

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

«Καρδιαγγειακή ασφάλεια και SGLT 2 αναστολείς»

Παναγούλα Παναγοπούλου

Επιβλέπων καθηγητής: Νικόλαος Παπάνας

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Καρδιαγγειακή ασφάλεια και SGLT 2 αναστολείς»

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Παναγούλα Παναγοπούλου

Επιβλέπων καθηγητής: Νικόλαος Παπάνας

ΑΘΗΝΑ 2018

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

1. Καθηγητής Νικόλαος Παπάνας

2. Καθηγητής Νικόλαος Τεντολούρης

3. Επίκουρη καθηγήτρια Αναστασία Θανοπούλου

Ημερομηνία εξέτασης: 13 Σεπτεμβρίου 2018

Ευχαριστίες

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

Τον καθηγητή Νικόλαο Παπάνα που ως επιβλέπων αυτής της εργασίας υπήρξε καθοδηγητής και υποστηρικτής καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της, αλλά και ως εξαιρετικός δάσκαλος – ομιλητής μου προσέφερε ανιδιοτελώς γνώσεις και κλινική εμπειρία.

Τον Διευθυντή Παθολόγο Ηλία Μυγδάλη χάρις στον οποίο ξεκίνησε η επιστημονική και επαγγελματική μου πορεία, καθώς υπήρξε το άτομο που με «μύησε» στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Η συνεχής καθοδήγησή του και η εκπαίδευση στο Διαβητολογικό Κέντρο του Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. με βοήθησαν στην εξέλιξη μου σε επιστημονικό επίπεδο.

Τον Καθηγητή Νικόλαο Τεντολούρη καθώς και όλους τους καθηγητές – ομιλητές του μεταπτυχιακού προγράμματος «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» για τις καινούργιες και εξειδικευμένες γνώσεις που θέλησαν ακούραστα να μας μεταλαμπαδεύσουν.

Τέλος να ευχαριστήσω τους συναδέλφους για τις ώρες που συμπορευτήκαμε στη διάρκεια του εκπαιδευτικού προγράμματος και την οικογένεια μου για την πολύτιμη στήριξη σε όλα μου τα βήματα.

Πίνακας Περιεχομένων

| | |
|---|----|
| Περίληψη..... | 5 |
| Abstract | 6 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | |
| 1. Εισαγωγή | |
| 1.1. Ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη | 7 |
| 1.2. Ορισμός και ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη..... | 9 |
| 1.3. Διάγνωση και επιδημιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη..... | 11 |
| 1.4. Καρδιαγγειακή νόσος και Σακχαρώδης Διαβήτης..... | 12 |
| 1.5. Θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη..... | 14 |
| 2. Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLTs2) | 19 |
| 2.1. Ο ρόλος και ο μηχανισμός δράσης των SGLTs2..... | 19 |
| 2.2. Βασικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με αναστολείς SGLTs2..... | 22 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | |
| 3. Σκοπός | 27 |
| 4. Μέθοδοι | 28 |
| 5. Αποτελέσματα | 29 |
| 5.1. EMPA-REG..... | 29 |
| 5.2. CANVAS..... | 31 |
| 5.3 DECLARE-TIMI 58..... | 33 |
| 5.4 CVD-REAL..... | 34 |
| 5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες και προβληματισμοί..... | 35 |
| 5.6 Πιθανοί μηχανισμοί επεξηγούντες την καρδιοπροστασία των SGLT 2 αναστολέων..... | 38 |
| 6. Συμπεράσματα | 40 |
| BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ..... | 42 |

Περίληψη

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Κατά συνέπεια, όταν επιλέγονται αντιδιαβητικά φάρμακα για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είναι σημαντικό αυτά να μην αυξάνουν αυτόν τον κίνδυνο και ιδανικά θα πρέπει να ελαττώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνά τη συσχέτιση των αναστολέων SGLT2 με την καρδιαγγειακή νόσο και αποδεικνύει το καρδιαγγειακό τους όφελος. 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. Επίσης μελετάται η βιβλιογραφία για τους προτεινόμενους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι αναστολείς SGLT2 προσφέρουν καρδιαγγειακό όφελος.

Abstract

Epidemiological data suggest that type 2 diabetes mellitus significantly increases the risk of cardiovascular events. Therefore, when selecting antidiabetic medication to regulate the glycemic levels in patients with type 2 diabetes, it is important that the drugs do not increase this risk and ideally should reduce cardiovascular morbidity and mortality. The present bibliographic review investigates the association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular disease and demonstrates their cardiovascular benefit. In the EMPA-REG OUTCOME and CANVAS studies, empagliflozine and canaglifosin respectively reduced significantly cardiovascular deaths in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus. In addition, it's being studied the literature on the proposed mechanisms through which SGLT2 inhibitors offer cardiovascular benefit.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει αναγνωρισθεί ως ιατρικό πρόβλημα εδώ και περίπου 3.500 χρόνια. Η πρώτη περιγραφή του βρέθηκε σε χειρόγραφο του 1552 όταν ένας Αιγύπτιος γιατρός περιέγραφε μια νόσο με πολυουρία και λιποσαρκία αλλά δίχως πόνους. Η ονομασία της νόσου, όμως, προήλθε από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη (2^{ος} αι. μ.Χ.) εκ του ρήματος «διαβαίνω» με σκοπό να περιγράψει ένα βασικό σύμπτωμα της νόσου, την πολυουρία, η οποία προκαλείται στον ασθενή καθώς το νερό που πίνει για να σβήσει τη δίψα του «διαβαίνει» σαν μέσα από σιφώνιο [1]. Από την Αίγυπτο και την Ελλάδα έως την Κίνα, γιατροί αποτυπώνουν τη νόσο. Ο Ινδός Susruta του 6ου αι. την αποκαλεί «νόσο με ούρα-μέλι» προχωρώντας μάλιστα σε καταγραφή των επιπλοκών της. Τρεις αιώνες αργότερα ο Άραβας Avicenna περιγράφει τη διαβητική γάγγραινα και διατυπώνει θεωρίες για την νευρική φύση του διαβήτη και το ρόλο του ήπατος στην εξέλιξή του. Τη διαπίστωση του Ινδού Susruta, ότι τα διαβητικά ούρα είναι γλυκά σαν ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη, θα διατυπώσει και ο Άγγλος Tomas Willis στα μέσα του 17ου αι. και θα προσθέσει το όνομα «σακχαρώδης» στο διαβήτη (Diabetes Melitus) και θα περιλάβει την γευστική εξέταση των ούρων ως μέρος ποιοτικού προσδιορισμού τους. Η απόδειξη ότι τα σάκχαρα αυτά είναι γλυκόζη ανήκει στον M. Cherleul (1815) [2].

Από τα τέλη του 18ου αι. είχαν αρχίσει να εμφανίζονται ενδείξεις συσχέτισης του διαβήτη με το πάγκρεας. Γνωστές είναι οι παρατηρήσεις του Thomas Cawley

(1788) και τα πειράματα του Γάλλου Claude Bernard (1870). Ωστόσο, ήταν ένας φοιτητής Ιατρικής στο Βερολίνο, ο Paul Langerhans (1847-1888) που παρατήρησε με το μικροσκόπιό του σωρούς κυττάρων στο πάγκρεας του κουνελιού που αποκαλούμε νησίδια (τα ομώνυμα νησίδια Langerhans), όμως δεν τα συσχέτισε με τον διαβήτη. Το 1889 δύο γιατροί από το Στρασβούργο, οι Oscar Minkowski και Joseph von Mering αφαιρούν το πάγκρεας από σκύλους και διαπιστώνουν ότι εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του διαβήτη, η πολυουρία και η πολυδιψία.

Ο αγώνας για τη διάγνωση σύντομα έδωσε τη θέση του στον αγώνα για θεραπεία πέρα από τις διατροφικές συστάσεις που ήδη ήταν γνωστές. Ο Ρουμάνος Paulesco δημοσίευσε ότι εκχύλισμα παγκρέατος θα μπορούσε να θεραπεύσει τον διαβήτη. Τελικά ο θρίαμβος έρχεται το 1921 όταν οι Καναδοί γιατροί Frederic Banting και Charles Best ανακαλύπτουν ότι η έλλειψη της Ινσουλίνης προκαλεί τον διαβήτη. Τον Ιανουάριο του 1922 χορηγήθηκε για πρώτη φορά ινσουλίνη σε άνθρωπο. Ήταν ο Leonard Thompson, 14 ετών, με βάρος μόνο 29 κιλά. Η ανταπόκριση ήταν θεαματική και ο νεαρός σώθηκε. Ο F. Banting και ο J.J.R. Macleod, ο διευθυντής του εργαστηρίου που ενθάρρυνε τις έρευνες, τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel το οποίο μοιράστηκαν με τους συνεργάτες τους [3].

Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι η σπουδή και η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη απασχόλησε τους διαχρονικά τους ειδικούς από όλα τα μήκη και τα πλάτη της γης. Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης, η εξέλιξη προχώρησε με σχετικά γρήγορους ρυθμούς. Η πρόοδος οφείλεται σε χιλιάδες επιστήμονες και

ερευνητές που παγκοσμίως θέτουν την επιστημονική τους οξυδέρκεια και το ερευνητικό τους έργο στην υπηρεσία της αντιμετώπισης του διαβήτη [4].

1.2. Ορισμός και ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης, ορμόνης που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, εξαιτίας της παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς, δηλαδή αντίστασης στην ινσουλίνη. Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με συνακόλουθες επιπλοκές του διαβήτη που είναι χαρακτηριστικές και αφορούν στην εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας με εκδηλώσεις στους οφθαλμούς, τους νεφρούς και τα περιφερικά νεύρα αλλά και επιπλοκές μακροαγγειοπάθειας με εκδηλώσεις από την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία [5, 6].

Με βάση την ταξινόμηση που ισχύει από το 1997 ο Σακχαρώδης Διαβήτης κατατάσσεται σε τέσσερις κατηγορίες [7]:

- α. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1): οφείλεται σε καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Διακρίνεται περαιτέρω σε δύο μορφές, τον ιδιοπαθή και τον ανοσολογικό.
- β. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2): οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς ανταπόκρισης του β-κυττάρου για την έκκριση της ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατεξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται ανάμεσα στο 5 – 10%. Αξίζει να σημειωθεί πως στην Ελλάδα έχει τριπλασιαστεί τα τελευταία 40 χρόνια και κυμαίνεται περί το 10%.
- γ. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης: πρόκειται για οποιασδήποτε βαρύτητας διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, η οποία διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κύησης.
- δ. Άλλοι τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη: προέρχονται από διάφορα άλλα αίτια, όπως οι γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση ινσουλίνης, νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά.

1.3. Διάγνωση και επιδημιολογία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Η διάγνωση του ΣΔ γίνεται από τη μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) [8].

Πιο συγκεκριμένα τα κριτήρια διάγνωσης ορίζονται ως εξής:

- 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) [9, 10]. Ωστόσο στην Ελλάδα το θέμα αυτό εξακολουθεί να βρίσκεται υπό διερεύνηση. 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. Επίσης, στη μέτρησή της δε θα πρέπει να παρεμβαίνουν καταστάσεις, όπως για παράδειγμα η αιμοσφαιρινοπάθεια που είναι πολύ συχνή στην Ελλάδα, οι οποίες μπορούν να κλονίσουν την αξιοπιστία της μέτρησης. Εν τούτοις, αξίζει να σημειωθεί πως τα τελευταία τρία περίπου χρόνια πολλά εργαστήρια της χώρας έχουν λάβει την απαραίτητη πιστοποίηση και είναι πιθανόν η HbA1c να συμπεριληφθεί, με περιορισμούς που έχουν αναφερθεί, στις αναγνωρισμένες μεθόδους διάγνωσης και από την ΕΔΕ [5].

Η νόσος έχει λάβει διαστάσεις «επιδημίας» σε παγκόσμιο επίπεδο λόγω των χαρακτηριστικών του σύγχρονου τρόπου ζωής και του αυξανόμενου προσδόκιμου επιβίωσης. Η καταπολέμηση των επιπλοκών της και εν γένει η διαχείρισή της συνεπάγονται ένα υπέρογκο κόστος [11]. Έρευνες σε διεθνές αλλά και εγχώριο επίπεδο μαρτυρούν τη ραγδαία αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ. Ενδεικτικά το 2030 ο συνολικός αριθμός των ασθενών με διαβήτη αναμένεται να φτάσει τα 439 εκατομμύρια (7,7% του παγκόσμιου πληθυσμού) [12], ενώ νέα μελέτη εκτιμά πως το 2040 ένας στους δέκα ενήλικες θα πάσχει από διαβήτη [13]. Ακόμα, ελληνικές έρευνες αποκαλύπτουν αυξανόμενα ποσοστά για τη χώρα μας [14, 15].

1.4. Καρδιαγγειακή νόσος και Σακχαρώδης Διαβήτης

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) είναι η πλέον σημαντική επιπλοκή του του ΣΔ καθώς είναι το κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας των πασχόντων σε ποσοστό 70 -75%, ενώ και οι διάφορες εκφράσεις της (στεφανιαία νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, περιφερειακή αγγειοπάθεια) είναι πολύ συχνότερες και σοβαρότερες στα άτομα με ΣΔ.

Για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου διενεργείται έλεγχος που αφορά τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακών νοσημάτων τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, ενώ χρησιμοποιούνται και εναλλακτικά εργαλεία προκειμένου για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου ειδικά για διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, σύμφωνα και με την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (ΑΗΑ) και μόνο η ύπαρξη διαβήτη κατατάσσει τον ασθενή σε ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αν

και εγείρονται σημαντικές διαφωνίες ως προς αυτό καθώς η ύπαρξη ή μη παραγόντων κινδύνου του ασθενούς μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας [16, 17].

Η αυξημένη εμφάνιση αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς ασθενείς δεν αφορά μόνο στις στεφανιαίες αρτηρίες αλλά εκφράζεται και ως πολυαγγειακή νόσος. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζεται με υπερδιπλάσια συχνότητα στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς όπως και η θνητότητα κατά την οξεία φάση του, αλλά και μετά την αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη [18]. Είναι, επίσης, πιο συχνό το φαινόμενο οι γυναίκες και οι διαβητικοί με ΣΔτ1 να υποφέρουν από δυσμενέστερες επιπλοκές.

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συσχετίζονται πολλαπλά με το ΣΔ. Οι διαβητικοί ασθενείς παθαίνουν έως τρεις φορές συχνότερα τέτοιου είδους επεισόδια, γεγονός που οφείλεται στους αιμοδυναμικούς και στους μεταβολικούς παράγοντες του διαβητικού συνδρόμου [19]. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι και ο σύγχρονος δυτικού τύπου τρόπος ζωής που συχνά χαρακτηρίζεται από καθιστική ζωή, κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και άλλες νοσηρότητες [20].

Τέλος, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο ΣΔ συχνά συνυπάρχουν επηρεάζοντας αρνητικά η μία νόσος την άλλη άλλη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία επηρεάζεται επίκτητα από την παχυσαρκία, αποτελεί πιθανώς σημαντικό παράγοντα αύξησης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, έχει αναγνωριστεί η κλινική οντότητα της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, στην οποία η παθοφυσιολογία του ΣΔ προκαλεί μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και ακόλουθη ανεπάρκεια. Ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά,

αρχικά παρατηρείται διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ακολουθεί συγκεντρική υπερτροφία και τέλος συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η συνέπεια είναι η ολική καρδιακή ανεπάρκεια [21].

1.5. Θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 422 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο πάσχουν από διαβήτη. Από αυτά το 90% έχει ΣΔτ2 [22, 23].

Διαιτητικές τροποποιήσεις, σωματική άσκηση και μείωση του σωματικού βάρους, όταν χρειάζεται, λειτουργούν επιβραδυντικά για την εξέλιξη κλινικά έκδηλου διαβήτη και ταυτόχρονα αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την επιτυχή έκβαση όποιας θεραπείας επιλέγεται.

Για τη θεραπεία του ΣΔτ2 διατίθενται αρκετές φαρμακολογικές θεραπείες. Καθεμία έχει σημαντικό αριθμό περιορισμών δυσχεραίνοντας την αντιμετώπιση της νόσου δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΣΔτ2 έχουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση πληθώρας επιπλοκών.

Σκοπός της θεραπευτικής παρέμβασης στο ΣΔ τύπου 2 είναι η επίτευξη και διατήρηση των καθοριζόμενων κατά περίπτωση γλυκαιμικών στόχων. Τα φάρμακα που έχουμε στη διάθεσή μας ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες και δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς, παρεμβαίνοντας σε μία ή περισσότερες από τις παθολογοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2 [24]:

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

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

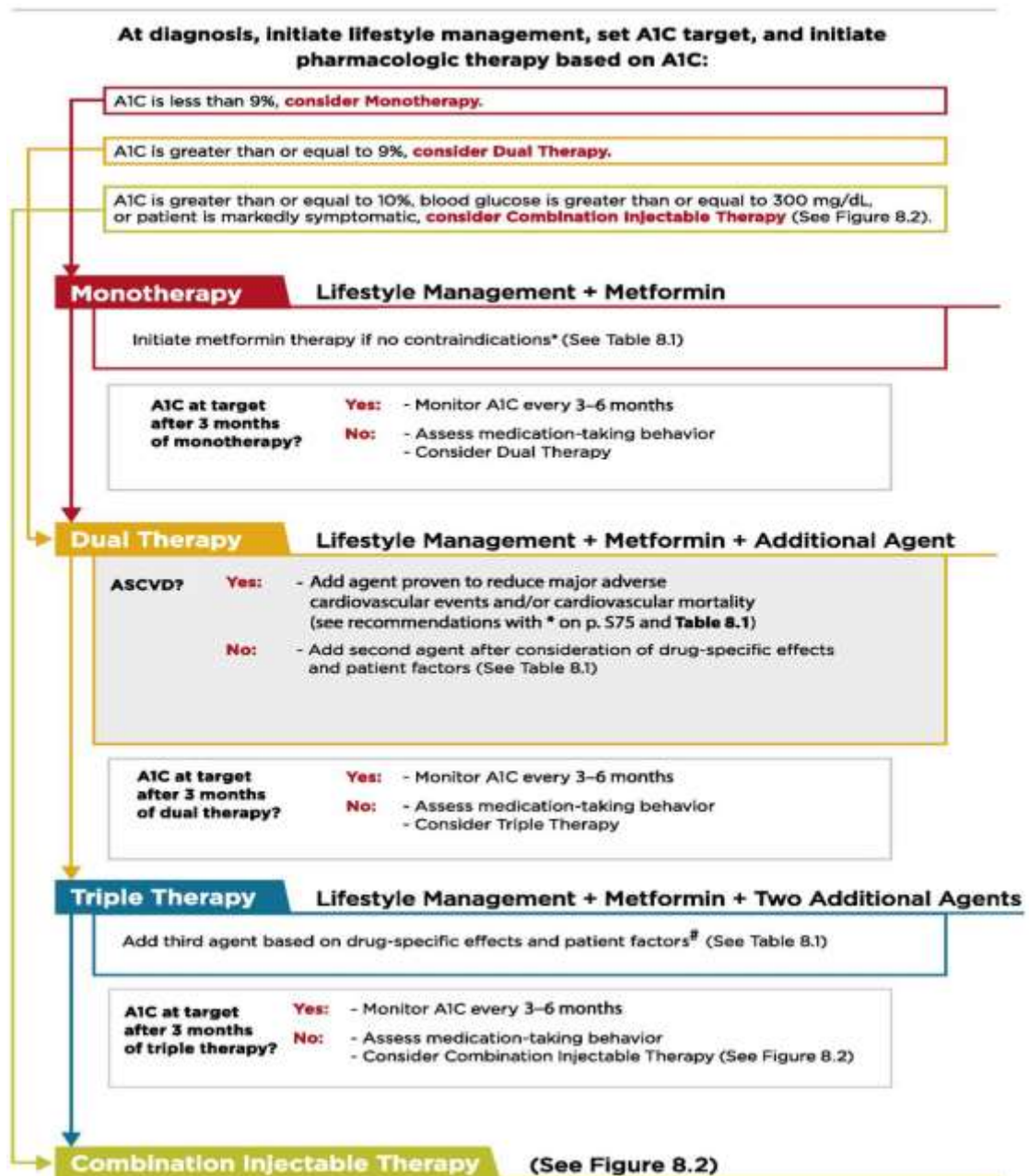
Συγκεκριµένα ως προς τη θεραπεία και τον κίνδυνο ΚΑΝ, συνάγεται και από όσα αναφέρθηκαν στην προηγούµενη ενότητα πως πρόκειται πολυπαραγοντικό πρόβληµα που απαιτεί ανάλογη αντιµετώπιση [25]. Οι φαρµακολογικές παρεµβάσεις επιφυλάσσονται ανεξάρτητα από αυτόν καθ'αυτόν τον υπολογισµό του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαµβάνοντας τη χρήση υπολιπιδαιµικών παραγόντων, ιδιαίτερα στατινών, αντι-υπερτασικών, µε έµφαση στα φάρµακα του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και πιθανώς αντι-αιµοπεταλιακών [26]. Μέλετες (ADVANCE, VADT, ACCORD) έχουν δείξει πως µε την αυστηρή γλυκαιµική ρύθµιση δεν επιτυγχάνεται µείωση των καρδιακών συµβαµάτων για τον ΣΔτ2 [27]. Τα αποτελέσµατα της έρευνας Steno II έδειξαν, άλλωστε, πως δράσεις σε πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου µπορεί να έχουν σηµαντικά αποτελέσµατα [28, 29].

Παρότι είναι αναµφισβήτητη η κυριαρχική θέση της µετφορµίνης (λόγω evidence based medicine και σηµαντικής κυριαρχίας του οφέλους έναντι του κόστους των ανεπιθύµητων ενέργειων) στο πρώτο θεραπευτικό βήµα της αντιµετώπισης των ατόµων µε ΣΔτ2, προκύπτει πρόβληµα επιλογής µεταξύ πολλαπλών επιλογών ως προς το δεύτερο θεραπευτικό βήµα. Σε αυτό το ζήτηµα, αναφορικά µε τον καλύτερο δυνατό θεραπευτικό συνδυασµό καλείται να απαντήσει η µελέτη GRADE (προοπτική τυχαιοποιηµένη µελέτη 6000 διαβητικών

τύπου II όπου συγκρίνονται οι συνδυαστικές αντιδιαβητικές εκδοχές του συνδυασμού μετφορμίνης με κάθε θεραπευτική πτυχή του 2^{ου} θεραπευτικού βήματος) [30].

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2, όπως δημοσιεύτηκε στις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) για το 2018 και παρουσιάζεται στον πίνακα που ακολουθεί, στους υποψήφιους για μονοθεραπεία ασθενείς συνιστάται αλλαγή τρόπου ζωής και μετφορμίνη (εκτός περίπτωσης αντενδείξεως). Στους υποψήφιους διπλής και τριπλής αγωγής προστίθενται δεύτερο και τρίτο φάρμακο αντίστοιχα. Το καινούργιο στοιχείο στις οδηγίες του 2018 συγκριτικά με εκείνες περασμένων ετών αφορά στο βήμα της διπλής αγωγής, κατά την οποία τίθεται το ερώτημα, εάν ο ασθενής πάσχει από αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD). Σε αυτή την περίπτωση συστήνεται επιλογή φαρμάκου το οποίο αποδεδειγμένα μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα ή και την καρδιαγγειακή νόσο. Στην περίπτωση που δεν συντρέχει καρδιαγγειακή νόσος στο δεύτερο και τρίτο βήμα συστήνεται η επιλογή φαρμάκου με βάση τους παράγοντες κινδύνου του εκάστοτε ασθενούς [9].

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes



Πίνακας 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA (2018) [9].

Το αν και κατά πόσο έχει όφελος η χρήση φαρμάκου της κάθε κατηγορίας σε παθήσεις όπως η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, η συμφορική καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική νόσος φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα.

| Medication | Efficacy* | Hypoglycemia | Weight Change | CV Effects | | Cost | Out/5Q | Renal Effects | | Additional Considerations |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------|---|--|------|--------|--|---|--|
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | Dosing/Use considerations | |
| Metformin | High | No | Neutral Potential for Modest Loss | Neutral Benefits | Neutral | Low | Old | Neutral | <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular with eGFR ≥ 45 • Contraindicated with eGFR < 30 | <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) • Potential for B12 deficiency |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| SGLT 2 Inhibitors | Moderate | No | Loss | Benefit: cardiovascular, empagliflozin† | Benefit: cardiovascular, empagliflozin | High | Old | Benefit: cardiovascular, empagliflozin | <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular not recommended with eGFR < 45 • Dapagliflozin not recommended with eGFR < 40 • Contraindicated with eGFR < 30 • Empagliflozin contraindicated with eGFR < 30 | <ul style="list-style-type: none"> • FDA Black Box: Risk of amputation (lower extremities) • Risk of bone fractures (lower extremities) • Risk of acute kidney injury • Risk of volume depletion • Risk of dehydration • Risk of ketoacidosis |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| GLP-1 RA | High | No | Loss | Neutral Insulin-sensitizing, weight-loss, overall effect | Neutral | High | 5Q | Benefit: weight loss | <ul style="list-style-type: none"> • Esophageal not indicated with eGFR < 30 • Lusecdoglutide caution with eGFR < 30 • Increased risk of side effects in patients with renal impairment | <ul style="list-style-type: none"> • FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell carcinoma (Saxagliptin, albiglutide, dulaglutide, semaglutide extended release) • Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) • Injection site reactions • Nausea, pancreatitis risk |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| TZD & Inhibitors | Intermediate | No | Neutral | Neutral | Neutral Increased risk sodium, electrolytes | High | Old | Neutral | <ul style="list-style-type: none"> • Renal dose adjustment required, can be used in renal impairment | <ul style="list-style-type: none"> • Potential risk of acute pancreatitis • Joint pain |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| Thiazolidinedione | High | No | Gain | Neutral Benefit: prostate | Increased risk | Low | Old | Neutral | <ul style="list-style-type: none"> • No dose adjustment required • Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention | <ul style="list-style-type: none"> • FDA Black Box: Congestive heart failure (gastrointestinal, peripheral) • Fluid retention (edema, heart failure) • Benefit in WASH • Risk of bone fractures • Bladder cancer prophylaxis • P12C, cholestatic liver injury |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| Sulfonylurea (Old Generation) | High | Yes | Gain | Neutral | Neutral | Low | Old | Neutral | <ul style="list-style-type: none"> • Oral/renal not recommended • Glucose & glycosylated protein concentrations to avoid hypoglycemia | <ul style="list-style-type: none"> • Risk of hypoglycemia, especially in combination with other antidiabetic medications |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |
| Newer Sulfonylurea | Highest | Yes | Gain | Neutral | Neutral | Low | 5Q | Neutral | <ul style="list-style-type: none"> • Lower insulin doses required with a decrease in eGFR, greater per clinical response | <ul style="list-style-type: none"> • Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with longer acting types or premixed formulations (i.e. analogs) |
| | | | | ACOG | DR | | | Progression of CKD | | |

Πίνακας 2. Οφέλη SGLT 2 αναστολέων σε ΚΑΝ σύμφωνα με την ΑΗΑ (2018) [9]

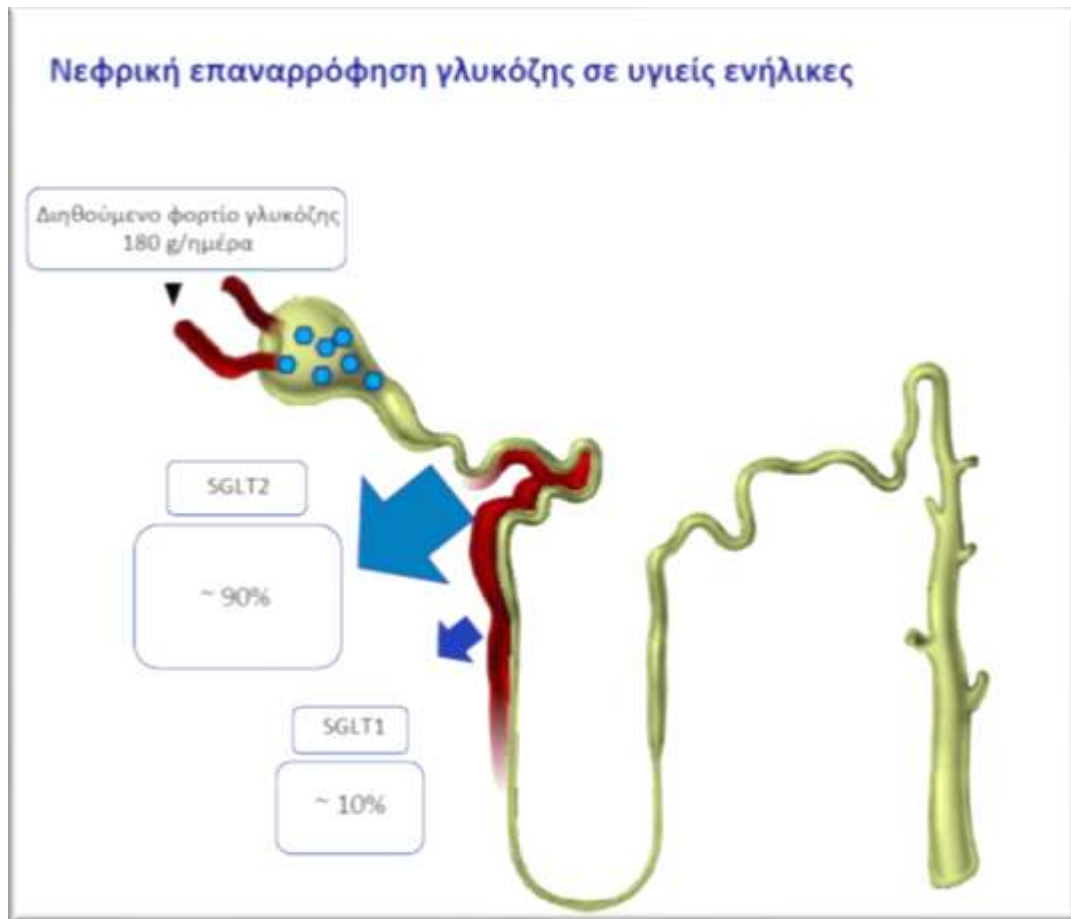
Στη συνέχεια θα αναλυθεί περαιτέρω η κατηγορία των αναστολέων συµµεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 ως η νεότερη ομάδα αντιδιαβητικών φαρµάκων µε ιδιαίτερα αποτελέσµατα αναφορικά στην καρδιαγγειακή ασφάλεια.

2. Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLTs 2)

2.1. Ο ρόλος και ο μηχανισμός δράσης των SGLTs 2

Καθημερινά διηθούνται στα νεφρικά σπειράματα περίπου 180g γλυκόζης. Παρόλα αυτά σε φυσιολογικές συνθήκες ελάχιστο ποσοστό αυτού του μεταβολίτη αποβάλλεται με τα ούρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό επαναρροφάται ενεργητικά μαζί με νάτριο κατά μήκος της ψηκτροειδούς παρυφής του εγγύς σωληναρίου και επιστρέφει στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου ενός συστήματος μεταφορέων χαμηλής συγγένειας αλλά υψηλής ικανότητας, των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium - glucose cotransporter-2, SGLT 2), οι οποίοι εδράζονται στο αρχικό εσπειραμένο τμήμα του εγγύς σωληναρίου, χρησιμοποιώντας την ηλεκτροχημική κλίση του νατρίου που δημιουργείται από τις αντλίες Na⁺/K⁺ [31]. Η εναπομείνασα γλυκόζη επαναρροφάται μέσω των μεταφορέων SGLT 1 που έχουν υψηλή συγγένεια αλλά ωστόσο χαμηλή ικανότητα (10% της επαναρρόφησης) [32]. Οι δύο αυτοί μεταφορείς καθώς και άλλοι επτά SGLT κωδικοποιούνται από την ομάδα γονιδίων SLC5 [33]. Παράλληλα δρουν οι μεταφορείς γλυκόζης (GLUTs) που χρησιμοποιούν παθητική ή διευκολυνόμενη διήθηση. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος υπερβεί τα 180-200mg/dL οι μεταφορείς SGLT 2 αδυνατούν να επαναρροφήσουν τη γλυκόζη οπότε και εμφανίζεται γλυκοζουρία.

Στον διαβήτη υπάρχει αυξημένη έκφραση των SGLT 2 στα κύτταρα των εσπειραμένων σωληναρίων οδηγώντας έτσι στην αύξηση της απορρόφησης γλυκόζης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων σακχάρου του αίματος [34, 35].



Εικόνα 1. Νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης σε υγιείς ενήλικες. Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136-142.

Τα αποτελέσματα της αναστολής των SGLT 2 είναι η γλυκοζουρία, 70-80mg/Kg ημερησίως, η οποία ισοδυναμεί με απώλεια 280-320 θερμίδων ημερησίως [36]. Η απώλεια γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ανεξαρτήτως της ινσουλίνης. Ως εκ τούτου τα φάρμακα της κατηγορίας των SGLT 2 αναστολέων, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως προσθήκη στη μετφορμίνη, ανοίγουν τον δρόμο σε νέες προσεγγίσεις για τη θεραπεία των ασθενών με ΣΔτ2 προσθέτοντας καρδιαγγειακό όφελος [37,38].

Οι θετικές και αρνητικές εκβάσεις θα συζητηθούν σε ενότητα που ακολουθεί. Επιγραμματικά, όμως, ας σημειωθεί πως οι SGLT 2 αναστολείς, πέραν της

βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου με μείωση της HBA1c κατά 0,6-0,9%, προάγουν, όπως προαναφέρθηκε, την απώλεια βάρους, ελαττώνουν τα επίπεδα ουρικού οξέως και των τριγλυκεριδίων, ενώ η ωσμωτική διούρηση και νατριούρηση που προκύπτει οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 4-10mmHg [39, 40]. Το κύριο μειονέκτημα των αναστολέων SGLT 2 είναι η μειωμένη δράση τους σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, κυρίως με GFR<45ml/min [41]. Μικρή αύξηση της LDL χοληστερόλης(1mmol/L) θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία [36]. Άλλες συσχετιζόμενες αντιδράσεις αφορούν στην αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων, γενετικές λοιμώξεις, ορθοστατική υπόταση, διαβητική κετοξέωση, οξεία νεφρική βλάβη και πιθανώς αυξημένη συχνότητα καταγμάτων.

Η κατανόηση του νεφρικού χειρισμού της γλυκόζης οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών αναστολέων των μεταφορέων SGLT 2 που πρόσφατα άρχισαν να χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Αυτή τη στιγμή κυκλοφορούν τρεις αναστολείς των SGLT 2 συµμεταφορέων: η **εµπαγλιφλοζίνη** (*Empagliflozin*: Jardiance, Synjardy και Glyxambi) στις δόσεις των 10 και 25 mg, η **δαµπαγλιφλοζίνη** (*Dapagliflozin*: Forxiga και Xigduo) στη δόση των 10 mg και η **καναγλιφλοζίνη** (*Canagliflozin*: Invokana και Vokanamet) στις δόσεις των 150 και 300 mg.

Υπάρχουν και άλλοι SGLT 2 αναστολείς. Στην Ιαπωνία κυκλοφορούν και άλλα τρία φαρμακευτικά σκευάσματα της κατηγορίας των SGLT 2 αναστολέων: η *Ipragliflozin* [42, 43], η *Luseogliflozin* [44] και η *Tofogliflozin* [45]. Ωστόσο, στην παρούσα εργασία θα περιοριστούµε σε εκείνα που κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση και συγκεκριµένα στη χώρα µας.

2.2. Βασικές μελέτες για την καρδιαγγειακή ασφάλεια με αναστολείς SGLTs 2

Το 2007 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης στο New England Journal of Medicine η οποία έδειξε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο με τη χρήση της ροσιγλιταζόνης [46]. Το εν λόγω φάρμακο αποσύρθηκε εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για έμφραγμα και καρδιαγγειακό θάνατο. Οι ανησυχίες οι οποίες έχουν προκύψει για την καρδιαγγειακή ασφάλεια αναφορικά με αρκετά αντιδιαβητικά φάρμακα που έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται υπό ανάπτυξη για τη θεραπεία του ΣΔτ2, οδήγησαν σε αναθεώρηση των δεδομένων ασφάλειας από τον FDA. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε περιλαμβάνουν τη λειτουργία μιας ανεξάρτητης επιτροπής που θα αξιολογεί τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία όλων των μελετών φάσης II και III, την ένταξη ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στις μελέτες, τις μετα-αναλύσεις καρδιαγγειακών συμβαμάτων για τις κλινικές δοκιμές φάσης II και III, καθώς και μελέτες εκβάσεων καρδιαγγειακής ασφάλειας, οι οποίες θα διεξάγονται μετά την έγκριση του φαρμάκου [47].

Πλέον για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III για όλες τις αντιδιαβητικές θεραπείες, οι οποίες είτε διατίθενται ήδη στην αγορά είτε πρόκειται να διατεθούν, το απαιτούμενο ανώτατο όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης του αμφίπλευρου ελέγχου έχει ως εξής: **(α)** Εάν είναι >1,8, τα δεδομένα δεν επαρκούν για την έγκριση και θα πρέπει να διεξαχθεί μια μεγάλη δοκιμή ασφάλειας. **(β)** Εάν κυμαίνεται στο 1,3–1,8, ενδέχεται να υπάρχει η πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης, οπότε είναι απαραίτητη μια μελέτη με επαρκή

στατιστική ισχύ μετά τη διάθεση στην αγορά για να αποδειχτεί ένα ανώτατο όριο <1,3 . (γ) Εάν το ανώτατο όριο είναι <1,3, μια συνολική ανάλυση κινδύνου - οφέλους στηρίζει την έγκριση του φαρμάκου [48].

Η παραπάνω σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών έχει οδηγήσει σε διπλασιασμό του αριθμού των κλινικών δοκιμών καρδιαγγειακών εκβάσεων και σε αύξηση κατά έξι φορές στον διάμεσο αριθμό ασθενών οι οποίοι συμμετέχουν στις δοκιμές καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που έγιναν με φάρμακα της κατηγορίας SGLT2 αναστολέων και οι οποίες εκπονήθηκαν μετά την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών από τον FDA, με εξαίρεση τη μελέτη PRO-active, η οποία κατέδειξε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της πιο- γλιταζόνης και είχε ολοκληρωθεί πριν την έκδοση των παραπάνω οδηγιών.

❖ **EMPA-REG outcome study:** Η πρώτη μεγάλη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας με φάρμακο της κατηγορίας SGLT2 αναστολέων έγινε με την *εμπαγλιφλοζίνη* και ονομάστηκε EMPA-REG outcome study [49]. Πρόκειται για μια πολυεθνική, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία οι δύο δόσεις του φαρμάκου, δηλαδή των 10 και 25mg, συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔτ2, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) πάνω από 30 ml/min/1,73 m². Περίπου το 50% των ασθενών είχαν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, 75% πολλαπλή νόσο στεφανιαίων αρτηριών και 10% ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς ήταν αρρυθμιστοι με γλυκοζυλιωμένη

αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μεταξύ 7 και 9% , στην περίπτωση που είχαν λάβει αντιδιαβητική αγωγή την περίοδο των δώδεκα εβδομάδων πριν την ένταξή τους στη μελέτη και μεταξύ 7 και 10% στην περίπτωση που δεν είχαν λάβει αντιδιαβητική αγωγή στο εν λόγω διάστημα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν σύνθετο και αφορούσε τους καρδιαγγειακούς θανάτους, τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν όλα τα παραπάνω μαζί με τη νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης [50]. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 7.020 ασθενείς που τυχαιοποιημένα πήραν είτε το φάρμακο στη δόση των 10 mg ημερησίως, είτε στη δόση των 25 mg, είτε το εικονικό φάρμακο και παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 3,1 χρόνια.

❖ **CANVAS:** Περίπου ενάμιση χρόνο μετά τη δημοσίευση της μελέτης EMPA-REG και ενώ η συζήτηση και ο προβληματισμός για τους SGLT2 αναστολείς ήταν έντονος, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης CANVAS που έγινε για την *καναγλιφλοζίνη*. Σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς δευτερογενούς αλλά και πρωτογενούς πρόληψης. Παρουσίαζαν ΣΔτ2 και HbA1c μεταξύ 7 και 10,5% και ηλικία είτε μεγαλύτερη από 30 ετών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, είτε μεγαλύτερη των 50 ετών με έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έπρεπε να έχουν eGFR πάνω από 30 ml/min/1,73 m². Κι εδώ το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του

μυοκαρδίου και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Πολυάριθμα δευτερογενή διερευνητικά καταληκτικά σημεία αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της *καναγλιφλοζίνης*. Στη μελέτη συμμετείχαν 10.142 ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα περίπου 3,5 χρόνων (188 εβδομάδες). Η συγκεκριμένη μελέτη συμπληρώνεται από την **CANVAS – R** (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal) νεφρικών καταληκτικών σημείων [51].

❖ **DECLARE-TIMI 58:** Τα οφέλη της *δαπαγλιφλοζίνης* είχαν γίνει αντιληπτά με αφορμή αρκετές επιστημονικές έρευνες [52-58]. Η μελέτη DECLARE-TIMI 58 είναι η μεγαλύτερη μελέτη που διερευνά το ζήτημα της καρδιαγγειακής ασφάλειας κι ενός SGLT 2 αναστολέα σε ασθενείς με ΣΔτ2. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη σε εξέλιξη, η οποία διεξάγεται προκειμένου να διαπιστωθεί πιθανή επίδραση της *δαπαγλιφλοζίνης* σε καρδιαγγειακά συμβάματα (καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) όταν αυτή προστίθεται στην υπάρχουσα αγωγή ασθενών με ΣΔτ2 και είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη έχουν εισαχθεί 17.276 ασθενείς που είτε λαμβάνουν 10mg φαρμάκου ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο χρόνος έως το πρώτο σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παράλληλα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία αφορούσαν στα παραπάνω συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια [59]. Ο χρόνος παρακολούθησης είναι περίπου

τα 6 χρόνια. Η μελέτη ολοκληρώνεται τον Ιούλιο του 2018 και τα αποτελέσματα της αναμένονται μέσα στο 2019.

❖ **CVD-REAL:** Η CVD-REAL είναι μια μελέτη παρατήρησης με στόχο την άντληση στοιχείων για την πρωτογενή πρόληψη. Το ερώτημα που καλείται να απαντήσει είναι ιδιαίτερος σημαντικό, καθώς οι ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είναι πολύ περισσότεροι. Επιπλέον, είναι καλό το όποιο όφελος να επιδιώκεται πριν την εγκατάσταση της καρδιαγγειακής νόσου. Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι τέτοιου είδους μελέτες πρωτογενούς πρόληψης είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν, επειδή απαιτούν μεγάλο αριθμό ασθενών, μεγάλη διάρκεια προκειμένου να συγκεντρωθεί ικανός αριθμός συμβαμάτων από τον οποίο να εξαχθούν συμπεράσματα και συνεπώς μεγαλύτερη χρηματοδότηση. Για το λόγο αυτό η CVD – REAL είναι πολύτιμη. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 309.056 ασθενείς. Οι 154.528 ξεκίνησαν κάποιο SGLT 2 αναστολέα και συγκρίθηκαν με αντίστοιχο αριθμό ασθενών που έλαβαν κάποιο άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο. Οι ασθενείς έλαβαν *καναγλιφλοζίνη* σε ποσοστό 53%, *νταμπαγλιφλοζίνη* σε ποσοστό 42% και μόνο το 5% πήρε *εμπαγλιφλοζίνη*. Από το σύνολο των ασθενών μόνο το 13% είχε ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου [60]. Σε συνέχεια αυτής της μελέτης λαμβάνει χώρα η **CVD – REAL 2**. Πρόκειται για μια μελέτη για τη διερεύνηση του καρδιαγγειακού κινδύνου συγκρίνοντας ασθενείς που παίρνουν κάποιο SGLT 2 αναστολέα με ασθενείς που παίρνουν άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο. Συμμετέχει ένας τεράστιος αριθμός ασθενών που φτάνει τα 4 εκατομμύρια και αναμένεται να ολοκληρωθεί στο τέλος του 2018 [61-63].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Σκοπός

Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium - glucose cotransporter-2, SGLT 2) είναι γνωστό πως μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος, αλλά και πως αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και την επίπτωση των λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος [64]. Επίσης, έχει αναφερθεί προστατευτική δράση των SGLT 2 έναντι καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων κετοξέωσης καθώς και καταγμάτων [65].

Οι SGLT 2 αναστολείς κυκλοφόρησαν πρόσφατα και έχουν πάρει άδεια χορήγησης σε ασθενείς με ΣΔτ2 από τον FDA (Food and Drug Administrator). Για την εξέταση της αποτελεσματικότητάς τους διενεργήθηκαν σειρά μελετών που οδήγησαν σε σημαντικά συμπεράσματα, κυρίως όσον αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η παρούσα εργασία επιδιώκει να καλύψει την ανάγκη μιας συνολικής και ενημερωμένης θέασης των μελετών που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια για τους SGLT 2 αναστολείς καθώς και της σύγχρονης βιβλιογραφίας εστιάζοντας στην καρδιαγγειακή ασφάλεια των ασθενών.

Σκοπός της είναι η ανασκόπηση των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των

αναστολέων SGLT 2 σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2 ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

4. Μέθοδοι

Για την παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα στις βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE και ADA. Στρατηγικές αναζήτησης αναπτύχθηκαν αντίστοιχα με τις οδηγίες κάθε βάσης αναζήτησης, ώστε να διασφαλισθεί η ενδεδειγμένη αναζήτηση. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι «SGLT 2 inhibitors», «type 2 diabetes», «dapagliflozin», «empagliflozin», «canagliflozin», «cardiovascular safety», «sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors» μεμονωμένα, σε συνδυασμό, χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς.

Επιπροσθέτως ερευνήθηκαν δημοσιευμένα πορίσματα συναφών συνεδρίων όπως των European Association for the Study of Diabetes (EASD), American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), οι «Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς» της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2011-2018) αλλά και η σύγχρονη εκδοτική δραστηριότητα σχετική του θέματος.

Για τις λεπτομέρειες των υπό εξέταση μελετών και κυρίως των τρεχουσών χρησιμοποιήθηκε η βάση ανοιχτής πρόσβασης ClinicalTrials.gov (NIH National Library of Medicine).

5. Αποτελέσματα

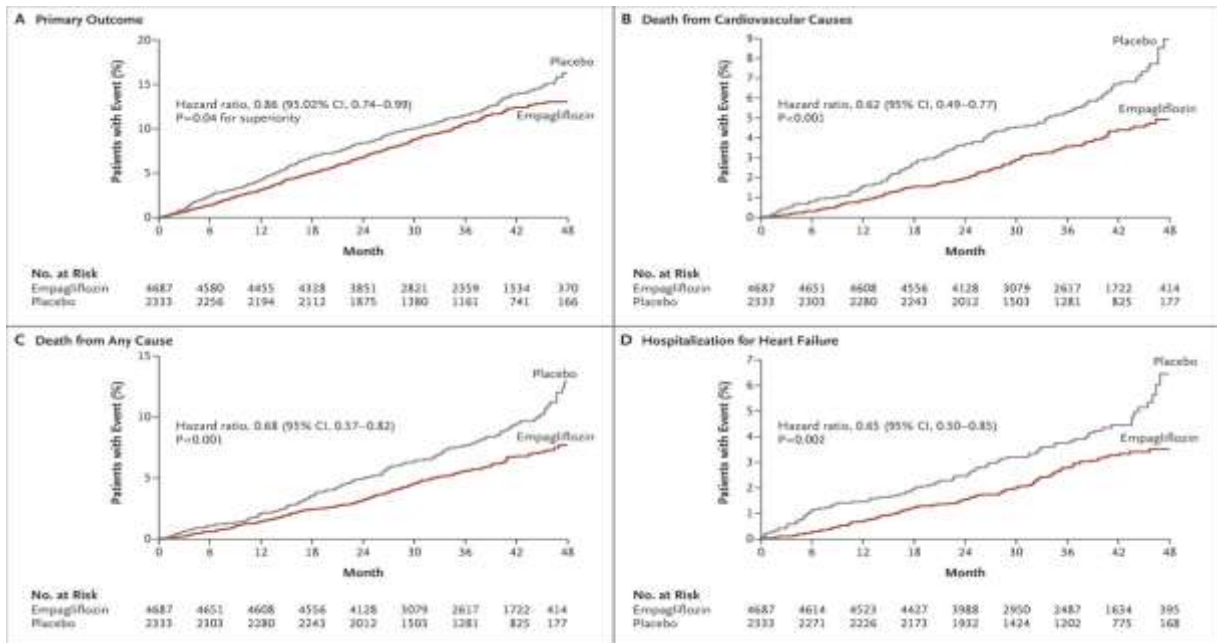
5.1. EMPA - REG

Η EMPA – REG outcome εξέτασε, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, την επίδραση της *εμπαγλιφλοζίνης* έναντι εικονικού φαρμάκου σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΣΔτ2 με την καλύτερη δυνατή καρδιαγγειακή θεραπεία και πολύ καλά ελεγχόμενους παράγοντες καρδιαγγειακού θανάτου. Αυτές οι παράμετροι την καθιστούν μια ιδιαίτερα σημαντική μελέτη για το ζήτημα που εξετάζεται στην παρούσα εργασία. Τα αποτελέσματά της ήταν πολλαπλά. Στο τέλος της μελέτης, στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε *εμπαγλιφλοζίνη*, η HbA1c ήταν χαμηλότερη σε ποσοστό της τάξης του 0,24% - 0,36% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Βεβαίως, εδώ πρέπει να σημειωθεί πως στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας επιτρέπεται η γλυκαιμική ρύθμιση σε όλες τις ομάδες ασθενών προκειμένου η επίδραση των υπό μελέτη φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάματα να μπορεί να αποδοθεί στις ιδιότητες του διερευνούμενου φαρμάκου και όχι σε διαφορές στη γλυκαιμική ρύθμιση [66].

Πέρα από αυτό, οι ασθενείς με *εμπαγλιφλοζίνη* εμφάνισαν μειώσεις στην περιφέρεια της μέσης και του σωματικού τους βάρους. Επιπλέον, ελαττώθηκαν τα επίπεδα ουρικού οξέως και της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα, όμως, αυξήθηκε η LDL και HDL χοληστερόλη.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι πως η *εμπαγλιφλοζίνη* κατά την πρωτογενή ανάλυση είχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με αναλογία κινδύνου 0,86% έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου ως προς την πρωτογενή έκβαση του

καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πιο συγκριμένα, η μείωση αυτή της πρωτογενούς εκβάσεως ήταν αποτέλεσμα της κατά 38% ελάττωσης του καρδιαγγειακού θανάτου, κατά 13% ελάττωσης του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της κατά 35% ελάττωσης των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, της ολικής θνητότητας κατά 32% αλλά και της μη σημαντικής κατά 24% αύξησης του κινδύνου για μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [67]. Είναι αξιοσημείωτο πως τα υπέρ της *εμπαγλιφλοζίνης* ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίστηκαν πολύ νωρίς ήδη από τους πρώτους τρεις μήνες [68]. Επιπροσθέτως, η μελέτη ανέδειξε μια μείωση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου σε ποσοστό 39%. Αφορά δηλαδή σε εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας, διπλασιασμό κρεατινίνης του ορού, έναρξη θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ή θάνατο από νεφρικά αίτια [69, 70].



Πίνακας 3. Συγκριτικά αποτελέσματα *εμπαγλιφλοζίνης* και εικονικού φαρμάκου Zinman, et als, 2015;373:2117-2128 [50].

Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την *εμπαγλιφλοζίνη* πρέπει να σημειωθεί η μικρή αύξηση των λοιμώξεων του ουροποιητικού, κυρίως μυκητιασικών [71], οι οποίες ωστόσο είναι συχνές στις γυναίκες που πάσχουν από ΣΔ [72].

Η προαναφερθείσα μικρή αύξηση των ισχαιμικών επεισοδίων που παρατηρήθηκε στην EMPA – REG διερευνήθηκε περαιτέρω σε μια υποανάλυση της μελέτης η οποία κατέδειξε ως αιτία της αύξησης ένα μικρό αριθμό επεισοδίων που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έπαιρνε *εμπαγλιφλοζίνη* μετά 90 ημέρες και πλέον από τη διακοπή του φαρμάκου. Οι συγκρίσεις επαληθεύτηκαν και έδειξαν πως οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη αιμοσυμπύκνωση και εκείνοι με τις μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου δεν είχαν αυξημένη επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων [73].

Η επίδραση του φαρμάκου στα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν παραπλήσια για τις δόσεις των 10 και 25 mg ημερησίως και αφορούσε όλες τις ομάδες ανεξαρτήτως χαρακτηριστικών.

5.2. CANVAS

Στο τέλος της μελέτης η μέση διαφορά στην HbA1c μεταξύ των ομάδων του εικονικού φαρμάκου και της *καναγλιφλοζίνης* ήταν 0,58%. Επιπλέον παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά 1.6 κιλά και η συστολική και διαστολική πίεση μειώθηκε κατά 3,93 και 1,39 mm Hg αντίστοιχα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση της LDL χοληστερόλης κατά 4,68 και της HDL κατά 2,33 mg/dL. Στην ομάδα της *καναγλιφλοζίνης* παρατηρήθηκε, επιπροσθέτως, μια σημαντική μείωση του

σύνθετου πρωτεΐοντος καταληκτικού σημείου κατά 14%. Παρόλα αυτά δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επιμέρους συστατικά του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ή στην ολική θνησιμότητα. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην επίπτωση του νεφρικού καταληκτικού σημείου (μείωση του eGFR κατά 40%, ανάγκη για θεραπεία νεφρικής ανεπάρκειας ή θάνατος από νεφρικά αίτια). Συνολικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λιγότερες από εκείνες που επήλθαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

| 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 (?) |

Πίνακας 4. Επίδρασεις καναγλιφλοζίνης στους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Budoff, Wilding, 2017:71(5) [74].

Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη η *καναγλιφλοζίνη* αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων κατά 97 % (6,3 vs 3,4 ανά 1000 ασθενείς / έτος, σχετικός κίνδυνος 1,97. 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,41 – 2,75). Σε ποσοστό 71% οι ακρωτηριασμοί αφορούσαν στο ύψος των δακτύλων ή μεταταρσίων. Επίσης, αυξήθηκε ο κίνδυνος καταγμάτων κατά 26% (15,4 vs 11,9 ανά 1000 ασθενείς / έτος, σχετικός κίνδυνος 1,26. 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,04 – 1,52) [75].

Συμπερασματικά, φαίνεται πως η επίδραση της *καναγλιφλοζίνης* στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν διαφέρει από αυτή της *εμπαγλιφλοζίνης* [76]. Οι διαφορές στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ενδεχομένως οφείλονται στο γεγονός ότι η μελέτη CANVAS συμπεριλαμβάνει και ασθενείς της πρωτογενούς πρόληψης στους οποίους το φάρμακο δεν μείωσε σε σημαντικό βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Αυτό που προκαλεί σε κάθε περίπτωση προβληματισμό είναι η αύξηση του ποσοστού καταγμάτων και ακρωτηριασμών χωρίς να έχει βρεθεί μέχρι σήμερα κάποιος πειστικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να τα εξηγεί .

5.3 DECLARE-TIMI 58

Αυτή η μελέτη που βασίζεται σε περιστατικά θα συνεχιστεί μέχρις ότου τουλάχιστον 1.390 άτομα θα εμφανίζουν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα παρέχοντας με αυτό τον τρόπο 99% ισχύ για να ελέγξουν την πρωταρχική έκβαση της ασφάλειας της *δαπαγλιφλοζίνης* που μετρήθηκε απορρίπτοντας την υπόθεση ότι το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν υψηλότερο του 1,3, καθώς και 85% ισχύ για την ανίχνευση μείωσης

καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 15% και περίπου 87% για μείωση κατά 20% του σύνθετου καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια [77].

5.4 CVD-REAL

Στη μελέτη CVD – REAL η χορήγηση των SGLT 2 αναστολέων συγκριτικά με τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα οδήγησε στη μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 39% και των θανάτων σε ποσοστό 51%. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και ολική θνησιμότητα μειώθηκε κατά 46%. Αν και οι μελέτες παρατήρησης δεν έχουν την εγκυρότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η εν λόγω μελέτη καταδεικνύει πως η χορήγηση των SGLT 2 αναστολέων ενδέχεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ακόμα και στους ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες και προβληματισμοί

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση των SGLT 2 αναστολέων ανήκουν η ναυτία, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, οι αυξημένες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και σε μικρότερο βαθμό, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος [78]. Επεξηγούνται από την μηχανισμό με τον οποίο δρα το φάρμακο, την αυξημένη δηλαδή αποβολή γλυκόζης στα ούρα και θεωρούνται αντιμετωπίσιμες [79].

Με τη διούρηση προκαλείται ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου του υγρού, γεγονός που αντανάκλαται στην αύξηση του αιματοκρίτη, καθώς και του καρδιακού προφορτίου. 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 [80].

Ένα επιπλέον ζήτημα το οποίο προέκυψε ήταν εκείνο της διαβητικής κετοξέωσης. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων πραγματοποίησε το 2015 έρευνα στη Βάση Δεδομένων Φαρμακοεπαγρύπνησης Eudravigilance προκειμένου να διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στους τρεις αναστολείς SGLT 2 με τη διαβητική κετοξέωση. Αναγνωρίστηκαν σοβαρές, έως και απειλητικές για τη ζωή, περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης, που υποδείκνυαν μια αιτιολογική σύνδεση για τις τρεις δραστικές ουσίες σε ασθενείς με ΣΔτ2. Ορισμένες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης ήταν άτυπες, με μέτρια μόνο αύξηση της

γλυκόζης στο αίμα, αλλά θα μπορούσαν να καθυστερήσουν τη διάγνωση και τη θεραπεία. Τα δεδομένα αυτά εξετάστηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), η οποία έκρινε ότι, έστω και αν ο κίνδυνος αφορά στους ασθενείς με ΣΔτ1, δε θα μπορούσε να αποκλειστεί ένας μικρός επιπλέον κίνδυνος για διαβητική κετοξέωση και σε ασθενείς με ΣΔτ2. Διατύπωσε, έτσι, τη γνώμη ότι ο κίνδυνος θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί, μέσω της συμπερίληψής του στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων, με μια προειδοποιητική επισήμανση για τον επαγγελματία υγείας και τους ασθενείς [81]. 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 [82].

Προβληματισμούς εγείρουν και τα αποτελέσματα της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας για την καναγλιφλοζίνη, όπου διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ακρωτηριασμών κάτω άκρου (μεγάλου δακτύλου άκρου ποδός) ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [83]. Δυστυχώς ακόμα δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί μια πιθανή αιτία για αυτή τη συνέπεια καθώς δεν φαίνεται από τις έως τώρα μελέτες να αφορά άλλα προϊόντα της ίδιας κατηγορίας, δηλαδή των SGLT 2 αναστολέων. Είναι ένας κίνδυνος που μπορεί να σχετίζεται με πτώσεις λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου που συνδέεται με την θεραπεία και που στην συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών φάσης 3 της καναγλιφλοζίνης πέραν της CANVAS δεν τεκμηριώνεται [30].

Το φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση και στο φύλλο οδηγιών αναγράφονται πληροφορίες για τον ενδεχόμενο κίνδυνο ακρωτηριασμού

[84]. Για το συγκεκριμένο ζήτημα πολύτιμα θα είναι τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης **CREDESCENCE**, τα οποία αναμένονται το 2019 [85].

| | Canagliflozin [21] | Dapagliflozin [22] | Empagliflozin [26] |
|----------------------------|---|--|--|
| Hypoglycemia | RR = 1.13 (0.40 to 3.20) vs placebo (monotherapy or add-on to metformin) [30] RR = 1.49 (1.14 to 1.95) vs placebo (add-on to a sulfonylurea or insulin) [30] | OR = 1.20 (0.88 to 1.64) vs placebo [8] RR = 1.44 (0.86 to 2.41) as monotherapy [31] RR = 1.16 (1.05 to 1.29) as add-on therapy [31] | 10 mg: OR = 1.28 (0.97 to 1.70) vs placebo [33] 25 mg: OR = 1.10 (0.87 to 1.39) vs placebo [33] |
| Urinary tract infection | RR = 1.19 (0.82 to 1.73) vs placebo [30] RR = 1.18 (0.84 to 1.64) vs active comparators [30] | 5.7 % with dapa 5 mg and 4.3 % with dapa 10 mg versus 3.7 % with placebo [71] OR = 1.43 (1.05 to 1.94) vs placebo [8] OR = 1.69 (1.19 to 2.40) vs active comparators [8] | 10 mg: OR = 1.20 (0.92 to 1.57) vs placebo [33] 25 mg: OR = 1.03 (0.81 to 1.32) vs placebo [33] 10 mg: OR = 1.04 (0.58 to 1.86) vs active comparators [33] 25 mg: OR = 1.14 (0.64 to 2.03) vs active comparators [33] |
| Genital mycotic infections | RR = 3.76 (2.23 to 6.35) vs placebo [30] RR = 4.95 (3.25 to 7.52) vs active comparators [30] | 5.1 % with dapa vs 0.9 % with placebo [32] OR = 3.48 (2.33 to 5.20) vs placebo [8] OR = 4.81 (2.97 to 7.81) vs active comparators [8] | 10 mg: OR = 4.39 (2.10 to 9.19) vs placebo [33] 25 mg: OR = 3.31 (1.55 to 7.09) vs placebo [33] 10 mg: OR = 3.34 (1.03 to 10.76) vs active comparators [33] 25 mg: OR = 4.17 (1.32 to 13.15) vs active comparators [33] |
| Volume-related AEs | RR = 2.09 (0.97 to 4.51) vs placebo [30] RR = 0.89 (0.34 to 2.30) vs active comparators [30] | 0.8 % with dapa vs 0.4 % with placebo [32] | 10 mg: OR = 0.98 (0.20 to 4.91) vs placebo [32] 25 mg: OR = 1.01 (0.42 to 2.43) vs placebo [32] |

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες SGLT2 αναστολέων. Μετα-αναλύσεις RCTs φάσης 3 όλων των SGLT 2 αναστολέων. Scheen, 2016; 16:92 [71].

5.6 Πιθανοί μηχανισμοί επεξηγούντες την καρδιοπροστασία των SGLT 2 αναστολέων

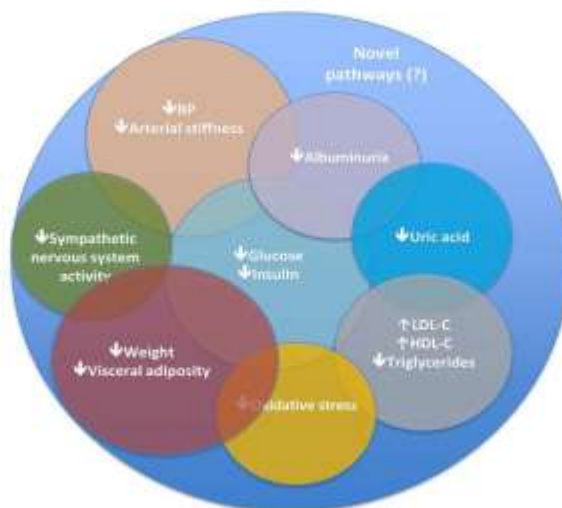
Οι συνεχιζόμενες μελέτες για τους αναστολείς SGLT 2 προσδοκούν να εμπλουτίσουν με νέες πιο στοχευμένες πληροφορίες την έρευνα. Τα ερωτήματα που παραμένουν αφορούν στον εντοπισμό και την τεκμηρίωση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στους οποίους οφείλεται η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας [86].

Μέχρι στιγμής οι υποθέσεις βασίζονται στην EMPA-REG OUTCOME μελέτη τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι η εμππαγλιφλοζίνη σταμάτησε με κάποιον ή κάποιους μηχανισμούς την εξέλιξη της καρδιακής δυσλειτουργίας πρώιμα στον μελετηθέντα πληθυσμό. Η διούρηση, η μείωση σωματικού βάρους και ουρικού οξέως, η ρύθμιση του σακχάρου και η βελτίωση των επιπέδων της HbA1c είναι μάλλον δύσκολο να εξηγήσουν τα αποτελέσματα επί της θνησιμότητας και καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι γεγονός πως περισσότερο οι SGLT1 υποδοχείς έχουν βρεθεί στον καρδιακό ιστό με αποτέλεσμα οι άμεσες επιδράσεις της εμππαγλιφλοζίνης στην καρδιακή λειτουργία να φαίνονται απίθανες. Η σημασία της μείωσης της αρτηριακής πίεσης έχει προταθεί ως πιθανός παράγοντας που οδηγεί στα θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, ακόμη και αυτή η ελάττωση μεταφράζεται σε μείωση του ΚΑ κινδύνου μετά 6-12 μήνες ή και αργότερα, δημιουργώντας επιδράσεις που δε φαίνεται να συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η νατριούριση και η μείωση της αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με αναστολείς

μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης [87]. Είναι, όμως, πιθανό η προαναφερθείσα ελάττωση να σχετίζεται και να επιδρά θετικά επί της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου μέσω ελάττωσης του μεταφορτίου [82, 88].

Μία άλλη υπόθεση προτάσσει την καρδιοπροστατευτική δράση της γλυκαγόνης που αυξάνεται με τους SGLT 2 αναστολείς και μειώνεται με τους DPP2 [89, 90]. Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί βασίζονται σε παρατηρήσεις σε πειραματόζωα και στις αντισταθμιστικές επιδράσεις των συγκεκριμένων φαρμάκων επί της κυτταρική γήρανσης και συμπεριλαμβάνουν τις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις ή αντιαποπρωτικές ιδιότητες των SGLT 2 αναστολέων. Πάντως, από τη μέχρι τώρα έρευνα φαίνεται πως η ελάττωση του καρδιαγγειακού θανάτου και της νοσοκομειακής νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια επεξηγείται πιθανώς από την αλληλεπίδραση ορισμένων γνωστών αλλά και άγνωστων ακόμη μηχανισμών, που ίσως φανερώσουν οι εν εξελίξει μελέτες.

SGLT2i Modulates Several Factors Related to CV risk



BP, blood pressure; CV, cardiovascular;
HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol;
SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

Adapted from Inzucchi SE, et al. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100

Εικόνα 2. Παράγοντες σχετικοί με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που επηρεάζονται από τους SGLT2 αναστολείς [91]. Inzucchi, *et al*s, 2015 ;12 (2) :90-100.

6. Συμπεράσματα

Το ενδιαφέρον της έρευνας έχει στραφεί έντονα στη δράση των SGLT 2 αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔτ2 και της επίδρασής τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα δεδομένα όπως έχουν ερευνηθεί από τις έως τώρα μελέτες και μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ξεκάθαρη προστατευτική δράση των SGLT 2 αναστολέων έναντι των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας.

Οι SGLT 2 αναστολείς μειώνουν αποτελεσματικά τη γλυκόζη χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο για υπογλυκαιμία και σχετίζονται με απώλεια βάρους και ήπια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Βάσει του μηχανισμού δράσης που είναι ανεξάρτητος του β-κυττάρου μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε οποιοδήποτε στάδιο του διαβήτη, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε αντιδιαβητικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού. Επίσης χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα που κινδυνεύουν από την υπογλυκαιμία (π.χ. ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, νεφρική ανεπάρκεια).

Θεαματικά είναι τα αποτελέσματα σε καρδιαγγειακές εκβάσεις (καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ολική θνησιμότητα και καρδιακή ανεπάρκεια). Αναφορικά με τις καρδιαγγειακές μελέτες των αναστολέων SGLT 2 είναι γεγονός ότι έχουν αλλάξει συνολικά τον τρόπο που αξιολογείται η αντιδιαβητική αγωγή. Ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τα αποτελέσματα της μελέτης CANVAS δεν έδειξαν να διαφέρει η επίδραση της *καναγλιφλοζίνης* από εκείνη της *εμπαγλιφλοζίνης*. Επίσης, η μελέτη CVD – REAL, στην οποία οι SGLT 2 αναστολείς που χορηγήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν η *δαμπαγλιφλοζίνη*

και η *καναγλιφλοζίνη* απέδειξε πολύ μεγάλη μείωση (46%) στο σύνθετο καταληκτικό σημείο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και ολική θνητότητα. Ιδιαίτερα πρέπει να επισημανθούν τα αποτελέσματα της EMPAREG της πρώτης καρδιαγγειακής μελέτης αναστολέων SGLT 2 που δημοσιεύθηκε. Σύμφωνα με τα δεδομένα της EMPAREG η χρήση *εμπαγλιφλοζίνης* οδήγησε σε εντυπωσιακά σημαντική μείωση κατά 38% των καρδιαγγειακών θανάτων, κατά 32% της ολικής θνησιμότητας, κατά 35% του κινδύνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και τελικά σημαντική μείωση κατά 14% του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου. Τα διαθέσιμα δεδομένα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των SGLT 2 αναστολέων σε άτομα με ΣΔτ2 υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Πρόκειται για ιδιαίτερα ελπιδοφόρα και πρωτοποριακά αποτελέσματα καθώς σηματοδοτούν σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος με τη χρήση μίας αντιδιαβητικής αγωγής όπως η *εμπαγλιφλοζίνη* και καθιστούν τη χρήση αυτής της ομάδας φαρμάκων επιβεβλημένη για τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔτ2. Είναι σαφές πως έχει ανοίξει ο δρόμος για την αναθεώρηση της θεραπευτικής λογικής για τον ΣΔτ2 τοποθετώντας στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος την επιβίωση και τις καρδιαγγειακές εκβάσεις.

Τα αποτελέσματα από τις εν εξελίξει μελέτες θα είναι ζωτικής σημασίας για να επιβεβαιώσουν τα θετικά ευρήματα στη συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία. Τότε, ίσως, η επιστημονική κοινότητα να σκεφτεί την περαιτέρω χρήση των SGLT 2 αναστολέων και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ ως αγωγή για καρδιαγγειακά νοσήματα και νεφροπάθειες χάρη στην αποδεδειγμένη θετική τους δράση στη διαβητική νεφροπάθεια και το καρδιαγγειακό όφελος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

[1] Leopold EJ. Aretaeus the Cappadocian, *in* D von Engelhardt (ed), Diabetes Its Medical and Cultural History. Springer Verlag 1985.

[2] Eknoyan G, Nagy JA 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 - 229.

[3] The Discovery of Insulin. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014.

[4] Πάγκαλος Εμ. Η Ιστορία του Σακχαρώδη Διαβήτη, *στο* Καζάκος Κ (επιμ.). Σακχαρώδης διαβήτης. Σύγχρονες απόψεις. Λευκωσία: Broken Hill Publishers LTD, 2016:19-27.

[5] Πάγκαλος Εμ. Ορισμός και Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη, *στο* Καζάκος Κ (επιμ.). Σακχαρώδης διαβήτης. Σύγχρονες απόψεις. Λευκωσία: Broken Hill Publishers LTD, 2016:131-140.

[6] American Diabetes Association. Diagnoses and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.

[7] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Ορισμός, ταξινόμηση και διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς, Αθήνα 2018.

[8] Higgins T. HbA1c for screening and diagnosis of diabetes mellitus. *Endocrine.* 2013 Apr;43(2):266-73.

[9] American Diabetes Association. Standards in Medical Care of Diabetes. 2018. *Diabetes Care.*

[10] Παπάνας Ν. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, *στο* Καζάκος Κ (επιμ.). Σακχαρώδης διαβήτης. Σύγχρονες απόψεις. Λευκωσία: Broken Hill Publishers LTD, 2016: 547-553.

[11] Sen S, Chakraborty R, De B. Diabetes Mellitus in 21st Century. New York: Springer, 2016.

[12] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care,* 2004; 27(5):1047-53.

[13] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. 2017

[14] Μπουντούρης Γ. Κλινική εικόνα του σακχαρώδη διαβήτη, στο Καζάκος Κ (επιμ.). Σακχαρώδης διαβήτης. Σύγχρονες απόψεις. Λευκωσία: Broken Hill Publishers LTD, 2016:485-496.

[15] Tentolouris A, Eleftheriadou I, Athanasakis K, Kyriopoulos J, Tsilimigras DI, Grigoropoulou P, Prevalence of diabetes mellitus as well as cardiac and other main comorbidities in a representative sample of the adult Greek population in comparison with the general population. Hellenic J Cardiol. 2018 May: S1109-9666(18)30038-1.

[16] American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes. 2015. Diabetes Care; 38 (suppl. 1: s1 – s 93).

[17] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease Risk and All-Cause Mortality in Older Men Influence of Age at Onset, Diabetes Duration, and Established and Novel Risk Factors. Arch Intern Med. 2011 Mar 14;171(5):404-410.

[18] Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. Rev Endocr Metab Disord. 2010 Mar;11(1):75-86.

[19] AHA / ASA American Heart Association, American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. Stroke 2015;46:3024-3039.

[20] Καραμήτσος Δ. Αιτιολογία – Παθογένεια στον Σακχαρώδη Διαβήτη, στο Καραμήτσος Δ (επιμ). Διαβητολογία Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Σιώκης. 2007: 89-107.

[21] Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. Hellenic J Cardiol. 2014 Sep-Oct;55(5):411-21.

[22] World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health organization; 2014:4-94.

[23] Chen L, Magliano DZ, Zimmet PZ. The Worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8:228-236.

[24] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Αντιμετώπιση της Υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018.

[25] Anagnostis P, Siolos P, Christou K, et al. The effect of antidiabetic medications on the cardiovascular system: a critical appraisal of current data. Hormones (Athens). 2018 Mar;17(1):83-95.

[26] Μελιδώνης Α. Η συνολική αντιμετώπιση της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη, στο Σακχ. Διαβήτη. 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής, Εκδόσεις Παρισσιάνος, 2010: 249-285.

[27] JS. Skyler, R. Bergenstal, RO. Bonow et al: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009; 32:187 – 192

[28] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):580-91.

[29] Ueki K1, Sasako T2, Okazaki Y, *et al*. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Dec;5(12):951-964.

[30] Μελιδώνης Α. Μετά την μετφορμίνη οι αντιδιαβητικές αγωγές του 2ου και 3ου θεραπευτικού βήματος: Σύγχρονα δεδομένα και νέες θεραπευτικές στρατηγικές. Σύγχρονη Ιατρική Ενημέρωση. 2017; 9:

[31] Kinne RK, Castaneda F. SGLT inhibitors as new therapeutic tools in the treatment of diabetes. Handb Exp Pharmacol. 2011;203:105-26.

[32] Jabbour SA, Goldstein BJ, Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. Int J Clin Pract. 2008; 62(8):1279-84.

[33] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G, A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Med. 2012 Jun;44(4):375-93.

[34] Rahmoun H, Thompson PW, Ward JM, *et al*. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005;54: 3427-3434.

[35] Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(1): p. 34-42.

[36] Μαραθωτίνης Γ. Εμπαγλιφλοζίνη και κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο. Σύγχρονη Ιατρική Ενημέρωση. 2018 Ιαν.-Φεβρ; 4(1):12-16.

[37] Del Prato S., *et al.*, Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled

with metformin: 2-year results. (ext 1.7), in 47th Annual Meeting EASD. 2011: Lisbon. p. S348.

[38] Schubert A, Buchholt AT, El Khoury AC, et al. Evaluating the costs of glycemic response with canagliflozin versus dapagliflozin and empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus in the United Arab Emirates. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jun;33(6):1155-1163.

[39] Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Jun; S1871-4021(18)30208-X.

[40] Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertens Res.* 2017 Jun;40(6):535-540.

[41] Kohan DE¹, Fioretto P², Tang W³, List JF, Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014 Apr;85(4):962-71.

[42] Kadokura T, Ishikawa H, Nakajo I, *et al.* The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and urinary glucose excretion of the SGLT2 inhibitor ipragliflozin in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetologia* 2011; 54 (suppl): A847.

[43] Fukuda T, Bouchi R, Terashima M. *et al.* Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther.* 2017 Aug;8(4):851-861.

[44] Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, *et al.* Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Mar 3;16(1):32.

[45] Bekki M, Tahara N, Tahara A, *et al.* Switching dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 improves arterial stiffness evaluated by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018 May 15.

[46] 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.

[47] 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.

[48] ΕΔΕ και Τσιμηχόδημος ΒΑ, Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με τους SGLT2 αναστολείς, στο Μυγδάλης Η (επιμ.), Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη. Αθήνα: Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις; 2018.

[49] Rydén L, Shahim B, Mellbin L, Implications of Cardiovascular Outcome Trials in Type 2 Diabetes: From DCCT to EMPA-REG. *Clin Ther.* 2016 Jun; 38(6): 1279–1287.

[50] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.

[51] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. *et al.* Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Mar;19(3):387-393.

[52] Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, *et al.* Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009. 85: 520-6.

[53] Komoroski B, Brenner E, Li L. Dapagliflozin (BMS-512148), a selective SGLT2 inhibitor, inhibits glucose resorption and reduces fasting glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007. 50 (Suppl 1): S315.

[54] List JF, Woo V, Morales E, *et al.* Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009. 32: 650-7.

[55] Wilding JP, Norwood P, T'joen C, *et al.* A pilot study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes on high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1656-62.

[56] Poucher SM, DeSchoolmeester J, Ehenborn J, *et al.* Dapagliflozin selectivity for glucose transporters GLUT1, 2, and 4. Presented at the American Diabetes Association 71st Scientific Sessions; June 24-28, 2011. San Diego, CA: Poster P 1041.

[57] Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, *et al.* Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active- controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.

[58] Wilding JP, Woo V, Soler NG, *et al.* Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405-15.

[59] Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE – TIMI 58). *ClinicalTrials.gov.* Identifier: NCT01730534.

[60] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, *et al.* Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.

[61] Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors (CVD-REAL). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02993614*.

[62] Kosiborod M, Lam CSP2, Kohsaka S, *et al.* Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation. J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2628-2639.

[63] <https://www.cvdreal.com/cvd-real-study.html>

[64] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):262-274.

[65] Katsiki N, Mikhailidis DP, Theodorakis MJ. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i): Their Role in Cardiometabolic Risk Management. *Curr Pharm Des*. 2017;23(10):1522-1532.

[66] Schernthaner G, Schernthaner-Reiter M-H, Schernthaner G-H, EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Jun; 38/6:1288–1298.

[67] Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med*. 2017 Dec;5(23):455.

[68] Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney Dz. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: The emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016, 89:524–526.

[69] Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, *et al.* Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan;137(2):119-129.

[70] Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(4): 323-334.

[71] Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep*. 2016 Oct;16(10):92.

[72] Carati D, Zizza A, Guido M, De Donno A, *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of differential treatment to prevent and treat vaginal dryness and vulvovaginitis in diabetic women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(2):198-202.

[73] Τσιμηχόδημος ΒΑ, Μελέτες καρδιοαγγειακής ασφάλειας με τους SGLT2 αναστολείς, στο Μυγδάλης Η (επιμ.), Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη. Αθήνα: Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις; 2018

[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] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644–657.

[76] Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Med.* 2017 Jun;130(6S):S18-S29.

[77] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J,* 2018 Jun;200:83-89.

[78] Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, *et al.* Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 513-9.

[79] Rådholm K, Wu JH, Wong MG, *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review, *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jun;140:118-128

[80] Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, *et al.* Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 15;241:450-456.

[81] EMA Europa. Παραρτημα IV, Επιστημονικά πορίσματα (<http://www.ema.europa.eu>. Παράρτημα IV).

[82] EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes EMA/265224/2016.

[83] Johnston R, Uthman O, Cummins E, Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017 Jan;21(2):1-218.

[84] EMA.PRAC concludes that diabetes medicine Canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. EMA/76661/2017.

[85] Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDENCE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02065791.

[86] Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):783-94.

[87] Muskiet MH, van Raalte DH, van Bommel E, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:928-9.

[88] Pham D, Albuquerque Rocha N, McGuire DK, Neeland IJ. *Impact on Empagliflozine in patients with diabetes and heart failure*. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27: 144-151.

[89] Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:929-30.

[90] Papanas N, Tsioufis C, Maltezos E, The New Trial EMPAREG-OUTCOMES in Type 2 Diabetes: “and Death Shall Have no Dominion”?. *Current Vascular Pharmacology*, 2016;14:1-2.

[91] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al, *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials*. *Diab Vasc Dis Res* 2015 ;12 (2) :90-100.