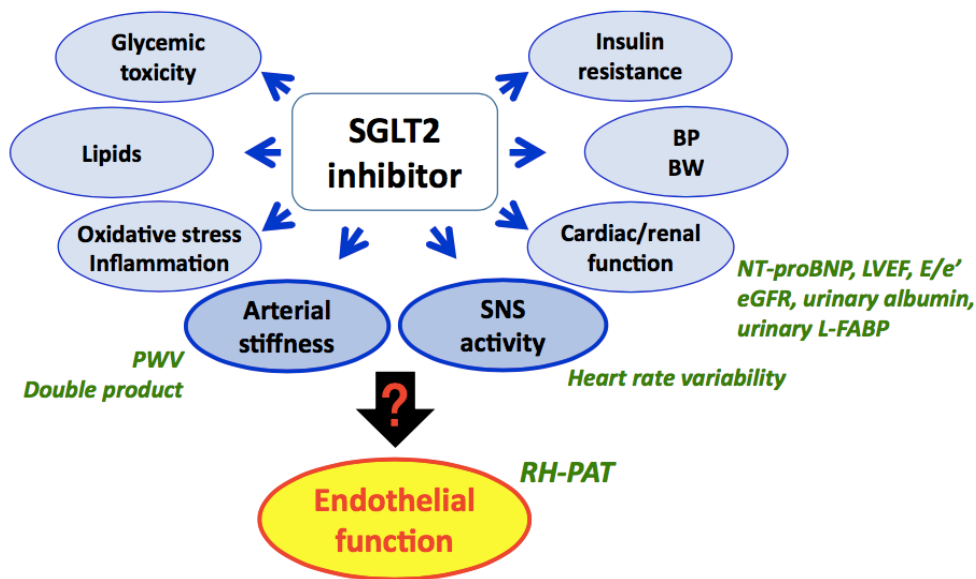
Το 2017 οι Tanaka και συνεργάτες δημοσίευσαν άρθρο στο Cardiovascular Diabetology αναφορικά με το σχεδιασμό μίας νέας κλινικής μελέτης που σκοπό έχει

να εκτιμήσει την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην ενδοθηλιακή λειτουργία (μελέτη EMBLEM) [75].

Πρόκειται για μία συνεχιζόμενη προοπτική, πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, που διεξάγεται από ερευνητές στην Ιαπωνία. Είναι η πρώτη μελέτη για την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην ενδοθηλιακή λειτουργία ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Στο συγκεκριμένο άρθρο περιγράφεται ο σχεδιασμός της μελέτης που σκοπό έχει να συμπεριλάβει συνολικά 110 ασθενείς οι οποίοι θα τυχαιοποιηθούν 1:1 να λάβουν εμπαγλιφλοζίνη 10mg ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι η επίδραση στο δείκτη αντιδραστικής υπεραιμίας RHI, ένα δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας που υπολογίζεται με τη μέθοδο της τονομετρίας περιφερικών αρτηριών (PAT). Παράλληλα θα υπολογίζεται και ο δείκτης επαύξησης (AI) και η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV). Συγχρόνως, ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, πρόκειται να μελετηθούν και άλλοι δείκτες αθηρωμάτωσης όπως η αρτηριακή σκληρία (PWV, διπλό γινόμενο), καθώς και άλλοι ειδικοί βιοδείκτες (όπως proBNP, IL-8, RAGEs κ.α.).

Η υπόθεση που θέλει να επιβεβαιώσει αυτή η μελέτη είναι ότι η εμπαγλιφλοζίνη έχει θετική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία και με αυτό τον τρόπο βελτιώνει και άλλους αγγειακούς δείκτες, όπως η αρτηριακή σκληρία και η δραστηριότητα του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Και να προσθέσει τελικά τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στο παζλ των πολλαπλών μονοπατιών μέσω των οποίων η εμπαγλιφλοζίνη φαίνεται να έχει τις γνωστές πλέον θετικές καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. (Εικόνα)



Το γεγονός ότι σχεδιάζονται αυτού του τύπου κλινικές μελέτες υποδεικνύει την ανάγκη που υπάρχει για περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης των αναστολέων SGLT2 στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην όλη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

3.3.2. Cherney et al

Οι Cherney και συνεργάτες δημοσίευσαν το 2014 στο Cardiovascular Diabetology μία πρωτότυπη έρευνα που μελέτησε τις επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης στην αρτηριακή σκληρία και στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 [76].

Στη συγκεκριμένη έρευνα, που αρχικά σχεδιάστηκε για τη μελέτη των αιμοδυναμικών αλλαγών στους νεφρούς, μελετήθηκε και η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αρτηριακή σκληρία ασθενών με διαβήτη τύπου 1, κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικής και υπεργλυκαιμικής καθήλωσης (clamped euglycemia & hyperglycemia).

Οι SGLT2 δεν έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, ωστόσο έχει ενδιαφέρον να δούμε τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας: η εμπαγλιφλοζίνη φάνηκε

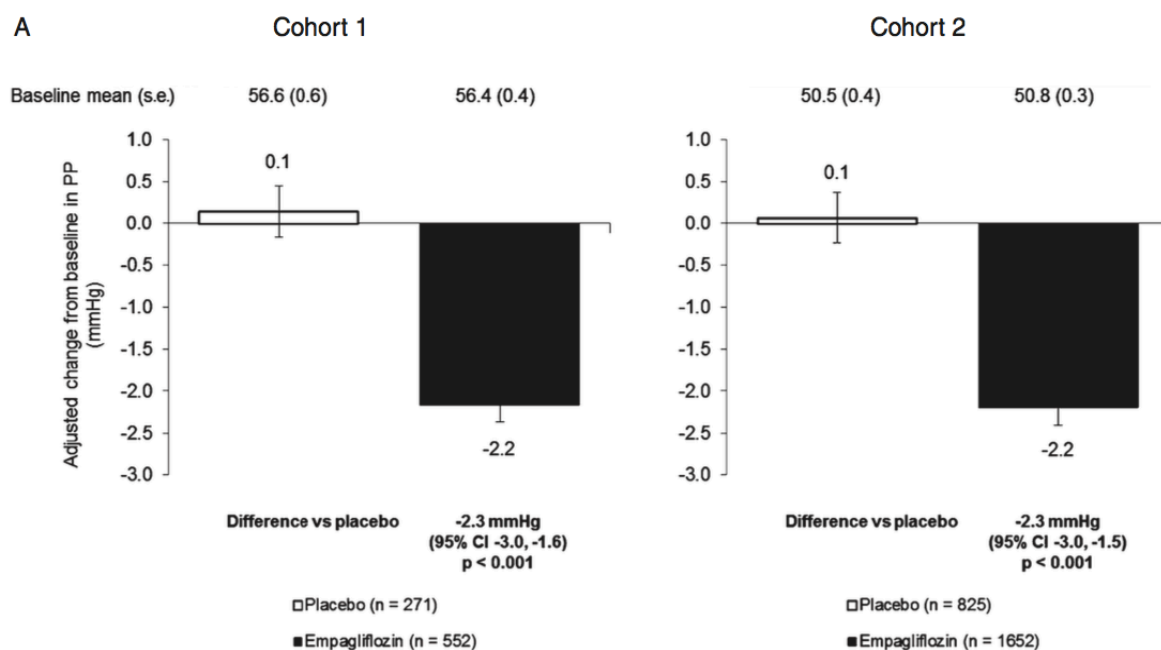
να μειώνει στατιστικά σημαντικά τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας (PWV, AI) και στις δύο καταστάσεις, ευγλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας. Αυτό υποδεικνύει ότι η ευνοϊκή δράση που φαίνεται να έχει το φάρμακο στο αγγείο, γίνεται μέσω μονοπατιών πέρα από τη γλυκαιμική ρύθμιση. Ωστόσο ένα μειονέκτημα της συγκεκριμένης έρευνας είναι ότι μελετήθηκαν νέοι ασθενείς με ανεπίπλεκτο διαβήτη τύπου 1, οπότε τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευθούν και για μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.3.3. Chilton et al

Ακολουθεί μία post hoc analysis που δημοσιεύθηκε το 2015 από τους Chilton et al, στο περιοδικό Diabetes, Obesity and Metabolism, και αφορούσε στην επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αρτηριακή πίεση και σε δείκτες αρτηριακής σκληρίας [77]

Πρόκειται για εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση δεδομένων από δύο κοορτές ασθενών: η πρώτη είναι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση από μία μελέτη φάσης III κατά την οποία έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες (N=823), και η δεύτερη από ασθενείς με ΣΔ2 από 4 πιλοτικές μελέτες που τέθηκαν σε αγωγή για 24 εβδομάδες (N=2447).

Από τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης φάνηκε ότι η έμπαγλιφλοζίνη, και στις δύο ομάδες, μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την πίεση παλμού (PP, βλ. Εικόνα), τη μέση αρτηριακή πίεση, και το γινόμενο συχνότητας - πίεσης ή διπλό γινόμενο, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.



Παρόλο που το PWV είναι το gold standard στη εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας, σύμφωνα και με τους συγγραφείς της μελέτης, οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν στους παραπάνω δείκτες μπορούν να μεταφραστούν σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας και κατ' επέκταση και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.3.4. Fuel Hypothesis

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της EMPA-REG OUTCOME που έδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας καθώς και στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, η επιστημονική κοινότητα έδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη μελέτη των προτεινόμενων μηχανισμών. Και με δεδομένο ότι τα θετικά αποτελέσματα της εμπαγλιφλοζίνης φάνηκαν ήδη από το πρώτο τρίμηνο της μελέτης, κάποιοι ερευνητές θεωρούν μάλλον απίθανο το να συνεισέφεραν σε αυτά οι

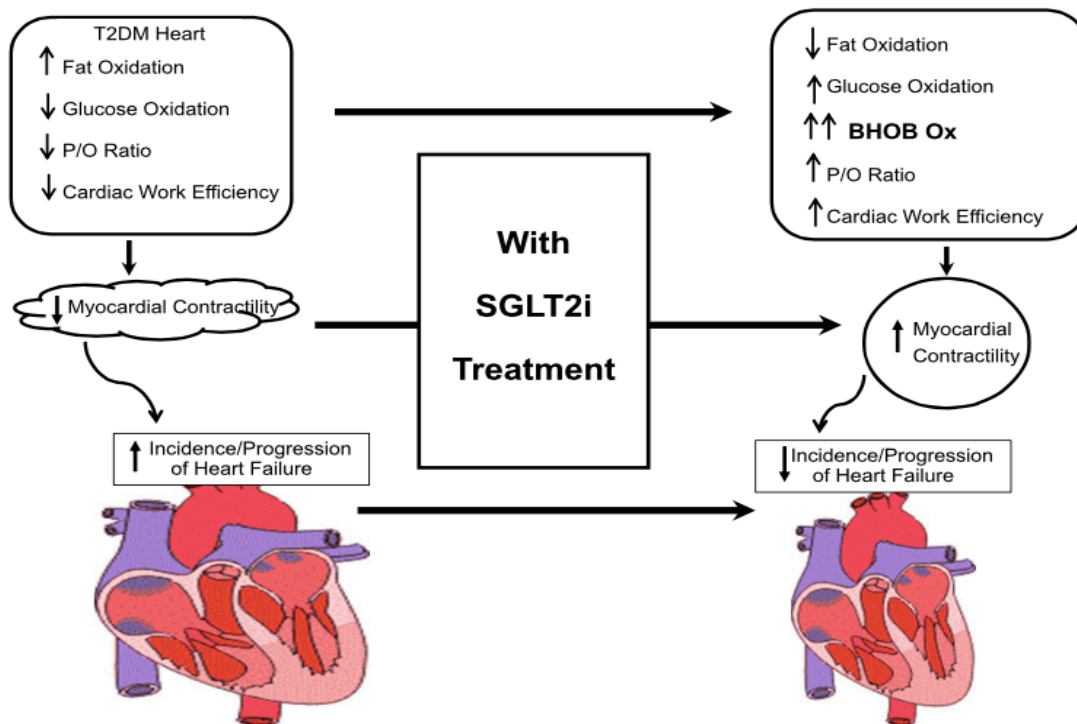
ήπιες βελτιώσεις στη γλυκαιμία, στα λιπίδια, στην αρτηριακή πίεση ή στο αγγειακό ενδοθήλιο. Έτσι αναπτύχθηκε η υπόθεση (Mudaliar et al) ότι το καρδιαγγειακό όφελος, όπως και το όφελος στη νεφρική λειτουργία, που προσφέρει η εμπαγλιφλοζίνη οφείλεται στην αλλαγή του «καυσίμου» που μεταβολίζει το μυοκάρδιο και ο νεφρός: από την οξείδωση λίπους και γλυκόζης προς το περισσότερο αποδοτικό «υπερκαύσιμο», τα κετονοσώματα [78].

Το φυσιολογικό μυοκάρδιο έχει την ευελιξία να αλλάζει καύσιμο, ανάμεσα σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκόζη. Στους ασθενείς με διαβήτη αυτή η ευελιξία έχει διαταραχθεί και το μυοκάρδιο εξαρτάται περισσότερο από τα λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ενεργειακό κόστος. Αυτό το σενάριο έχειδειχθεί και σε μίας μικρής κλίμακας μελέτη όπου μετρήθηκε η οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το μυοκάρδιο με τη χρήση PET [79]. Με την παραδοχή ότι το μυοκάρδιο του διαβητικού ασθενούς δε μπορεί να χρησιμοποιήσει ορθά τα «παραδοσιακά» καύσιμα, έχει προταθεί ότι η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη, μέσω της αυξημένης παραγωγής κετονοσωμάτων, αλλάζει το μεταβολισμό καυσίμου προς τις κετόνες, που είναι πιο αποδοτικές ενεργειακά.

Η αυξημένη παραγωγή κετονών με τη χρήση αναστολέων SGLT2 έχει επαρκώς τεκμηριωθεί με μελέτες, όπως των Ferrannini et al, όπου μεταξύ άλλων βρέθηκε αύξηση των επιπέδων β- υδροξυβουτυρικού οξέος, ειδικά με τη χρόνια χρήση της εμπαγλιφλοζίνης [80,81]. Αντίστοιχα, μελέτη σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια υπέδειξε ότι σε αυτούς τους ασθενείς αλλάζει ο μεταβολισμός των κετονοσωμάτων: μειώνεται η χρήση από τους σκελετικούς μύες, ενώ φαίνεται να διατηρείται στο μυοκάρδιο [82].

Σε αυτή τη βάση, και με την υπόθεση των κετονών ως υπερ- καυσίμου, δίδεται και σχηματικά από τους Mudaliar και συνεργάτες [78] ο προτεινόμενος μηχανισμός με τον

οποίο η θεραπεία με αναστολείς SGLT2 συμβάλλει στη θετική έκβαση της καρδιακής ανεπάρκειας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (Εικόνα).



BHOB Ox: β-υδροξυβουτυρικό οξύ, **P/O Ratio:** αντανακλά τα μόρια ATP που παράγονται

Φυσικά υπάρχει και ο αντίλογος σε αυτή την υπόθεση του καρδιακού καυσίμου, όπως τον διατύπωσαν σε άρθρο τους οι Lapaschuk και συνεργάτες. Καταρχάς δεν είναι σαφές αν η αύξηση των κετονών στην καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί έναν θετικό ή αρνητικό μηχανισμό προσαρμογής. Ούτε σαφές το κατά πόσο η αυξημένη οξείδωση των κετονοσωμάτων είναι τελικά επιθυμητή για το μυοκάρδιο [83]. Επομένως χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η συσχέτιση της καρδιοπροστατευτικής δράσης των αναστολέων SGLT2 με την οξείδωση κετονών από το μυοκάρδιο.

3.4. Άλλοι αναστολείς SGLT2

Στην Ιαπωνία κυκλοφορούν και άλλα 3 φαρμακευτικά σκευάσματα της κατηγορίας των SGLT2 αναστολέων: Ipragliflozin, Luseogliflozin και Tofogliflozin. Παρακάτω παρατίθενται οι σχεδιασμοί κλινικών μελετών που αφορούν σε δύο από αυτά.

3.4.1. Tanaka et al

Οι Tanaka και συνεργάτες δημοσίευσαν το 2016 στο Cardiovascular Diabetology το σχεδιασμό της μελέτης PROTECT [84], η οποία έχει ως σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης του αναστολέα SGLT2 Ipragliflozin στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT, Intima Media Thickness).

Πρόκειται για μία συνεχιζόμενη μελέτη παρέμβασης φάσης IV, σχεδιασμένη ως μελέτη PROBE (Prospective, Randomized, Open- label, Blinded Endpoint). Η υπόθεση των συγγραφέων είναι ότι η προσθήκη Ipragliflozin σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, θα επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων. Και προς τεκμηρίωση αυτής της υπόθεσης, θα στρατολογηθούν 480 άτομα τα οποία θα τυχαιοποιηθούν 1:1 να λάβουν αγωγή με Ipragliflozin ή εικονικό φάρμακο και θα παρακολουθηθούν συνολικά για 24 μήνες. Η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης θα εκτιμάται με το IMT, και οι επισκέψεις για επανεκτίμηση θα γίνονται στους 3,6,12 και 24 μήνες.

Αυτή είναι η πρώτη κλινική μελέτη για την επίδραση ενός αναστολέα SGLT2 στο IMT των καρωτίδων αρτηριών, ενός καλά μελετημένου δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Στο παρελθόν έχουν γίνει αντίστοιχες μελέτες για άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως αυτή των Mazzone και συνεργατών για την πιογλιταζόνη (JAMA 2006) που φάνηκε να έχει θετική επίδραση στο καρωτιδικό IMT [85], αλλά και πιο πρόσφατες μελέτες από τους Mita et al, σχετικά με τους DPP4 αναστολείς σιταγλιπτίνη

και αλογλιπτίνη (Diabetes Care 2016) [86,87]. Έχει ενδιαφέρον λοιπόν να δούμε τα αποτελέσματα αυτής της συνεχιζόμενης μελέτης από την Ιαπωνία.

3.4.2. Katakami et al

Στη λογική της προηγούμενης έρευνας, και με σκοπό την ανάδειξη της επίδρασης του SGLT2 αναστολέα tofogliflozin στο καρωτιδικό IMT, οι Katakami και συνεργάτες σχεδίασαν τη μελέτη UTOPIA [88]. Ο σχεδιασμός και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού περιεγράφηκαν σε δημοσίευση στο έντυπο Diabetes Therapy το 2017.

Και σε αυτή την περίπτωση πρόκειται για μία συνεχιζόμενη μελέτη παρέμβασης, σχεδιασμένη ως μελέτη PROBE (Prospective, Randomized, Open- label, Blinded Endpoint) σε 24 κέντρα της Ιαπωνίας. Έχουν ήδη εισαχθεί στη μελέτη 169 ασθενείς στην ομάδα της tofogliflozin και 171 ασθενείς στην ομάδα χωρίς αναστολέα SGLT2.

Χαρακτηριστικό των ασθενών, το οποίο διαφοροποιεί τη μελέτη από την προηγούμενη, είναι ότι όλοι είχαν ελεύθερο ιστορικό για καρδιαγγειακή νόσο. Ο χρόνος παρακολούθησης θα είναι 104 εβδομάδες και οι επισκέψεις παρακολούθησης στις 26, 52, 78 και 104 εβδομάδες αντίστοιχα.

Μειονεκτήματα και των δύο μελετών είναι ότι αφορούν σε open-label μελέτες, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την κρίση των ερευνητών, αλλά κυρίως ότι αφορούν σε συγκεκριμένο πληθυσμό μελέτης: και στις δύο περιπτώσεις μελετήθηκαν μόνο Ιάπωνες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μια κοορτή με σχετικά χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ωστόσο, παρά τα μειονεκτήματα, οι μελέτες αυτές έχουν να προσφέρουν κάτι νέο: τη μελέτη της επίδρασης SGLT2 αναστολέων στην εξέλιξη του IMT των καρωτίδων, ένα δείκτη που έχει σαφώς συσχετιστεί με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Και ειδικά στον πληθυσμό με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, θα μπορέσει με αυτόν τον

τρόπο να εκτιμηθεί και ο ρόλος των αναστολέων SGLT2 στην πρωτογενή πρόληψη, κάτι που εξ' όσων γνωρίζουμε δεν έχει προσδιοριστεί στις μέχρι τώρα μελέτες.

3.5. Σύνοψη

Τα αποτελέσματα ή ο σχεδιασμός των σημαντικότερων μελετών για την επίδραση των αναστολέων SGLT2 στο αγγείο παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα:

Μελέτη	Παράμετροι	Σχόλια
Shigiyama et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. 2017	Διαφορά στο FMD μετά από προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη μετορμίνη για 16w	Στατιστικά σημαντική βελτίωση στον πληθυσμό με $HbA1c \geq 7\%$
Solini et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. 2017	Διαφορά σε FMD και PWV μετά από θεραπεία 2 ημερών με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με υδροχλωροθειαζίδη	Στατιστικά σημαντική βελτίωση και στα δύο <i>Μικρή πιλοτική μελέτη- πολύ βραχεία θεραπεία</i>
Gaspari et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. 2018	In vitro επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε διεγερμένα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα	Μείωση παραγωγής/ έκφρασης ICAM-1, VCAM-1, PAI-1 και NFκB – θετική επίδραση στο ενδοθήλιο <i>Προκλινική μελέτη</i>
Pfeifer et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. 2017	Διαφορά στην πίεση παλμού, μέση αρτηριακή πίεση, διπλό γινόμενο σε θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με placebo	Στατιστικά σημαντική βελτίωση <i>Post hoc analysis</i> <i>Μελετήθηκαν έμμεσοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας</i>

Tanaka et al. Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. 2017	Διαφορά στην αντιδραστική υπεραιμία (όπως υπολογίζεται από τονομετρία περιφερικής αρτηρίας) σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με placebo	Συνεχιζόμενη μελέτη Η πρώτη μελέτη για την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην ενδοθηλιακή λειτουργία
Cherney et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. 2014	Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στο PWV ασθενών με διαβήτη τύπου 1, κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικής και υπεργλυκαιμικής καθήλωσης	Στατιστικά σημαντική βελτίωση ανεξάρτητα από κατάσταση γλυκαιμίας <i>Μελέτη σε ασθενείς τύπου 1</i>
Chilton et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. 2015	Διαφορά στην πίεση παλμού, μέση αρτηριακή πίεση, διπλό γινόμενο σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με placebo	Στατιστικά σημαντική βελτίωση <i>Post hoc analysis</i> <i>Μελετήθηκαν έμμεσοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας</i>
Tanaka et al. Rationale and design of a multicenter randomized controlled study to evaluate the preventive effect of ipragliflozin on carotid atherosclerosis: the PROTECT study. 2016	Επίδραση του αναστολέα SGLT2 ipragliflozin στην πρόοδο του IMT των καρωτίδων – 2ετής παρακολούθηση	Συνεχιζόμενη μελέτη Η πρώτη μελέτη για την επίδραση ενός αναστολέα SGLT2 στο καρωτιδικό IMT <i>Έγκριση μόνο στην Ιαπωνία</i>
Katakami et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Utopia Trial for Preventing Diabetic Atherosclerosis Using an SGLT2 Inhibitor: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel- Group Comparative Study. 2017	Επίδραση του αναστολέα SGLT2 tofogliflozin στην πρόοδο του IMT των καρωτίδων – 2ετής παρακολούθηση	Συνεχιζόμενη μελέτη για την επίδραση ενός αναστολέα SGLT2 στο καρωτιδικό IMT σε ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου <i>Έγκριση μόνο στην Ιαπωνία</i>

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα πρώτο συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει είναι ότι η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στην αθηρωμάτωση αποτελεί ερώτημα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα, καθώς έχουν διεξαχθεί και συνεχίζουν να σχεδιάζονται αρκετές μελέτες αναφορικά με το θέμα.

Σχετικά με τη δαπαγλιφλοζίνη, όπως φάνηκε από τη μελέτη DEFENCE, έχει μάλλον θετική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ήταν η πρώτη μελέτη για την επίδραση ενός αναστολέα SGLT2 στο FMD και φάνηκε ότι η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη μετορμίνη έχει θετική επίδραση, ιδιαίτερα στον πληθυσμό χωρίς καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτή η θετική επίδραση φάνηκε και στην πιλοτική μελέτη των Solini και συνεργατών, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση στο FMD και PWV μετά από “οξεία” χορήγηση του φαρμάκου, αλλά και στην προκλινική μελέτη των Gaspari και συνεργατών, όπου φάνηκε ότι η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* μείωσε την παραγωγή και έκφραση ουσιών που οδηγούν σε βλάβη του ενδοθηλίου.

Επιπλέον, *post hoc* ανάλυση των Bays και συνεργατών για την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στα λιπίδια δεν είχε συμπεράσματα συμβατά με την ευνοϊκή δράση που φαίνεται να έχουν οι SGLT2 αναστολείς στο καρδιαγγειακό σύστημα, κάτι που την απομακρύνει από ενδεχόμενο μηχανισμό καρδιαγγειακής προστασίας.

Όσον αφορά στην καναγλιφλοζίνη, η αναζήτηση μελετών για τη συσχέτιση της με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης δεν έφερε σημαντικά αποτελέσματα. Μόνο τα αποτελέσματα *post hoc* ανάλυσης των Pfeifer et al σχετικά με την επίδραση στην αρτηριακή σκληρία όπου φάνηκε εμμέσως, από μετρήσεις και υπολογισμούς περιφερικών πιέσεων, η θετική της δράση.

Ειδικά για την καναγλιφλοζίνη που, από τα αποτελέσματα της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας CANVAS, φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ακρωτηριασμών κάτω άκρων, θα ήταν χρήσιμο και ενδιαφέρον να σχεδιαστούν κλινικές μελέτες αναφορικά με την επίδραση της σε καλά τεκμηριωμένους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας.

Ο αναστολέας SGLT2 που έχει προσελκύσει το μεγαλύτερο ίσως ενδιαφέρον των ερευνητών είναι η εμπαγλιφλοζίνη, μετά και από τα εντυπωσιακά οφέλη που έδειξε στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME. Οι περισσότερες βέβαια υπάρχουσες μελέτες αφορούν σε περαιτέρω αναλύσεις της EMPA-REG και σε ανασκοπήσεις για τους πιθανούς μηχανισμούς αυτής της ευνοϊκής δράσης. Λίγες έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση της στο αγγείο, όπως αυτή των Chilton et al, που μελετώντας πληθυσμούς από τυχαιοποιημένες μελέτες, έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει την αρτηριακή πίεση και έχει θετική επίδραση στην αρτηριακή σκληρία.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για τη σχέση της εμπαγλιφλοζίνης με την ενδοθηλιακή λειτουργία διεξάγεται από τους Tanaka και συνεργάτες και αφορά στη μελέτη της επίδρασης της στην αντιδραστική υπεραιμία, όπως υπολογίζεται από τονομετρία περιφερικής αρτηρίας (RHI-PAT). Παράλληλα υπολογίζονται και ο δείκτης AI, το HRV και ως ένα από τα δευτερεύοντα σημεία το PWV. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Πέρα από τους 3 αναστολείς SGLT2 που κυκλοφορούν στη χώρα μας, στην Ιαπωνία έχουν εγκριθεί 3 ακόμα ουσίες (ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin). Και έχουν σχεδιαστεί κλινικές μελέτες για την επίδραση των ipragliflozin και tofogliflozin στο IMT των καρωτίδων, οι οποίες μάλιστα περιλαμβάνουν και ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλο που πρόκειται για ουσίες που δεν έχουν έγκριση στη χώρα μας, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, αλλά και ο σχεδιασμός τους, έχουν ενδιαφέρον

καθώς η επίδραση στην πρόοδο του IMT, και δη σε πληθυσμό με ελεύθερο καρδιαγγειακό ιστορικό, δίνει μια άλλη διάσταση στο ρόλο των αναστολέων SGLT2: αυτή της πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Βέβαια πέρα από τα ευρήματα σχετικά με την επίδραση στο αγγείο, έχουν αναπτυχθεί και διατυπωθεί και άλλες υποθέσεις για το μηχανισμό με τον οποίο οι αναστολείς SGLT2 οφελούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Μία υπόθεση που έχει αρκετούς υποστηρικτές είναι αυτή του «καυσίμου» για την καρδιά, που έχει αναπτυχθεί για τη δράση της εμπαγλιφλοζίνης και σχετίζεται με την αύξηση των κετονοσωμάτων.

Επίσης από τις ανασκοπήσεις που έχουν δημοσιευθεί προκύπτουν αρκετά πιθανά μονοπάτια καρδιαγγειακού οφέλους πέρα από τον έλεγχο της γλυκαιμίας, όπως (i) η μείωση του σπλαχνικού λίπους που μειώνει τη φλεγμονή και την αθηρογένεση, (ii) η αύξηση της αιμοσφαιρίνης/ αιματοκρίτη που πιθανά οδηγεί σε καλύτερη οξυγόνωση των ιστών και συγκεκριμένα του μυοκαρδίου, (iii) η μείωση του ουρικού οξέος που συνδέεται ως ανεξάρτητος παράγοντας με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι αναστολείς SGLT2 φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, καθώς έχει παρατηρηθεί ευνοϊκή δράση σε δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας. Και είναι πιθανό αυτή η θετική επίδραση να αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι SGLT2 αναστολείς ασκούν την πλειοτρόπο καρδιοπροστατευτική τους δράση. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες, σε συνδυασμό και με τα αναμενόμενα αποτελέσματα από μελέτες που διεξάγονται ήδη, για να μπορέσει αυτή η συσχέτιση να τεκμηριωθεί πιο ισχυρά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Πάγκαλος Εμ. Η Ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη. Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες Απόψεις, Καζάκος Κ. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2016
- [2] Leopold EJ. Aretaeus the Cappadocian *in* Diabetes Its Medical and Cultural History, ed. D von Engelhardt , Springer Verlag 1985
- [3] Eknoyan G, Nagy J. A History of Diabetes Mellitus or How a Disease of the Kidneys Evolved Into a Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005 Apr;12(2):223-9
- [4] The Discovery of Insulin. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014
- [5] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Ορισμός, Ταξινόμηση και Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2018.
- [6] American Diabetes Association. Standards in Medical Care of Diabetes 2018. *Diabetes Care*
- [7] World Health Organization. Diabetes fact sheet.
- [8] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017
- [9] Gerich J. Oral Hypoglycemic Agents. *N Engl J Med* 1989; 321:1231-1245
- [10] Sen S, Chakraborty R, De B. Diabetes Mellitus in 21st Century, Springer 2016
- [11] Kahn S, Cooper M, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 Diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet* 2014; 383(9922):1068-1083
- [12] Μελιδώνης Α. Σακχαρώδης Διαβήτης 2010, Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής, Ιγκρετινομιμητικά και DPPIV αναστολείς. Εκδόσεις Γ.Β. Παρισιάνος
- [13] Λιόντος Α, Κλούρας Ε, Φλωρεντίν Μ, *et al.* SGLT2 αναστολείς: Τι μας επιφυλάσσει το άμεσο μέλλον. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 2015; 6(2):103–110

- [14] European Medicines Agency. SGLT2 Inhibitors
- [15] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Αντιμετώπιση της Υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2018
- [16] Mitrakou A. Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93 (1):S66-72
- [17] Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism.* 2014; 63(10):1228-37
- [18] Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004; 447: 510-18
- [19] Παπαζαφειροπούλου Α, Παπαγεωργίου Ι, Σφαντού Δ, Παππάς Σ. Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 26, 1: 25-31, 2013
- [20] Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(7):551-9
- [21] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010 Feb; 27(2):136-42
- [22] Bailey J. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci.* 2011; 32(2):63-71
- [23] Jardiane, INN-Empagliflozin – Europa EU
- [24] EMA Europa. Παραρτημα IV, Επιστημονικά πορίσματα
- [25] European Medicines Agency. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. EMA/265224/2016

- [26] European Medicines Agency. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. EMA/76661/2017
- [27] SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. EMA/118223/2017
- [28] Nissen S, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471
- [29] U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008
- [30] Zinman B, Wanner C, Lachin J, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28
- [31] Inzucchi S, Zinman B, Fitchett D, *et al.* How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41:356–363
- [32] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, *et al.* Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal* 2016; 37, 1526–1534
- [33] Pham S, Chilton R. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Med.* 2017; 130(6S):S57-S62
- [34] Wanner C, Inzucchi S, Lachin J, *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):323-34
- [35] Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57

- [36] Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01730534
- [37] World Health Organization. The top 10 causes of death.
- [38] Junqueira's Βασική Ιστολογία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2003
- [39] Ντούπης Ι, Γλυκοφρύδη Σ, Ανδριανέσης Β. Αθηροσκλήρωση στο σακχαρώδη διαβήτη. Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες Απόψεις, Καζάκος Κ. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2016
- [40] Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart*. 2007; 93(8): 1001–1007
- [41] Paoletti R1, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004; 109(23 Suppl 1):III20-6
- [42] Yu X, Fu Y, Zhang D, Yin K, Tang C. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23;424:245-52
- [43] Kumar, Cotran, Robbins. Βασική παθολογική ανατομία. 7^η έκδοση – 2000. Εκδόσεις Παρισιάνου
- [44] Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, *et al*. Prevention conference V: beyond secondary prevention, identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden, writing group III. *Circulation* 2000; 101:E16-22
- [45] Roman M, Naqvi T, Gardin J, *et al*. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:943-954

- [46] Mancini J, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV22-30
- [47] Touboul P, Hennerici M, Meairs S, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004 –2006). *Cerebrovascular Dis* 2007; 23:75–80
- [48] Hodis H, Mack W, LaBree L, *et al.* The role of carotid arterial intima-medial thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269
- [49] Simon A, Gariepy J, Chironi G, *et al.* Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(2):159-69
- [50] Bots M, Hofman A, Grobbee D. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke* 1997; 28:2442-2447
- [51] Mookadam F, Tanasunont W, Jalal U, *et al.* Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk. *Future Cardiol.* 2011 Mar;7(2):173-82. doi: 10.2217/fca.11.2
- [52] Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5
- [53] Cohn J, Quyyumi A, Hollenberg N, *et al.* Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 109(25 suppl 1):IV31–IV46
- [54] Sorensen K, Celermajer D, Spiegelhalter D, *et al.* Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995 Sep;74(3):247-53
- [55] Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91:553-558

- [56] Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. New York, NY: Oxford University Press; 2005: 80–82
- [57] Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, *et al.* Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des* 2009;15:245e53
- [58] Georgiopoulos G, Stamatelopoulos K, Lambrinoudaki I, *et al.* Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2009;54:98e105
- [59] Protogerou A, Papaioannou T, Blacher J, *et al.* Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25:265e72
- [60] Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909
- [61] Beckman JA¹, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287(19):2570-81
- [62] Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 340(2):115-12
- [63] Cohen R. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995; 38(2):105-28
- [64] Donato A, Morgan G, Walker A, *et al.* Cellular and Molecular Biology of Aging Endothelial Cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89(0 0): 122–135
- [65] Semenkovich C. We Know More Than We Can Tell About Diabetes and Vascular Disease: The 2016 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2017; 66:1735–1741

- [66] Hunt KJ, Baker N, Cleary P, *et al.* Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013; 231(2):315-22
- [67] Cohen R. Role of nitric oxide in diabetic complications. *Am J Ther*. 2005; 12(6):499-502
- [68] Cooper ME, El-Osta A, Allen TJ, *et al.* Metabolic Karma-The Atherogenic Legacy of Diabetes: The 2017 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2018; 67:785–790
- [69] Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, *et al.* Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):84
- [70] Bays H, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg J. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of Clinical Lipidology* 2017; 11: 450–458
- [71] Solini A, Giannini L, Seghieri M, *et al.* Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):138
- [72] Gaspari T, Spizzo I, Liu H, *et al.* Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2018; 15(1):64-73
- [73] Pfeifer M, Townsend R, Davies M, Vijapurkar U, Ren J. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):29

- [74] Budoff M, Wilding J. Effects of canagliflozin on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2017; 71(5)
- [75] Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, *et al.* Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:48
- [76] Cherney D, Perkins B, Soleymanlou N, *et al.* The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014, 13:28
- [77] Chilton R, Tikkanen I, Cannon C, *et al.* Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 1180–1193
- [78] Mudaliar S, Alloju S, Henry R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardioresenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1115–1122
- [79] Mather K, Hutchins G, Perry K, *et al.* Assessment of myocardial metabolic flexibility and work efficiency in human type 2 diabetes using 16-[18F] fluoro-4-thiapalmitate, a novel PET fatty acid tracer. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E452–E460
- [80] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108–1114
- [81] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, *et al.* Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65:1190–1195
- [82] Janardhan A, Chen J, Crawford PA. Altered systemic ketone body metabolism in advanced heart failure. *Tex Heart Inst J* 2011; 38:533– 538

- [83] Lopaschuk G, Verma S. Empagliflozin's Fuel Hypothesis: Not so Soon. *Cell Metabol* 2016; 24(2):200-2
- [84] Tanaka A, Murohara T, Taguchi I, *et al.* Rationale and design of a multicenter randomized controlled study to evaluate the preventive effect of ipragliflozin on carotid atherosclerosis: the PROTECT study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:133
- [85] Mazzone T, Meyer P, Feinstein S, *et al.* Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima - media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2572-81
- [86] Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, *et al.* Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016; 39:455–64
- [87] Mita T, Katakami N, Yoshii H, *et al.* Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2016; 39:139–48
- [88] Katakami N, Mita T, Yoshii H, *et al.* Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Utopia Trial for Preventing Diabetic Atherosclerosis Using an SGLT2 Inhibitor: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel- Group Comparative Study. *Diabetes Ther* 2017; 8:999–1013