

**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**

**«ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ  
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΑΡΔΙΚΑΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

**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  
«ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ  
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΑΡΔΙΚΑΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- **Τεντολούρης Νικόλαος**, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- **Μακρυλάκης Κωνσταντίνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- **Κόκκινος Αλέξανδρος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ημερομηνία εξέτασης: 24/11/2020

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με αφορμή την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς:

- Τον καθηγητή κ. Νικόλαο Τεντολούρη που ως επιβλέπων αυτής της εργασίας αλλά και του συνόλου του Μεταπτυχιακού Προγράμματος μας προσέφερε καινούργιες και εξειδικευμένες γνώσεις στο πεδίο του Σακχαρώδους Διαβήτη τόσο στα πλαίσια της θεωρίας όσο και μέσω της κλινικής εμπειρίας
- Ευχαριστώ θερμά τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Μακρυλάκη και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Κόκκινο Αλέξανδρο για το εξαιρετικό διδακτικό τους έργο και για το ότι μου έδωσαν την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα, το οποίο έχει άμεσες κλινικές προεκτάσεις
- Το σύνολο του διδακτικού προσωπικού για την ολοκληρωμένη εκπαίδευση
- Την κα Παναγιώτα Μαχειμάρη, γραμματέα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών για την άψογη οργάνωση και συνεργασία

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την συνεχή στήριξή τους, αποτελώντας για εμένα ένα πρότυπο ηθικής και σύνεσης.

## Περιεχόμενα

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	6
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ – SUMMARY</b> .....	7
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:</b> Ιστορική αναδρομή.....	9
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:</b> Ορισμός - Ταξινόμηση – Διάγνωση.....	11
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:</b> Επιδημιολογία σακχαρώδους διαβήτη .....	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:</b> Θεραπεία .....	22
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:</b> Χρόνιες Επιπλοκές ΣΔτ2 – Παθογένεια .....	54
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:</b> Μικροαγγειακές Επιπλοκές .....	57
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7:</b> Μάκροαγγειακές επιπλοκές.....	64
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	75
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:</b> Σκοπός.....	76
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:</b> Μέθοδοι .....	78
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:</b> Αποτελέσματα.....	79
3.1 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – Γενικές πληροφορίες .....	79
3.2 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – GLP-1 αγωνιστές.....	81
3.3 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – SGLT2 αναστολείς .....	97
3.4 Μελέτες SGLT2 αναστολέων σε ειδικούς πληθυσμούς .....	109
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:</b> Συμπεράσματα.....	121
4.1 Μελέτες Καρδιαγγειακής Ασφάλειας – Μεταanalύσεις.....	121
4.2 Θεραπευτικός Αλγόριθμός – Κατευθυντήριες Οδηγίες .....	128
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:</b> .....	137

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) συνήθως συνοδεύεται από αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο. Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της βέλτιστης φροντίδας του διαβήτη. Πολλά φάρμακα για τη μείωση της γλυκόζης είναι τώρα διαθέσιμα. Μέχρι πρόσφατα, καμία κατηγορία φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης δεν θεωρήθηκε ως προτιμώμενη θεραπεία. Αντίθετα, η σύσταση ήταν να επιτευχθεί ένας γλυκαιμικός στόχος που καθορίζεται από το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c).

Οι GLP-1 αγωνιστές και οι SGLT-2 αναστολείς έχουν αποδείξει ότι μειώνουν επίσης τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι GLP-1 αγωνιστές μειώνουν την HbA1c διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης γλυκοζοεξαρτώμενα, καθυστερούν την γαστρική κένωση και μειώνουν την όρεξη. Οι SGLT-2 αναστολείς μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εμποδίζοντας την επαναπορρόφηση της γλυκόζης και του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Η έλευση των νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων, έχει αλλάξει το τοπίο των θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με ΣΔΤ2.

Σε κλινικές δοκιμές που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα, οι GLP-1 αγωνιστές και οι SGLT-2 αναστολείς μειώνουν τον αθηροσκληρωτικό κίνδυνο (MACE), σε παρόμοιο βαθμό, σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, ενώ οι SGLT-2 αναστολείς έχουν πιο ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερευνά τις περισσότερες δοκιμές που οδήγησαν το AHA / EASD να αλλάξει τη διαχείριση της γλυκαιμίας σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, με στόχο τη μείωση των επιπλοκών και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής στο πλαίσιο της ολοκληρωμένης διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρέχουν οι νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων.

## SUMMARY

Type 2 diabetes (T2D) is commonly complicated by atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), heart failure, and chronic kidney disease. Glycemic control is the cornerstone of optimal diabetes care. Many glucose-lowering medications are now available. Until recently, no class of glucose-lowering agent was considered as preferred treatment. Rather, the recommendation was to achieve a glycemic target determined by hemoglobin A1c (HbA1c) level.

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1-RA) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have emerged as 2 new classes of antihyperglycemic agents that also reduce cardiovascular risk. The GLP1-RA decrease HbA1c by stimulating glucose-dependent insulin secretion and by reducing glucagon secretion, gastric emptying, and appetite. The SGLT2i lower blood glucose levels by preventing glucose and sodium reabsorption in the proximal tubule. The advent of the newer classes of antihyperglycemic agents, has changed the landscape of therapeutic options for patients with T2D.

In trials reported to date, GLP1-RA and SGLT2i reduce atherosclerotic MACE to a similar degree in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease, whereas SGLT2i have a more marked effect on preventing hospitalization for heart failure and progression of kidney disease.

The present bibliographic review investigates most of the trials that led AHA/EASD to change the management of glycemia in adults with type 2 diabetes, with the goal of reducing complications and maintaining quality of life in the context of comprehensive cardiovascular risk management.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

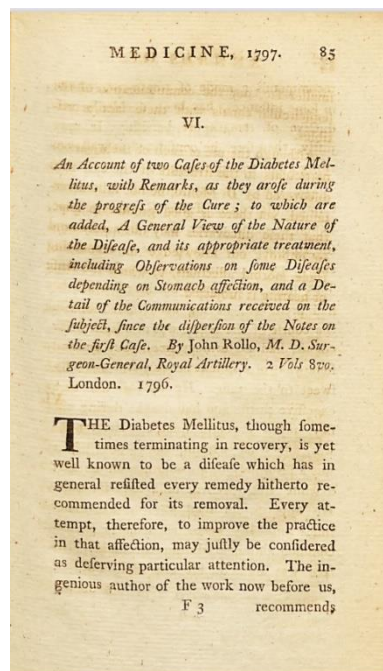
## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα χρόνιο νόσημα γνωστό από την αρχαιότητα. Η πρώτη γραπτή μαρτυρία, που περιγράφει νόσημα με συμπτώματα συμβατά με εκείνα του διαβήτη προέρχεται από πάπυρο της Αρχαίας Αιγύπτου, ο οποίος χρονολογείται από το 1552 π.Χ. Βρέθηκε σε ανασκαφή στην περιοχή Θήβες το 1862 από τον Γερμανό αρχαιολόγο G.Ebers, το γνωστό και ως Πάπυρο Ebers [1]. Ο Έλληνας ιατρός Αρεταίος από την Καππαδοκία (81–131 μ.Χ.) ονομάτισε την πολυουρική νόσο με την ελληνική λέξη «διαβήτης», που σημαίνει «τρέχω μέσα», «διαβαίνω μέσα» [2, 3]. Συνεχιστής του έργου του Αρεταίου θεωρείται ο Γαληνός (160 μ.Χ) ο οποίος αναφέρεται σε πολλά κείμενά του, στο βιβλίο του «Η εντόπιση των νόσων». Ο Αβικέννας (960-1037 μ.Χ) Άραβας ιατρός περιγράφει με λεπτομέρεια την κλινική εικόνα και τις επιπλοκές της νόσου στο βιβλίο του «Κανών», απόψεις οι οποίες επηρέασαν την πρακτική ιατρική τους επόμενους αιώνες[4]. Το 1674 ο ιατρός Thomas Willis από το Guy's Hospital του Λονδίνου επανέφερε στο προσκήνιο την παρατήρηση του Αβικέννα για τη γλυκιά γεύση των ούρων, αποδεικνύοντάς την και εν συνεχεία προσέθεσε στον όρο «διαβήτης» του Αρεταίου την λατινική λέξη “Mellitus” (γλυκύς), οπότε και προέκυψε το όνομα Diabetes Mellitus ή Σακχαρώδης Διαβήτης [3].

Η πρώτη παρατήρηση που συσχετίζει το πάγκρεας με τον σακχαρώδη διαβήτη προέρχεται από τον Johann Brunner, το 1673, οπότε και συσχέτισε την παγκρεατεκτομή σε σκύλους με την μετέπειτα εμφάνιση πολυουρίας και πολυδιψίας. Το 1869 ο Paul

Langerhans, δημοσίευσε στο Βερολίνο την αδρή ανατομία και την ιστολογία των κυττάρων του παγκρέατος. Το 1922 έγινε η ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best. Αξίζει να σημειωθεί ότι παράλληλες έρευνες την ίδια εποχή (1916) διεξήχθησαν και από τον Ρουμάνο ιατρό Nicolae Paulescu. Στις 14 Ιανουαρίου οι Banting και Best με την υποστήριξη του Macleod και την συνδρομή του βιοχημικού James Collip, χορήγησαν για πρώτη φορά εκχύλισμα ινσουλίνης στον δεκατετράχρονο Leonard Thompson. Το 1923 απενεμήθη το βραβείο Nobel, εξ ημισείας στους Banting και Macleod. Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα για την αντιμετώπιση του νοσήματος ήταν γεγονός [3, 5].

Τέλος το παλαιότερο άρθρο που έχει καταχωρηθεί στην επιστημονική βάση δεδομένων PUBMED ([pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) με λέξεις κλειδιά “Diabetes Mellitus” είναι στο περιοδικό Annals of Medicine το 1797 με συγγραφέα τον John Rollo (εικόνα 1.1) [6].



Εικόνα 1.1 Το αρχαιότερο άρθρο (1797) που έχει καταχωρηθεί στο Pubmed με λέξεις κλειδιά «Σακχαρώδης Διαβήτης»

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Ορισμός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία ομάδα μεταβολικών νοσημάτων πολλαπλής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, ως συνέπεια της έλλειψης ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Στην πλήρη ή μερική έλλειψη έχουμε αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans (διαταραχή έκκρισης). Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδα της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη – διαταραχή δράσης). Η κυρία έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στον ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. [7]

### Ταξινόμηση

- 1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1):** Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης.
- 2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2):** Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση.

### 3. Άλλοι Ειδικόί Τύποι Διαβήτη

- α) Σακχαρώδης Διαβήτης προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων (έκκριση ινσουλίνης). [Σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη, όπως ο νεογνικός ΣΔ και ο διαβήτης MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)].
- β) ΣΔ προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές που αφορούν στη δράση της ινσουλίνης.
- γ) ΣΔ προκαλούμενος από ενδοκρinoπάθειες, λοιμώξεις, νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση) ή άλλες νόσους.
- δ) ΣΔ προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες.
- ε) Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ.

### 4. Διαβήτης Της Κύησης (ΣΔΚ): εμφάνιση ΣΔ σε γυναίκες χωρίς ΣΔ κατά τη διάρκεια της κύησης

Η ισχύουσα ταξινόμηση δεν είναι πάντοτε επαρκής για τη σωστή κατάταξη κάποιων ατόμων με ΣΔ. Πολλοί εξ αυτών έχουν γενετική προδιάθεση και για τους δύο κύριους τύπους του ΣΔ (ΣΔτ1 και ΣΔτ2), με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μια «υβριδική» μορφή διαβήτη, που έχει χαρακτηριστικά «διπλού ΣΔ» ή «ΣΔ τύπου 1,5». Η κλασσική θεώρηση ότι ΣΔτ2 εμφανίζουν μόνο οι ενήλικες και ΣΔτ1 μόνο τα παιδιά δεν ισχύει απόλυτα πλέον. Τα παιδιά με ΣΔτ1 τυπικά παρουσιάζονται με πολυουρία/πολυδιψία και σχεδόν το 1/3 με διαβητική κετοξέωση. Η έναρξη του τύπου 1 στους ενήλικες ποικίλει και είναι πιθανό να μην παρουσιάζονται με τα κλασσικά συμπτώματα που συναντώνται στα παιδιά. Περιστασιακά, ασθενείς με τύπου 2 μπορεί να εμφανίσουν διαβητική κετοξέωση ή πιο σύνθετες με υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετοξεωτικό κύμα.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ΣΔτ1 έχουν προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με τον ΣΔτ2. Η αυτοανοσία στον ΣΔτ1 οφείλεται στην παρουσία των εξής αυτοαντισωμάτων:

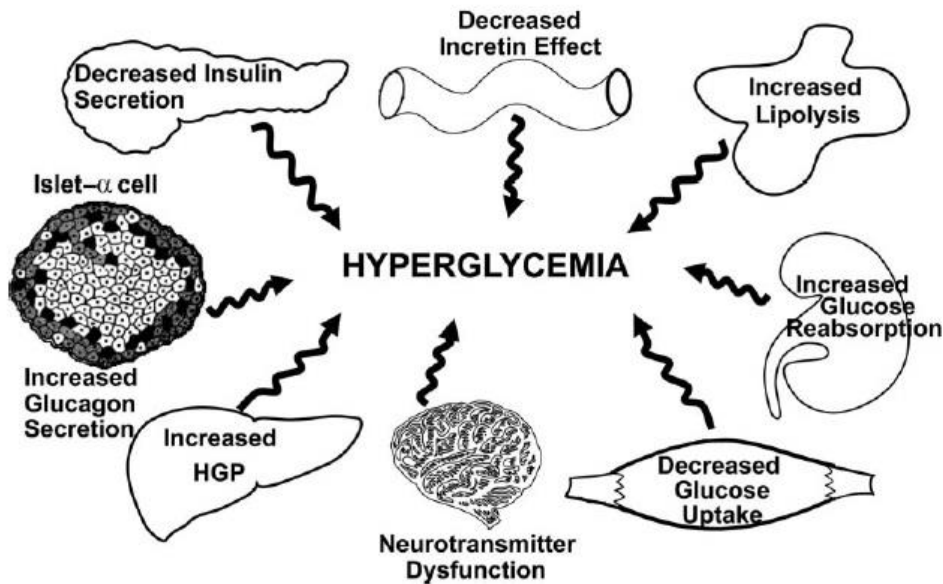
- Αντινησιδιακά αντισώματα (anti-ICAs)
- Αντισώματα έναντι της ινσουλίνης (anti-IAAs)
- Αντισώματα έναντι της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (anti-GAD65)
- Αντισώματα έναντι των φωσφατασών της τυροσίνης (IA-2, IA-2B)
- Αντισώματα έναντι του μεταφορέα ψευδαργύρου (ZnT8)

Η επίμονη παρουσία δύο ή περισσότερων αντισωμάτων είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κλινικής υπεργλυκαιμίας και διαβήτη. Ο ρυθμός προόδου σε κλινική νόσο εξαρτάται από την ηλικία της πρώτης ανίχνευσης των αντισωμάτων, τον αριθμό τους, την ειδικότητα τους καθώς και τον τίτλο των αντισωμάτων. Η γλυκόζη και η τιμή της HbA1c παρουσιάζουν αύξηση λίγο πριν την κλινική έναρξη του διαβήτη, κάνοντας την διάγνωση εφικτή ακόμα και πριν την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης.

Η παθοφυσιολογική βάση του ΣΔτ2 συνδέεται, σύμφωνα και με την δημοσίευση του DeFronzo R., κυρίως με ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης σχετιζόμενη με:

- Αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς
- Αυξημένη παραγωγή γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος
- Αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ
- Αυξημένη λιπόλυση
- Παραγωγή παραγόντων φλεγμονής
- Οξειδωτικό stress

- Γλυκο-Λιποτοξικότητα
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- Μειωμένη έκκριση – δράση ιγκρετινών
- Αυξημένη επαναρόφησης γλυκόζης από τους νεφρούς
- Διαταραχή στην έκκριση νευροδιαβιβαστών
- Μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα και τέλος
- Άλλους άγνωστους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (εικόνα 2.1) [3, 8]



DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009

Εικόνα 2.1: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 (DeFronzo R.) *Diabetes*.

2009;58(4):773-95

## Διάγνωση

Τα κριτήρια διάγνωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη είναι τα κάτωθι:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126 \text{ mg/dL}$ <sup>1</sup>
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75 γρ – Oral Glucose Tolerance Test (OGTT))  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ <sup>2</sup>
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  σε άτομο με ΣΔ με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας<sup>3</sup> ή υπεργλυκαιμική κρίση
- **HbA1c  $\geq 6,5\%$**

<sup>1</sup> Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (Νηστεία: μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες) μέτρηση το πρωί μετά από την έγερση.

<sup>2</sup> Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, χρησιμοποιώντας διάλυμα άνυδρης γλυκόζης 75 γραμμαρίων διαλυμένο σε νερό.

<sup>3</sup> Ως συμπτώματα υπεργλυκαιμίας θεωρούνται η πολουουρία, η πολυδιψία, η πολυφαγία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Η ADA προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Η μέτρησή της πρέπει να διενεργηθεί με μέθοδο που να είναι προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια (π.χ. του Εθνικού Προγράμματος Προτυποποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ΗΠΑ [National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP]. [9]

Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία, κ.λπ.). Τιμές HbA1c  $< 6,5\%$  δεν αποκλείουν την ύπαρξη ΣΔ. Το ζήτημα αυτό εξακολουθεί να βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη ημέρα (κατά προτίμηση με την ίδια εξέταση), εκτός αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία

υπεργλυκαιμίας. Αν δεν επιβεβαιωθεί με τη δεύτερη εξέταση, το άτομο με ΣΔ επανεκτιμάται σε 3 μήνες. Επειδή κάθε μια από τις δοκιμασίες αυτές αντιπροσωπεύει διαφορετικά φυσιολογικά φαινόμενα, η κάθε εξέταση αναγνωρίζει διαφορετικό ποσοστό του πληθυσμού με ΣΔ. Συγκεκριμένα, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας αντιπροσωπεύει κυρίως αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος, η αυξημένη γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη αντιπροσωπεύει κυρίως ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους και μυϊκού ιστού, ενώ η αυξημένη HbA1c αντικατοπτρίζει τη μέση γλυκαιμία των προηγούμενων 2-3 μηνών. Με τα προαναφερόμενα διαχωριστικά όρια, η OGTT αναγνωρίζει πολύ περισσότερα άτομα ως άτομα με ΣΔ, ενώ η HbA1c τα λιγότερα.

Η διάγνωση του ΣΔΚ γίνεται αν η γλυκόζη νηστείας είναι  $\geq 92$  mg/dL, αλλά  $< 126$  mg/dL, διαφορετικά αν γλυκόζη είναι  $< 92$  mg/dL, προγραμματίζεται διενέργεια δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδος της κύησης σε όλες τις εγκύους. Όταν έστω και μία τιμή είναι ίση ή μεγαλύτερη από τα κατωτέρω αναφερόμενα όρια διαγιγνώσκεται ΣΔΚ:

- Γλυκόζη νηστείας 92 mg/dL
- Γλυκόζη 60' 180 mg/dL
- Γλυκόζη 120' 153 mg/dL

Η διάγνωση του MODY γίνεται με μοριακό γενετικό έλεγχο σε ειδικά κέντρα. Οι συχνότεροι τύποι είναι ο 2 (GCK - MODY) και 3 (HNF1A MODY). Πρόκειται για άτομα κυρίως κάτω των 25 ετών, με ήπια υπεργλυκαιμία, χωρίς τάση για κετοξέωση, χωρίς σημαντική παχυσαρκία ή/και απουσία σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη, με



οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2, τουλάχιστον σε δύο κάθετες γενεές, με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας, απουσία αντισωμάτων για ΣΔτ1 και γλυκοζουρία, που δεν συμβαδίζει με την ήπια υπεργλυκαιμία.

Η ενδιάμεση κατάσταση διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων ονομάζεται «Προδιαβήτης». Περιλαμβάνει δύο κατηγορίες, τις εξής:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 100-125 mg/dL (IFG)<sup>1</sup>
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75 γρ.) 140-199 mg/dL (IGT)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IFG: Impaired Fasting Glucose (Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας).

<sup>2</sup> IGT: Impaired Glucose Tolerance (Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη).

Ο όρος «προδιαβήτης» είναι, ενδεχομένως, παραπλανητικός, διότι υπονοεί ότι τα άτομα αυτά βρίσκονται σε ένα πρόδρομο στάδιο πριν από την ανάπτυξη του ΣΔ. Δεν είναι βέβαιο όμως ότι όλα τα άτομα με IFG/IGT θα αναπτύξουν ΣΔ στο μέλλον. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ για τα άτομα αυτά θεωρείται περίπου ισοδύναμος (με μικρή υπεροχή της IGT) και υπολογίζεται περίπου σε 25%-30% στα επόμενα 3-5 έτη. Ο κίνδυνος γι' αυτούς που έχουν και τις δύο καταστάσεις (τόσο IFG όσο και IGT) θεωρείται περισσότερο αυξημένος (περίπου 50% σε 5 έτη). Τα άτομα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ (όπως παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Γενικά πάντως, όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές γλυκόζης προς τα ανώτερα όρια της κλίμακας (δηλαδή όσο πιο κοντά στα 126 mg/dL είναι η τιμή γλυκόζης νηστείας για τους έχοντες IFG και όσο πιο κοντά στα 200 mg/dL στη 2ωρη φόρτιση κατά την OGTT,

για τους έχοντες IGT), τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ στο μέλλον. Η ADA θεωρεί επίσης ότι τιμή της HbA1c 5.7%- 6.4% ισούται με προδιαβήτη πάντοτε βέβαια με τις προαναφερθείσες επιφυλάξεις όσον αφορά την μέτρησή της. [7]

Οι ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο ΣΔ ή «προδιαβήτη» είναι:

- Ηλικία >45 έτη
- Περιφέρεια μέσης >102 cm (άνδρες) και >88 cm (γυναίκες) Δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m<sup>2</sup>
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε γονείς, αδέρφια, παιδιά Ιστορικό υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου
- Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας (υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL) Ιστορικό ΣΔ κύησης
- Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος >4 kg Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Λήψη φαρμάκων από εκείνα που προδιαθέτουν σε αύξηση της γλυκόζης αίματος (π.χ. κορτικοστεροειδή, αντιψυχωσικά)

Οι ενδείξεις για τη διενέργεια OGTT είναι:

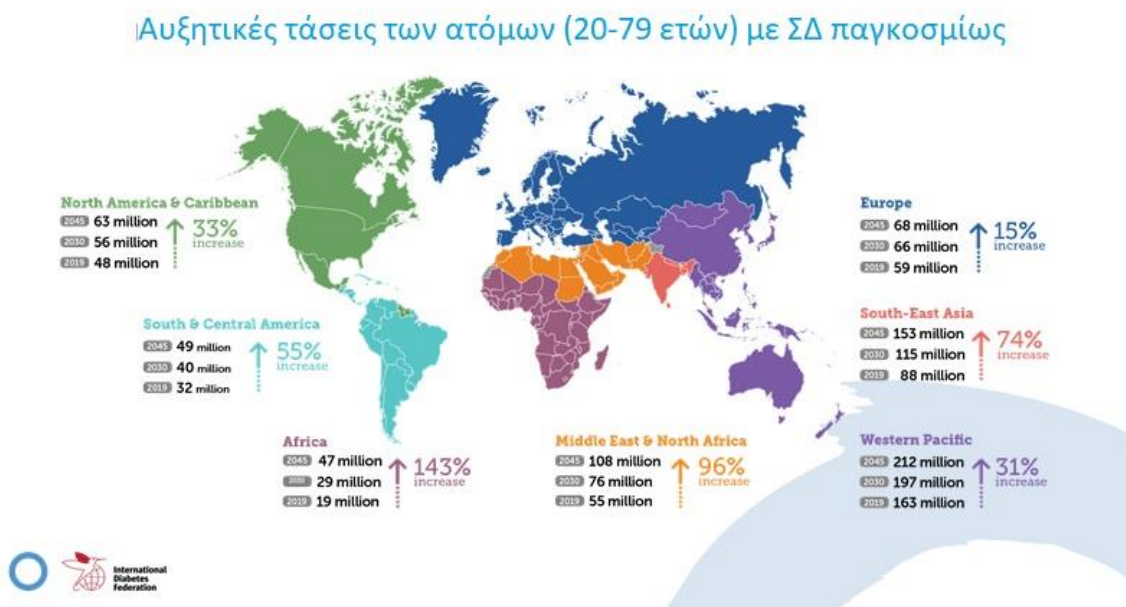
- Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική, αλλά με ισχυρή υποψία για ύπαρξη ΣΔ
- Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική αλλά μεταγευματικά αυξημένη (>140 mg/dL)
- Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Επιδημιολογία

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αφορά >90% των ασθενών με διαβήτη και ο επιπολασμός του ολοένα και αυξάνεται, λαμβάνοντας διαστάσεις «επιδημίας». Το αυξανόμενο προσδόκιμο της επιβίωσης και ο τρόπος ζωής σύμφωνα με τα δυτικά πρότυπα είναι υπεύθυνα για την αύξηση του αριθμού των ατόμων με ΣΔτ2.

Σήμερα εκτιμάται ότι παγκοσμίως περίπου 190 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ο αριθμός αυτός το 2025 θα προσεγγίσει τα 330 εκατομμύρια ενώ το 2030 θα αγγίξει περίπου τα 360 εκατομμύρια (αύξηση 114%). Οι τάσεις αύξησης των ατόμων με ΣΔτ2 κατά ήπειρο φαίνεται στην εικόνα 3.1, σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του IDF (International Diabetes Federation) το έτος 2019 [10].



Εικόνα 3.1: Στοιχεία από IDF 2019 του επιπολασμού του ΣΔτ2.

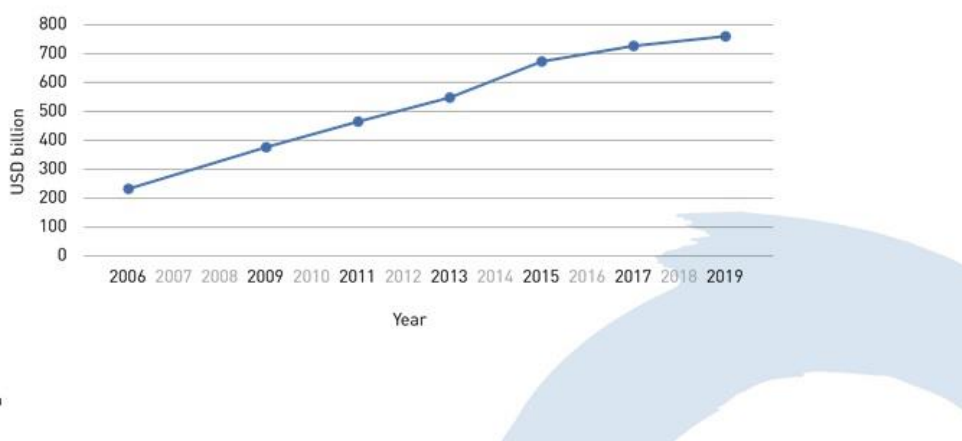
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό υγείας (World Health Organization – WHO) [11]:

- Ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη αυξήθηκε από 108 εκατομμύρια το 1980 σε 422 εκατομμύρια το 2014
- Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται ταχύτερα στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα από ό, τι στις χώρες με υψηλό εισόδημα
- Ο διαβήτης είναι μια κύρια αιτία τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιακών προσβολών, εγκεφαλικού επεισοδίου και ακρωτηριασμού κάτω άκρων
- Το 2016, εκτιμάται ότι 1,6 εκατομμύρια θάνατοι προκλήθηκαν άμεσα από διαβήτη
- Σχεδόν οι μισοί από τους θανάτους που οφείλονται στην υψηλή γλυκόζη στο αίμα συμβαίνουν πριν από την ηλικία των 70 ετών
- Ο διαβήτης ήταν η έβδομη κύρια αιτία θανάτου το 2016
- Μια υγιεινή διατροφή, η τακτική σωματική δραστηριότητα, η διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους και η αποφυγή της χρήσης καπνού είναι τρόποι πρόληψης ή καθυστέρησης της εμφάνισης διαβήτη τύπου 2
- Ο διαβήτης μπορεί να αντιμετωπιστεί και οι συνέπειές του να αποφευχθούν ή να καθυστερήσουν με δίαιτα, σωματική δραστηριότητα, φαρμακευτική αγωγή και τακτική εξέταση και θεραπεία των επιπλοκών

Ο ΣΔτ1 έχει επιπολασμό που κυμαίνεται ευρέως μεταξύ χωρών. Στην Ελλάδα η επίπτωση εκτιμάται σε 9,7/100.000/κατ' έτος. Τα μέχρι στιγμής επιδημιολογικά δεδομένα έχουν περισσότερο θεωρητική παρά πρακτική αξία. Κρίνεται απαραίτητο να δοθεί προτεραιότητα στο σχεδιασμό δράσεων οι οποίες θα συμβάλλουν στην πρώιμη διάγνωση του ΣΔτ1.

Δικαίως λοιπόν χαρακτηρίζεται ως «αόρατη επιδημία» της οποίας η φύση και οι επιπλοκές συνεπάγονται ένα υπέρογκο κόστος διαχείρισης και καταπολέμησης για οποιαδήποτε χώρα του πλανήτη (εικόνα 3.2) [10].

### Ετήσιο κόστος αντιμετώπισης του ΣΔ σε ασθενείς στην Αμερική



Εικόνα 3.2: Ετήσιο κόστος αντιμετώπισης ΣΔ στην Αμερική. Πηγή IDF 2019

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Θεραπεία

Ακρογωνιαίοι λίθοι στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των επιπλοκών του, εκτός από την φαρμακευτική παρέμβαση, αποτελούν:

- Άσκηση
- Σωστή και ισορροπημένη διατροφή και
- Αντιμετώπιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα ( ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της δυσλιπιδαιμίας, διακοπή του καπνίσματος και απώλεια σωματικού βάρους)

### Άσκηση

Η άσκηση βελτιώνει τη γλυκαιμία στον ΣΔτ2, αφού η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης δίμηνης διάρκειας, μείωσαν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) κατά 0,66% [12]. Η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης μειώνει παράλληλα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ συμβάλλει στην προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους, βελτιώνοντας την ψυχική διάθεση και την ποιότητα ζωής [13, 14]. Επίσης σε τακτική άσκηση προλαμβάνει ή καθυστερεί την εμφάνιση του ΣΔτ2, ενώ, τέλος, φαίνεται να βελτιώνει και την κινητικότητα των υπέρβαρων και παχύσαρκων διαβητικών [15, 16].

Λόγω των ανωτέρω συνιστάται, σε ασθενείς με ΣΔτ2, μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών την ημέρα (συνεχώς ή διακεκομμένα σε δεκάλεπτες ή δεκαπεντάλεπτες περιόδους), τουλάχιστον 4-5 φορές την εβδομάδα, με μεσοδιαστήματα

όχι πέρα των 2 ημερών χωρίς άσκηση (σύνολο 150 λεπτά / βδομάδα). Τα άτομα με ΣΔτ2 θα πρέπει να αποφεύγουν την καθιστική ζωή (τηλεόραση) και όταν είναι αναγκαία λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων (εργασία σε υπολογιστή) να έχουν τακτικά διαλείμματα [7].

Σε άτομα με ΣΔτ1 η άσκηση δεν είναι μέσο για τη ρύθμιση της γλυκόζης, έχει όμως και για τα άτομα με ΣΔ όλα τα πλεονεκτήματα που έχει για τον γενικό πληθυσμό (καρδιαγγειακός κίνδυνος κ.λπ.). Η άσκηση μπορεί να προκαλέσει κινδύνους και πρέπει να αποφεύγεται όταν η γλυκόζη είναι υψηλή (>250 mg/dL) και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και κετονουρία ή κετοναιμία καθώς και όταν η γλυκόζη αίματος είναι πολύ χαμηλή (<100 mg/dL), οπότε χρειάζεται προγραμματισμός αυτής και ιδιαίτερη προσοχή [7].

## **Διατροφή**

Τις τελευταίες δεκαετίες, τα στοιχεία από προοπτικές μελέτες παρατήρησης και από κλινικές δοκιμές συμφωνούν ότι ο ρόλος μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, τροφίμων και διατροφικών προτύπων είναι καθοριστικός στην πρόληψη και την διαχείριση του ΣΔτ2. Η ποιότητα των διαιτητικών λιπών και των υδατανθράκων που καταναλώνονται είναι πιο σημαντικοί από την ποσότητα αυτών των μακροθρεπτικών ουσιών. Επίσης, η διατροφή με δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και με χαμηλές ποσότητες σε επεξεργασμένα δημητριακά, κόκκινα επεξεργασμένα κρέατα καθώς και ζαχαρούχα ποτά έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο ΣΔτ2 και βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο και τα λιπίδια του αίματος σε ασθενείς με προδιαβήτη [17].

Οι διατροφικές οδηγίες για την πρόληψη του ΣΔτ2 εστιάζουν:

- Στην επίτευξη αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου μέσω της μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης και της αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης με αποτέλεσμα τη μείωση του αρχικού σωματικού βάρους τουλάχιστον κατά 5-7% σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα
- Στερόλες: 2 γρ την ημέρα
- <7% κορεσμένα λίπη
- Στη μείωση της πρόσληψης κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων
- Στην αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών φυτικών ινών μέσω της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών ολικής άλεσης

Ιδανικό πρότυπο διατροφής θεωρείται ο Μεσογειακός τρόπος διατροφής και θα πρέπει να συστήνεται στα περισσότερα άτομα της χώρας μας (εικόνα 4.1) [7].



Εικόνα 4.1 Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής



## Φαρμακευτική Αγωγή

Αμέσως μετά τη διάγνωση του ΣΔτ2, παράλληλα με την σωστή διατροφή – άσκηση, πρέπει να γίνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα και με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες οδηγίες του ADA/EASD [18].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 περιλαμβάνει τόσο από του στόματος δισκία όσο και ενέσιμη αγωγή. Όλα τα διατιθέμενα φάρμακα έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, και η επιλογή ενός εκάστου πρέπει να γίνεται με βάση:

- Την αποτελεσματικότητα (αξιολογείται και η διάρκεια της επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων)
- Την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- Τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Την επίδραση στο σωματικό βάρος (αύξηση, μείωση ή ουδέτερη δράση)
- Τον μηχανισμό δράσης
- Τις ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις, πέραν της αντιυπεργλυκαιμικής, ιδίως στο καρδιαγγειακό σύστημα
- Την ευκολία χορήγησης
- Τη νεφρική λειτουργία
- Την τυχόν ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας
- Την τυχόν ύπαρξη ηπατικής ανεπάρκειας
- Την ηλικία (ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ, άτομα με μεγάλη διάρκεια διαβήτη, με επιπλοκές της νόσου ή πολλές συννοσηρότητες ή με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης)
- Το κόστος τόσο για το άτομο με ΣΔ, όσο και για το σύστημα υγείας (άμεσο και έμμεσο από τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου)

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας γίνεται βάση συγκεκριμένων γλυκαιμικών στόχων οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα λαμβάνοντας υπόψιν πολυάριθμους παράγοντες όπως η ηλικία, η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η διάρκεια του ΣΔ, η ύπαρξη επιπλοκών, το προσδόκιμο επιβίωσης, οι συννοσηρότητες, η εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, η συμπεριφορά του ασθενούς ως προς την νόσο του καθώς και η υποστήριξη από το περιβάλλον και το σύστημα υγείας.

Οι γλυκαιμικοί στόχοι έχουν ορισθεί σαφώς σύμφωνα με συγκεκριμένες διεθνείς μελέτες όπως η UKPDS και η DCCT/EDIC [19, 20]. Επιδιωκόμενος στόχος κατά τη ρύθμιση της γλυκαιμίας στον ΣΔ είναι για τους περισσότερους η επίτευξη τιμής **HbA1c <7,0%**. Για να επιτυγχάνεται η τιμή HbA1c <7,0% πρέπει η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος (όπως μετρείται με τους ειδικούς μετρητές γλυκόζης), να είναι **προγευματικά <130 mg/dL** και **μεταγευματικά <180 mg/dL**. Για αυστηρότερους στόχους ρύθμισης του γλυκόζης (HbA1c <6,5%, πιθανώς να χρειάζεται η μεταγευματική γλυκόζη 24ώρου  $\leq 140$  mg/dL και νηστείας  $\leq 110$  mg/dL με την προϋπόθεση της αποφυγής υπογλυκαιμιών. Τιμές HbA1c κατά τη διάγνωση του ΣΔ εντός φυσιολογικών ορίων, επιδιώκεται να διατηρηθούν σ' αυτά τα επίπεδα. Λιγότερο αυστηρός είναι ο στόχος δηλαδή HbA1c 7.0- 7.5% για ασθενείς με ιστορικό ανεπίγνωστων υπογλυκαιμιών, μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, σημαντικού βαθμού επιπλοκές, σοβαρές συννοσηρότητες ή προχωρημένη ηλικία. Στις περιπτώσεις όπου οι στόχοι για την HbA1c δεν μπορούν να επιτευχθούν, κάθε βελτίωση της τιμής της θεωρείται ευεργετική. Η μέτρηση της HbA1c για ασθενείς εντός των θεραπευτικών στόχων γίνεται κάθε 6μηνο ενώ για ασθενείς χωρίς καλή ρύθμιση ή με εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα οφείλει να γίνεται κάθε 3 μήνες ή ακόμα και λιγότερο [7].

Σκοποί της θεραπείας κάθε νόσου και ιδιαίτερος του σακχαρώδη διαβήτη είναι: α) η πρόληψη των οξείων επιπλοκών της νόσου, β) η αποφυγή των συμπτωμάτων της, γ) η βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων, δ) η πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών της νόσου και ε) η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των πασχόντων.

Τα φάρμακα που στοχεύουν στη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔτ2 ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, με διάφορους μηχανισμούς δράσης και παρεμβαίνουν σε διαφορετικές παθολογοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔτ2, πιο συγκεκριμένα:

- Την αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνουν τα διγουανίδια (μετφορμίνη) και κυρίως οι γλιταζόνες (πιογλιταζόνη)
- Την αυξημένη νεογλυκογένεση στο ήπαρ μειώνει κυρίως η μετφορμίνη
- Την έκκριση ινσουλίνης προάγουν οι σουλφονουρίες (SU), οι μεγλιτινίδες, οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 (ή αγωνιστές του GLP-1, Glucagon-Like Peptide-1) και οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 (διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4). Οι αγωνιστές GLP-1 και οι αναστολείς DPP-4 λειτουργούν αναλόγως των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (γλυκοζοεξαρτώμενη δράση) με αποτέλεσμα να μην εμφανίζουν υπογλυκαιμίες
- Την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο επιβραδύνουν οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη)
- Την αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς μειώνουν οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου - γλυκόζης 2 (SGLT2)
- Τα σκευάσματα ινσουλίνης αναπληρώνουν την ελλείπουσα, λόγω μειονεκτικής έκκρισης, ενδογενή ινσουλίνη

## Μετφορμίνη

Η υπογλυκαιμική δράση των διγουανιδίων ήταν ήδη γνωστή από το 1918, αλλά η τοξικότητα τους οδήγησε σε δοκιμές διαφόρων παραγώγων από τα οποία η συνθαλίνη χρησιμοποιήθηκε μέχρι το 1945. Το 1957 ανακοινώθηκε η υπογλυκαιμική δράση της φαινφορμίνης. Σήμερα, η μετφορμίνη είναι ο μοναδικός εκπρόσωπος των διγουανιδίων.

Η μετφορμίνη έχει πολλαπλές δράσεις όπως στο ήπαρ, στο έντερο και τέλος αντιφλεγμονώδεις δράσεις.

Στο ήπαρ δρα αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMP-κινάσης. Αυτή προκαλεί φωσφορυλίωση και επακόλουθη κυτταροπλασματική καθήλωση ενός μεταγραφικού συνδιεγέρτη, του TORC2. Αυτό οδηγεί σε καταστολή της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης, φωσφοενολπυρουβική καρβοξυκινάση (PEPCK) και γλυκόζο-6-φωσφατάση (G-6-P). Το τελικό αποτέλεσμα του παραπάνω μηχανισμού είναι η καταστολή της γλυκονεογένεσης, η οποία φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία της υπογλυκαιμικής δράσης μετφορμίνης. Η ηπατική ενεργοποίηση του συστήματος της AMP-κινάσης (AMPK) μειώνει, επίσης, την ηπατική σύνθεση των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας, ενώ παράλληλα αυξάνεται και η οξείδωση των λιπαρών οξέων, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής στεάτωσης και την αύξηση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη [21].

Στο έντερο δρα μεταβάλλοντας το εντερικό μικροβίωμα οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης του GLP-1 και αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το έντερο [22].

Τέλος έχει αποδειχθεί ότι έχει άμεση επίδραση στη φλεγμονή, μέσω δράσεων στη σηματοδότηση του NF-κΒ και τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα καθώς επίσης και στη μείωση της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα. Τέλος μπορεί να ελέγξει τη μακροζωία μέσω ρύθμισης της mTOR με μηχανισμούς τόσο εξαρτώμενους, όσο και ανεξάρτητους από την AMPK [23, 24].

Πλεονεκτήματα της χρήσης της μετοφορμίνης είναι: α) Όχι υπογλυκαιμίες, β) Ουδέτερη ή και ευνοϊκή δράση στο ΣΒ, γ) Ευνοϊκή δράση σε ΚΑ παράγοντες κινδύνου, δ) Μεγάλη εμπειρία, ε) Χαμηλό κόστος και στ) Καρδιαγγειακά οφέλη (UKPDS).

Μειονεκτήματα της χρήσης την μετοφορμίνης είναι: α) ΓΕΣ διαταραχές, β) Μείωση επιπέδων Β12 και γ) Σπάνια γαλακτική οξέωση.

Η αποτελεσματικότητα της μετοφορμίνης ως μονοθεραπεία περιγράφηκε εκτενώς το 1995 από τους DeFronzo και συν. σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου αποδείχθηκε κ ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το καρδιαγγειακό όφελος αυτής. Η αποτελεσματικότητά της είναι δοσοεξαρτώμενη. Η ελάχιστη δόση είναι 500mg ημερησίως και η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε με δόση 3000mg ημερησίως [25]. Στην καθημερινή κλινική πρακτική χορηγούμε 2000mg ημερησίως για να έχουμε το μέγιστο όφελος με τις λιγότερες παρενέργειες, προσαρμόζοντας πάντα τη δόση ανάλογα με το eGFR του ασθενούς.

Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με σκοπό τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τη μείωση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων και τη βελτίωση της ωοθυλακιορρηξίας.

Λόγω των ανωτέρω η μετορφίνη έχει παγκοσμίως καθιερωθεί ως πρώτη γραμμής θεραπείας για την διαχείριση ασθενών με ΣΔτ2, ξεκινώντας αμέσως με τη διάγνωση παράλληλα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέσα όπως ορίζουν και οι τελευταίες οδηγίες, σε συνέχεια των παλαιότερων, του ADA/EASD [18].

### **Θειαζολιδινεδιόνες (Γλιταζόνες -TZDs)**

Από το 1997, ο ρόλος των γλιταζονών στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2, είναι αρκετά σημαντικός. Υπάρχουν τρεις εκπρόσωποι της κατηγορίας η πιογλιταζόνη, η ροσιγλιταζόνη και η τρογλιταζόνη. Οι δύο τελευταίες έχουν αποσυρθεί λόγω αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά και λόγω ηπατοτοξικότητας κατά αντιστοιχία.

Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος, συνδέονται πάντως εκλεκτικά με τους πυρηνικούς υποδοχείς  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), τους ενεργοποιούν και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες, όπου εμφανίζονται μια σειρά γονιδίων, που ρυθμίζουν την δράση της ινσουλίνης, τον μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων [26].

Η κύρια δράση της πιογλιταζόνης ασκείται στον λιπώδη ιστό, με την διαφοροποίηση και μετατόπιση των λιποκυττάρων από μεγάλα ολίγα και ινσουλινάντοχα, που αφθονούν κεντρικά στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό σε μικράπολλά ινσουλινοευαίσθητα περιφερικά στον υποδόριο λιπώδη ιστό. Επιτυγχάνεται έτσι, μείωση του σπλαγχνικού λίπους και μείωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος, ενώ η αύξηση του υποδορίου είναι πολύ μικρή. Η μείωση της λιπόλυσης ακολουθείται από μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ), η οποία συμβάλλει στην μείωση της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ. Στον λιπώδη ιστό η μείωση των κυτταροκινών και ορμονών όπως, IL-6, TNF $\alpha$ , ρεισιστίνης, λεπτίνης και

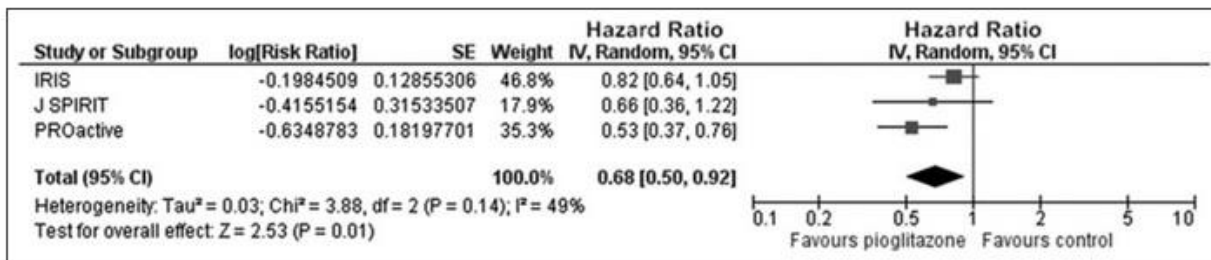
η αύξηση της λιπονεκτίνης, είναι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και συνδέονται παθοφυσιολογικά με τον ΣΔτ2 και τα καρδιαγγειακά συμβάματα [27]. Επί πλέον αυξάνεται η έκφραση των GLUT-4, κυρίως στον μυϊκό ιστό και διευκολύνεται η χρησιμοποίηση της γλυκόζης.

Πλεονεκτήματα της χρήσης της πιογλιταζόνης είναι: α) Όχι υπογλυκαιμίες, β) Διατήρηση γλυκαιμικών στόχων, γ) Βελτίωση διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, δ) Θετική δράση στη λιπώδη διήθηση ήπατος και ε) Καρδιαγγειακό όφελος (PROACTIVE, IRIS) [28, 29].

Μειονεκτήματα της χρήσης της πιογλιταζόνης είναι: α) Κατακράτηση ύδατος και εμφάνιση οιδημάτων, β) Αύξηση καταγμάτων, γ) Επιδείνωση Καρδιακής ανεπάρκειας, δ) Αύξηση του σωματικού βάρους (ΣΒ) (όχι όμως μεταβολικά δυσμενής) και ε) επιδείνωση της οστεοπόρωσης. Επίσης δεν χορηγείται σε άτομα με ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου κύστεως ή σε άτομα με αιματουρία που δεν έχει διερευνηθεί [30].

Η πιογλιταζόνη (15, 30 ή 45 mg) λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως ανεξάρτητα της λήψης τροφής και η δοσολογία προσαρμόζεται για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού γλυκαιμικού ελέγχου. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 15 mg ή 30 mg μία φορά ημερησίως. Έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση αυτής της δοσολογίας έως και 45 mg μία φορά ημερησίως.

Η πιογλιταζόνη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου ΑΕΕ ακόμα και στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης. Σε σχετική μετανάλυση 3 μελετών (IRIS, J. SPIRIT, PROACTIVE), από τους Lee M. και συν. στο περιοδικό Stroke, η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 32% τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ σε άτομα με υπάρχον ΑΕΕ έναντι εικονικού φαρμάκου (εικόνα 4.2) [31].



Εικόνα 4.2 Μετανάλυση 3 μελετών όπου η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 32% τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ σε άτομα με υπάρχον ΑΕΕ έναντι εικονικού φαρμάκου. *Stroke*. 2017;48(2):388-93

### Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών (Ακαρβόζη)

Η δράση της ακαρβόζης περιορίζεται στο λεπτό έντερο, όπου αναστέλλει την δράση των ενζύμων που προάγουν την διάσπαση του αμύλου, προοδευτικά, σε μικρότερου μοριακού βάρους ενώσεις (δεξτρίνες, μαλτόζη) και τελικά σε γλυκόζη, η οποία είναι και η μόνη που μπορεί να απορροφηθεί.

Η αναστολή των ενζύμων επιβραδύνει την διάσπαση του αμύλου, κατά συνέπεια και την απορρόφηση γλυκόζης, με αποτέλεσμα ο ρυθμός εισόδου γλυκόζης στην κυκλοφορία μετά από γεύμα να επιβραδύνεται σημαντικά, χωρίς όμως δυσασπορρόφηση. Έτσι η χορήγηση 50-300 mg ακαρβόζης την ημέρα απεδείχθη ότι μειώνει σημαντικά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Είναι ευνόητο ότι δεν έχει καμία επίδραση στην απορρόφηση της γλυκόζης, ενώ επιβραδύνει την διάσπαση της σακχαρόζης (ζάχαρη) και επομένως και την απορρόφησης της [32].

Η ακαρβόζη, μπορεί να προκαλέσει μετεωρισμό και διάρροια, διότι εάν άπεπτοι υδατάνθρακες φθάσουν στο παχύ έντερο υφίστανται εκεί μικροβιακή ζύμωση με υπερπαραγωγή αερίων.



Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει περιορισμένη χρήση. Συνήθως χορηγείται, εκτός ένδειξης, σε μεταγευματικές υπογλυκαιμίες, λόγω της υπερινσουλιαιμίας της καθυστερημένης δεύτερης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης που παρατηρείται σε προδιαβητικούς και διαβητικούς ασθενείς.

## **Σουλφονουλourίες**

Από το 1955 άρχισε η κλινική χρησιμοποίηση των σουλφονουλουριών με πρώτη εκπρόσωπο την καρβουταμίδη, η οποία αποσύρθηκε σύντομα, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών [33] και αντικαταστάθηκε από τις σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς. Στη συνέχεια, στα μέσα της δεκαετίας του 1960 ακολούθησαν οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς: γλιβενκλαμίδη το 1969, γλικλαζίδη το 1972 και τέλος από το 1996 η νεότερη σουλφονουλουρία, η γλιμεπιρίδη.

Ο βασικός μηχανισμός δράσης των σουλφονουλουριών αφορά τη διέγερση των β-κυττάρων του παγκρέατος για έκκριση ινσουλίνης, η οποία είναι μη γλυκοζοεξαρτώμενη με αποτέλεσμα μεγάλο κίνδυνο παρατεταμένων υπογλυκαιμιών.

Επομένως, για να εκδηλωθεί η υπογλυκαιμική τους δράση, απαιτείται η ύπαρξη λειτουργικώς ικανών β-κυττάρων.

Οι σουλφονουλουρίες συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς (SUR), οι οποίοι βρίσκονται στη μεμβράνη των β παγκρεατικών κυττάρων και ενεργοποιούν τους K<sup>+</sup>-ATP διαύλους. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων SUR και τρεις υπότυποι (SUR 1, SUR 2A και SUR 2B, SUR 2C). Οι υπομονάδες SUR 1 αποτελούνται από δύο τμήματα, το σουλφονουλουρικό και το βενζαμιδικό. Οι SUR 2A και SUR 2B διαφέρουν από τους SUR1, καθ'όσον διαθέτουν μόνο το βενζαμιδικό τμήμα και στερούνται του σουλφονουλουρικού. Οι SUR 1

έχουν βρεθεί στα β-κύτταρα του παγκρέατος και σε μερικούς νευρώνες, οι SUR 2A στον καρδιακό μυ και στους σκελετικούς μυς και οι SUR 2B στις λείες μυϊκές ίνες.

Η γλιβενκλαμίδη και η γλιμεπιρίδη, που έχουν στη δομή τους το σουλφονουλουρικό και το βενζαμιδικό τμήμα, συνδέονται σταθερότερα με την υπομονάδα SUR1 και δρουν επί των διαύλων K<sup>+</sup> επί μακρό χρονικό διάστημα, προκαλώντας ισχυρή και παρατεταμένη ινσουλινοέκκριση. Η νεότερη γλικλαζίδη διαθέτει μόνο το σουλφονουλουρικό τμήμα και η σύνδεση της δεν είναι τόσο παρατεταμένη [34].

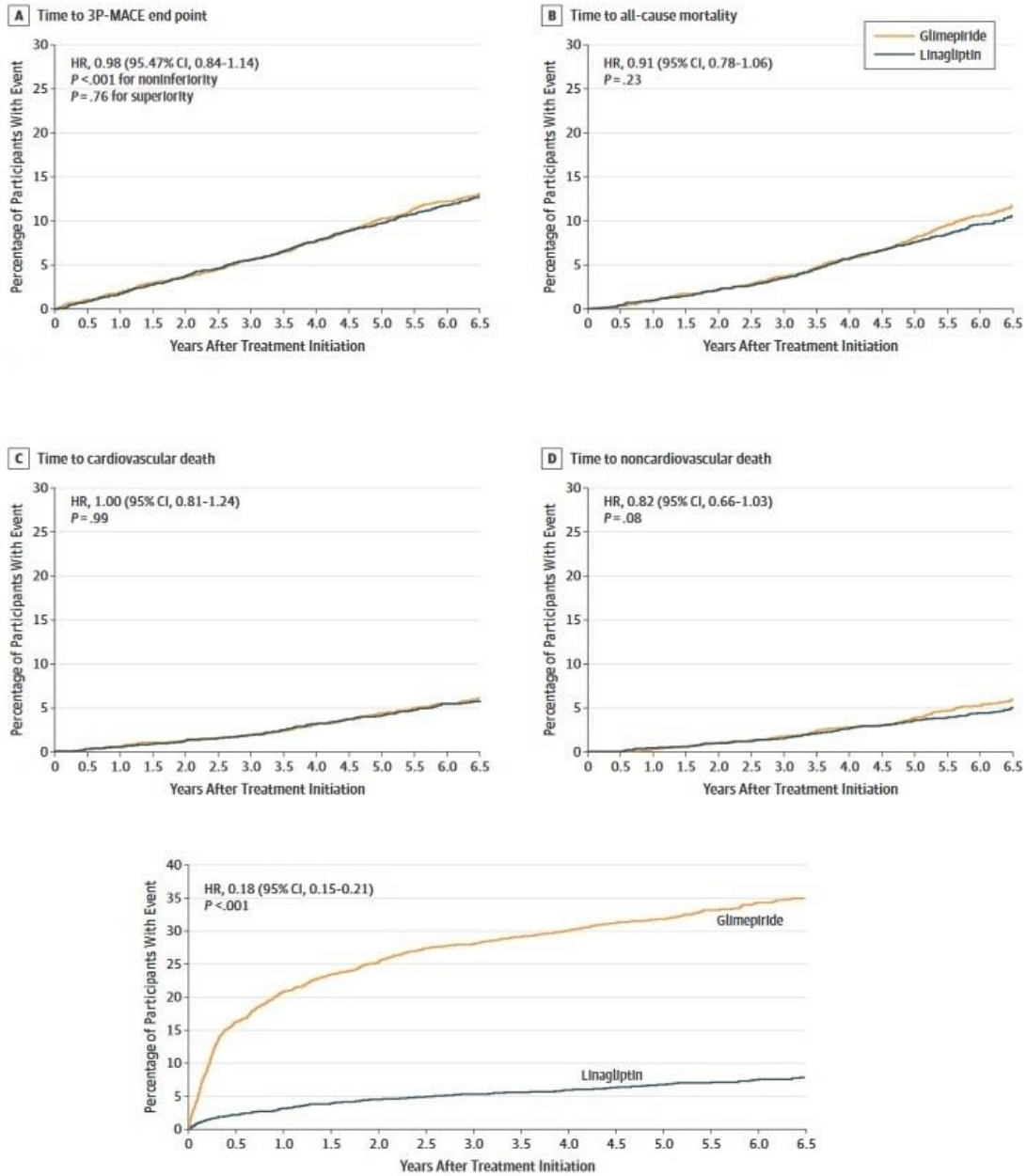
Πλεονεκτήματα της χρήσης των σουλφονουλουριών είναι: α) Ταχεία επίτευξη ευγλυκαιμίας, β) Χαμηλό κόστος και γ) μεγάλη εμπειρία.

Μειονεκτήματα της χρήσης των σουλφονουλουριών είναι: α) Υπογλυκαιμίες (κυρίως με γλιβενκλαμίδη, λιγότερες με γλιμεπιρίδη και ακόμα λιγότερες με γλικλαζίδη). Σε χαμηλό eGFR προσοχή στις υπογλυκαιμίες. Προτιμάται η γλικλαζίδη λόγω ηπατικού μεταβολισμού και λιγότερων υπογλυκαιμιών και β) Αύξηση ΣΒ.

Κατά την χορήγηση των σουλφονουλουριών παρατηρείται, έπειτα από χρονικό διάστημα άλλοτε άλλης διάρκειας, αδυναμία των β-κυττάρων του παγκρέατος να ανταποκριθούν ικανοποιητικά στην απαιτούμενη έκκριση ινσουλίνης και αναφέρεται ως «δευτεροπαθής αστοχία» στη δράση των σουλφονουλουριών» με ποσοστά αστοχίας της τάξης των 5-10% ετησίως.

Αν και γενικά θεωρούνται ξεπερασμένα φάρμακα κυρίως λόγω των υπογλυκαιμιών που προκαλούν και λόγω των νεότερων φαρμάκων που έχουν αποδείξει καρδιαγγειακό όφελος η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη Carolina των Rosenstock J. και συν. (JAMA 2019) έδειξε καμία διαφορά μεταξύ της Λιναγλιπτίνης και της Γλιμεπιρίδης ως

προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια παρά τις περισσότερες υπογλυκαιμίες στο σκέλος της γλιμεπιρίδης (εικόνα 4.3) [35].



Εικόνα 4.3 Μελέτη Carolina. Καμία διαφορά ως προς μεταξύ της Λιναγλιπτίνης και της Γλιμεπιρίδης ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια παρά τις περισσότερες υπογλυκαιμίες στο σκέλος της γλιμεπιρίδης. *Jama*. 2019;322(12):1155-6

## **Μεγλιτινίδες**

Οι μεγλιτινίδες δρουν διεγείροντας το β-κύτταρο του παγκρέατος για έκκριση ινσουλίνης, μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα των σουλφονουλουριών σε διαφορετική, όμως, θέση.

Η δράση τους είναι γλυκοζοεξαρτώμενη, δηλαδή προκαλούν ταχεία και βραδείας διάρκειας έκκριση ινσουλίνης (αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισής της ινσουλίνης, μείωση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας) από το β-κύτταρο του παγκρέατος όταν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος είναι υψηλά και μειώνουν την έκκριση της ινσουλίνης επί παρουσία χαμηλών επιπέδων γλυκόζης.

Πλεονεκτήματα της χρήσης των μεγλιτινίδων είναι: α) Βελτίωση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και β) Ευελιξία χορήγησης.

Μειονεκτήματα της χρήσης των μεγλιτινίδων είναι: α) Υπογλυκαιμίες και β) Αύξηση ΣΒ. Στην καθημερινή κλινική πρακτική η χρήση τους είναι ελάχιστη.

## **Αναστολείς DPP-4**

Είναι γνωστό ότι η έκκριση της ινσουλίνης από το β-κύτταρο του παγκρέατος εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνουν στο πλάσμα τα διάφορα συστατικά της τροφής (σάκχαρα, αμινοξέα και λιπαρά οξέα). Ωστόσο, υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση του ίδιου γλυκαιμικού φορτίου από το στόμα και ενδοφλεβίως προκαλεί διαφορετική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Συγκεκριμένα η από του στόματος χορήγηση προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση. Το παραπάνω δείχνει ότι η έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος δεν εξαρτάται μόνο από τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος αλλά και

ορμόνες που εκκρίνονται από το έντερο. Η διαφορά που προκύπτει καλείται **«αποτέλεσμα ή φαινόμενο ινκρετίνης»**.

Η πρώτη παρατήρηση του εντερικού αποτελέσματος στην παγκρεατική απόκριση έγινε το 1902 και το 1932 δόθηκε ο πρώτος ορισμός της ινκρετίνης. Η απόδειξη του «φαινομένου της ινκρετίνης» έγινε το 1964 από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες (McIntyre, Elrick). Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί δύο ορμόνες που θεωρούνται υπεύθυνες για το 80% του «φαινομένου των ινκρετινών», το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης ινσουλίνης (GIP) και το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεππίδιο-1 (GLP-1). Και τα δύο πεππίδια εκκρίνονται ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής και επάγουν την εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος έκκριση ινσουλίνης [36]. Και οι δύο αυτές ορμόνες κατά την είσοδο τους στην κυκλοφορία αποδομούνται γρήγορα από το ένζυμο DPP-4 με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής τους να είναι ιδιαίτερα μικρός (5-7 min για το GIP και 1-2 min για το GLP-1) και παρουσιάζουν νεφρική απέκκριση [37, 38].

Οι αναστολείς της διπεπτιδουλ-πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) αποτελούν μία κατηγορία αντιδιαβητικών δισκίων που προστέθηκαν στη θεραπευτική μας φαρέτρα το έτος 2005 και πρακτικά αυξάνουν την δράση του ενδογενούς GLP-1.

Η ορμόνη GLP-1, μεταξύ άλλων επιδράσεων που θα αναλυθούν στο επόμενο υποκεφάλαιο, προκαλεί γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και γλυκοζοεξαρτώμενη καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα αυτού με αποτέλεσμα συνεισφορά στην ευγλυκαιμία, χωρίς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Υπάρχουν πέντε διαφορετικοί εκπρόσωποι στην κατηγορία: α) η Σιταγλιπτίνη, β) Βιλνταγλιπτίνη, γ) Σαξαγλιπτίνη, δ) Λιναγλιπτίνη και ε) η Αλογλιπτίνη.

Πλεονεκτήματα της χρήσης των Αναστολέων DPP-4 είναι: α) Όχι υπογλυκαιμίες, β) Όχι αύξηση ΣΒ, γ) καρδιαγγειακή (ΚΑ) ασφάλεια (όχι σαξαγλιπτίνη όσον αφορά στην καρδιακή ανεπάρκεια) (TECOS, SAVOR, EXAMINE, CAROLINA, CARMELINA), δ) Φάρμακα επιλογής σε νεφρική ανεπάρκεια. Τιτλοποίηση δοσολογίας βάσει eGFR, δεν απαιτείται για τη λιναγλιπτίνη.

Μειονεκτήματα της χρήσης των Αναστολέων DPP-4 είναι: α) Όχι ισχυρά φάρμακα, β) Ανησυχίες για παγκρεατίτιδα (πολύ χαμηλός κίνδυνος), γ) Σπάνια αρθραλγίες και δ) δερματικές εκδηλώσεις (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές) ιδίως με βιλνταγλιπτίνη [39, 40].

Η σιταγλιπτίνη στην μελέτη Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin (TECOS), η οποία αποτελεί μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, απέδειξε ΚΑ ασφάλεια. Στην μελέτη 14.671 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη 100mg άπαξ ημερησίως (σε χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) γινόταν προσαρμογή της δόσης) και ήταν μέσης διάρκειας παρακολούθησης 3 ετών. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθής στηθάγχη) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (11,4% και 11,6%). Ο κίνδυνος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες, HR 1.00 (0.83, 1.20). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος και στις δύο ομάδες [41].

Σε πολυκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης, που δημοσιεύθηκε στο *Diabetes Care* (Σεπτέμβριος 2020), των Solerte S. και συν. αναφέρεται ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που εισήχθησαν στο νοσοκομείο για COVID-19 και λάμβαναν θεραπεία με σιταγλιπτίνη κατά τη στιγμή της νοσηλείας, συσχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα και βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους με άλλες αγωγές. Η συλλογή των δεδομένων έγινε μεταξύ 1 Μαρτίου και 30 Απριλίου 2020 και οι συνολικοί ασθενείς που συμμετείχαν ήταν 338. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν για πνευμονία με συνοδό υποξυγοναιμία [42].

Η σαξαγλιπτίνη στην μελέτη *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53)*, η οποία αποτελεί μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, απέδειξε ΚΑ ασφάλεια. Στην μελέτη 16.492 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σαξαγλιπτίνη 5mg άπαξ ημερησίως (σε χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) γινόταν προσαρμογή της δόσης). Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθής στηθάγχη) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (72.5% vs 72.2%). Ωστόσο, όσον αφορά τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ήταν σημαντικά αυξημένος στην ομάδα του φαρμάκου, HR 1.27 (1.07, 1.51) [43]. Αυτός είναι και ο λόγος που η σαξαγλιπτίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΑ.

Η μελέτη EXAMINE, η οποία αποτελεί μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, απέδειξε ΚΑ ασφάλεια για την αλογλιπτίνη. Στην μελέτη 5.380 ασθενείς με ΣΔτ2 και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (τις τελευταίες 90 ημέρες) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αλογλιπτίνη. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (11,3% και 11,8%). Παρουσιάστηκε, ωστόσο, μια τάση αύξησης του κίνδυνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), HR 1.19 (0.90, 1.58). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος και στις δύο ομάδες [44].

Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη CAROLINA, η λιναγλιπτίνη απέδειξε ΚΑ ασφάλεια. Στην μελέτη συμμετείχαν 6.979 ασθενείς με ΣΔτ2 με εγκατεστημένη ΚΑΝ ή με βλάβη οργάνων στόχων. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες HR, 1.02; 95% CI, (0.89-1.17). Ο κίνδυνος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες, HR 1.00 (0.83, 1.20). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος και στις δύο ομάδες HR 0.90 (0.74, 1.08). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιας συχνότητας και στις δύο ομάδες [45].

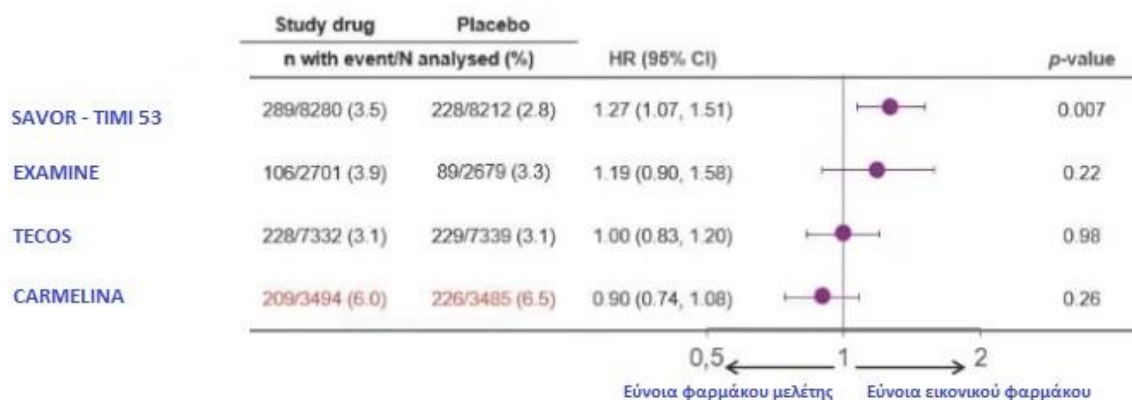
Για τη βιλνταγλιπτίνη δεν υπάρχει μεγάλη κλινική μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας. Στη μελέτη VIVID (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes), διάρκειας 12 μηνών, στην οποία 254 ασθενείς με ΣΔτ2 και ΚΑ τάξης κατά New York Heart Association I, II, III τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βιλνταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε



διαφορά όσον αφορά τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, καθώς επίσης και τη συχνότητα νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη παρουσίασαν αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας και παρατηρήθηκαν αριθμητικά περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, διαφορά που ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική [46].

Σύνοψη των ανωτέρω όσον αφορά τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ από τους Αναστολείς DPP-4 αποτελεί η εικόνα 4.4

### Νοσηλεία για ΚΑ στις μελέτες με τους Αναστολείς - DPP-4



Εικόνα 4.4 Σύνοψη μελετών αναστολέων DPP-4 αναφορικά με το κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ

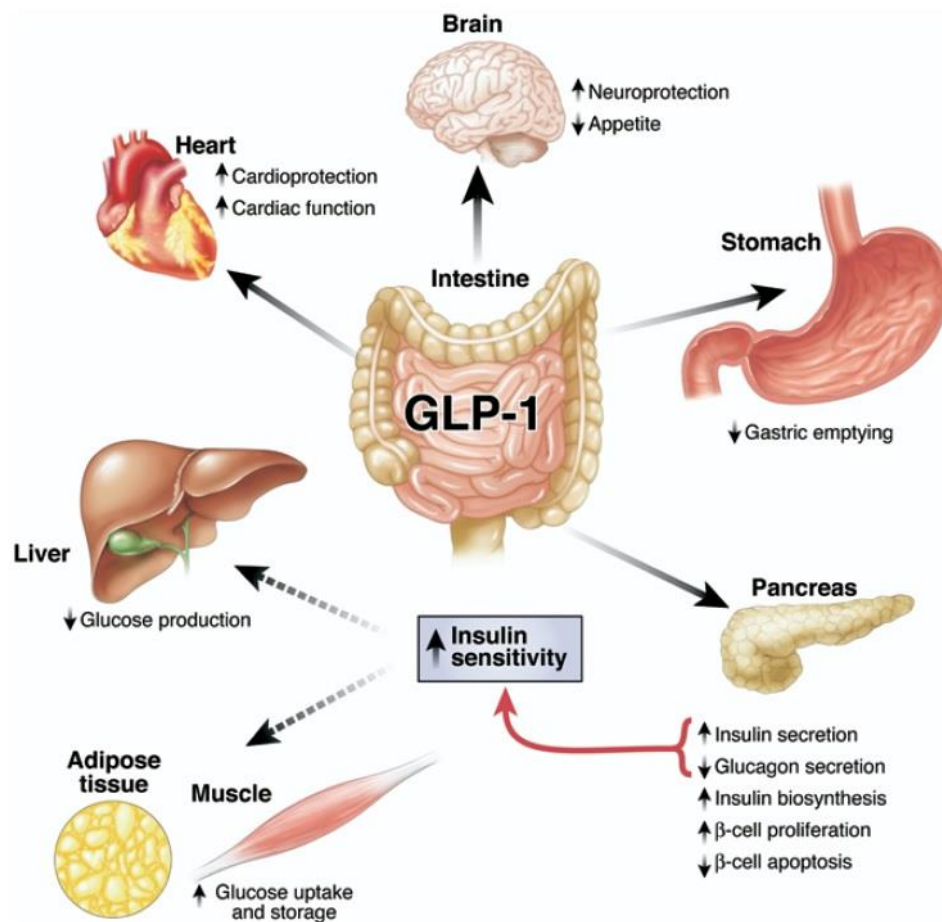
## Αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1

Τα κύτταρα τα οποία εκκρίνουν ινκρετίνες είναι διάσπαρτα σε ολόκληρο το λεπτό έντερο. Το GIP παράγεται κυρίως από τα κύτταρα K στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ το GLP-1 εκκρίνεται κυρίως από τα L-κύτταρα στον ειλεό. Η έκκριση τους επάγεται από το ερέθισμα των χημικών συστατικών των τροφών στους υποδοχείς πρωτεϊνών, οι οποίοι έχουν εντοπιστεί στο ανθρώπινο δωδεκαδάκτυλο.

Υποδοχείς του πεπτιδίου του GLP-1 υπάρχουν εκτός από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και σε άλλους ιστούς όπως η καρδιά, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στην υπόφυση, στο δέρμα, στους γευστικούς κάλυκες, στο οζώδες γάγγλιο του πνευμονογαστρικού νεύρου και στο γαστρεντερικό σωλήνα [3].

Αυτός είναι και ο λόγος που οι GLP-1 αγωνιστές εμφανίζουν πλειοτροπικές δράσεις [47, 48]. Πιο συγκεκριμένα η χρήση των GLP-1 αγωνιστών οδηγεί σε (εικόνα 4.5):

- Γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και γλυκοζοεξαρτώμενη καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα
- Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη του μυϊκού και λιπώδους ιστού
- Καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ
- Καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης του στομάχου μετά τα γεύματα
- Έχουν κάρδιο και νέφρο προστατευτική δράση
- Μειώνουν την όρεξη και αυξάνουν το αίσθημα του κορεσμού στον εγκέφαλο
- Μειώνουν το ρυθμό απόπτωση των β-κυττάρων όταν αυτά εκτεθούν σε τοξικό περιβάλλον (γλυκοτοξικότητα, λιποτοξικότητα, κυτταροτοξικές κυτταροκίνες)
- Προκαλούν σημαντική απώλεια βάρους



Εικόνα 4.5 Δράσεις των GLP-1 αγωνιστών Baggio L. και συν. *Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, GASTROENTEROLOGY 2007;132:2131–2157 [47]*

Τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι ενέσιμα και χορηγούνται υποδορίως εκτός από μια εξαίρεση (σεμαγλουτίδη per os).

Οι GLP-1 αγωνιστές χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Αγωνιστές βραχείας δράσης (γευματικοί)
- Αγωνιστές μακράς δράσης (μη γευματικοί)

Οι διαφορές των δύο κατηγοριών συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα [49]:

Παράμετροι	Βραχείας Δράσης <u>ΓΕΥΜΑΤΙΚΟΙ</u> Αγωνιστές Υποδοχέα GLP-1	Μακράς Δράσης <u>ΜΗ</u> <u>ΓΕΥΜΑΤΙΚΟΙ</u> Αγωνιστές Υποδοχέα GLP-1
Δραστικές Ουσίες Αναλόγων GLP-1	<b>Εξενατίδη</b> <b>Λισιξενατίδη</b>	<b>Αλμπιγλουτίδη</b> <b>Ντουλαγλουτίδη</b> <b>Εξενατίδη LAR</b> <b>Λιραγλουτίδη</b> <b>Σεμαγλουτίδη</b>
Χρόνος Ημισείας Ζωής	2 -5 ώρες	12 ώρες – μερικές μέρες
<b>ΔΡΑΣΕΙΣ</b>		
✓ Γλυκόζη Νηστείας – FPG	Ήπια Μείωση	Ισχυρή Μείωση
✓ Μεταγευματική Υπεργλυκαιμία – PPG	Ισχυρή Μείωση	Ήπια Μείωση
✓ Έκκριση Ινσουλίνης Νηστείας	Ήπια Διέγερση Έκκρισης	Ισχυρή Διέγερση Έκκρισης
✓ Μεταγευματική Έκκριση Ινσουλίνης	Μείωση	Ήπια Διέγερση Έκκρισης
✓ Έκκριση Γλυκαγόνης	Μείωση	Μείωση
✓ Ρυθμός Γαστρικής Κένωσης	Επιβράδυνση	Χωρίς Επίδραση
✓ Αρτηριακή Πίεση	Μείωση	Μείωση
✓ Καρδιακή Συχνότητα	Χωρίς επίδραση ή μικρή μείωση (0-2bpm)	Μέτρια Αύξηση (2-5bpm)
✓ Μείωση Σωματικού Βάρους	1–5 kg	2–5kg
✓ Συχνότητα Ναυτίας	20-50% εξασθενεί αργά (σε διάστημα εβδομάδων ή αρκετών μηνών)	20-40% εξασθενεί σύντομα (σε διάστημα 4-8 εβδομάδων)

Η συχνότητα χορήγησης είναι μία φορά ημερησίως για τις Εξενατίδη, Λισιζανατίδη και Λιραγλουτίδη και μία φορά εβδομαδιαίως για τις Αλμπιγλουτίδη, Ντουλαγλουτίδη, Εξενατίδη LAR και Σεμαγλουτίδη.

Η συγκεκριμένη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων όπως και η επόμενη με τους αναστολείς SGLT-2 υποδοχέων έχουν πληθώρα μελετών με ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και στους νεφρούς με αποτέλεσμα να έχουν αλλάξει πλήρως τις κατευθυντήριες οδηγίες και γενικά τον τρόπο σκέψης και διαχείρισης ενός διαβητικού ασθενή. Οι συγκεκριμένες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας θα αποτελέσουν το αντικείμενο ανάλυσης του ειδικού μέρους της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας.

Πλεονεκτήματα της χρήσης των αγωνιστών GLP-1 είναι: α) Όχι υπογλυκαιμίες, β) Μείωση του ΣΒ και της ΑΠ, γ) Καρδιαγγειακό όφελος (με λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη) (Στη μελέτη REWIND η ντουλαγλουτίδη περιελάμβανε, εκτός από άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ και πολλά άτομα πρωτογενούς πρόληψης) και δ) Θετική δράση στη ΧΝΝ καθοδηγούμενη από τη μείωση της λευκωματουρίας.

Μειονεκτήματα της χρήσης των αγωνιστών GLP-1 είναι: α) ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, έμετοι), β) Ανησυχία για παγκρεατίτιδα, Ca θυρεοειδούς C-cell (χαμηλός κίνδυνος), γ) Αύξηση καρδιακού ρυθμού (μικρή), δ) Εκπαίδευση στην ενέσιμη αγωγή και ε) Κόστος υψηλό.

Τα συγκεκριμένα φάρμακα αποτελούν την μία από τις δύο νεότερες κατηγορίες φαρμάκων για τον ΣΔτ2 και αποτελούν εξαιρετική επιλογή ειδικά σε άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και η χρήση τους γίνεται ανεξάρτητα της τιμής HbA1c ή της επίτευξης γλυκαιμικού στόχου [3, 18].

## **Αναστολείς των Συμμεταφορέων Νατρίου και Γλυκόζης Τύπου 2 (Sodium Glucose co-Transporters, SGLT2 inhibitors)**

Η τελευταία θεραπευτική επιλογή που προστέθηκε στη φαρέτρα των φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 είναι αυτή που στοχεύει στη νεφρική απέκκριση γλυκόζης μέσω αναστολής των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων).

Είναι γνωστό ότι οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι νεφροί συμμετέχουν στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης μέσω του μηχανισμού της νεογλυκογένεσης και διηθούν και επαναρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας έτσι την απέκκριση της. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180 gr γλυκόζης την ημέρα από τα οποία ποσοστό της τάξης του 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης από το νεφρό γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση του νατρίου. Η αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$  μεταφέρει νάτριο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης στον ενδοκυττάριο χώρο, διατηρώντας φυσιολογικά ενδοκυττάρια επίπεδα νατρίου. Η ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου παρέχει την ενέργεια που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά γλυκόζης και οδηγεί σε ταυτόχρονη επαναρρόφηση της. Όταν ο ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στους νεφρώνες υπερβεί τα 260-350 mg/min/1,73m<sup>2</sup>, όπως συμβαίνει στα διαβητικά άτομα, η πλεονάζουσα γλυκόζη δεν επαναρροφάται πλέον και αποβάλλεται στα ούρα, κατάσταση γνωστή ως γλυκοζουρία. Στα υγιή άτομα αυτό ισοδυναμεί με συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα περίπου 200 mg/dl.

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων Na<sup>+</sup>-γλυκόζης μειώνουν τη δραστηριότητα των SGLT2 συμμεταφορέων στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια και επομένως αυξάνουν την νεφρική απέκκριση γλυκόζης με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων γλυκόζης του ορού κατά 20-40mg/dL και την HbA1c κατά περίπου 0,8%. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά μειώνουν το σωματικό βάρος (κατά 2-3kg) εξαιτίας της διουρητικής δράσης τους και της γλυκοζουρίας (που σημαίνει απώλεια θερμίδων), το σπλαχνικό λίπος, την αρτηριακή πίεση και την αρτηριακή σκληρία (κυρίως εξαιτίας της νατριούρησης που προκαλούν) καθώς και τα επίπεδα του ουρικού οξέος [50]. Τέλος τα άκρως εντυπωσιακά δεδομένα από τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των συγκεκριμένων φαρμάκων, όσον αφορά την κάρδιο και νέφρο προστασία, όπως και την ευεργετική τους δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια και στην ΧΝΝ, έχουν οδηγήσει στην αλλαγή των κατευθυντηρίων οδηγιών για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 παγκοσμίως. Οι μελέτες αυτές αποτελούν αντικείμενο του ειδικού μέρους της παρούσας εργασίας.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί κάρδιο και νέφρο προστασίας είναι πολλαπλοί, πιο συγκεκριμένα:

- Αύξηση νατριούρησης με αποτέλεσμα μείωση του εξωκυττάριου όγκου και του προφόρτιου εξαιρετικά σημαντικό σε εγκατεστημένη ΚΑΝ και στην καρδιακή ανεπάρκεια [51-53]
- Μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 4/2 mmHg και της αρτηριακής σκληρίας, δηλαδή μειώνουν το μεταφορτίο [54, 55]
- Σε αντίθεση με τα διουρητικά, δεν υπάρχει αντιροπιοτική ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων (συμπαθητικό) ούτε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία). Αντίθετα, παρατηρείται μικρή αύξηση των

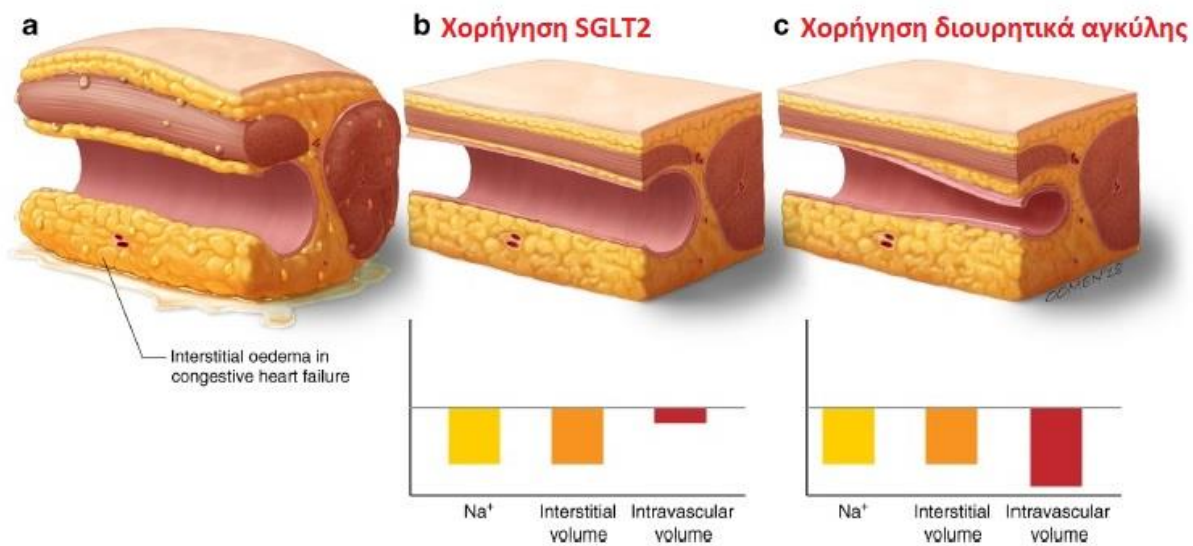
επιπέδων  $K^+$  και του  $Mg^{2+}$  που μπορεί να συμβάλει στη μείωση των καρδιακών αρρυθμιών [56, 57]

- Μείωση κυρίως του οιδήματος στο διάμεσο χώρο, σε αντίθεση με διουρητικά της αγκύλης, σημαντικό όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [58] (εικόνα 4.6)
- Μείωση της γλυκόζης και της γλυκοτοξικότητας και παράλληλα βελτίωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης χωρίς επεισόδια υπογλυκαιμίας
- Μείωση του ουρικού οξέος μέσω ουρικοζουρίας [59]
- Μείωση του σωματικού βάρους καθώς και του σπλαγχνικού και επικαρδιακού λίπους [60]
- Μικρή αύξηση της κετογένεσης (παραγωγή β-υδροξυβουτυρικό οξύ) εξαιτίας του αυξημένου ηπατικού καταβολισμού των λιπαρών οξέων και της συνοδού υπεργλυκαγοναιμίας. Το συγκεκριμένο υπόστρωμα αποτελεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό καύσιμο υλικό με μεγάλη ενεργειακή απόδοση που έχει ως αποτέλεσμα της μείωση της ισχαιμίας των μυοκαρδιακών κυττάρων και του νεφρού και βελτίωση της συσταλτικότητας [61, 62]
- Απευθείας δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα (μείωση δραστηριότητας αντιμεταφορέα  $Na^+-H^+$ ) με αποτέλεσμα βελτίωση της λειτουργίας τους και μείωση του οξειδωτικού stress [63, 64]
- Εμφανίζουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπρωτικές ιδιότητες [65]
- Αύξηση του αιματοκρίτη (αιμοσυμπύκνωση και αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης μέσω της ενεργοποίησης του hypoxia-inducible factor 1, HIF-1), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της οξυγόνωσης του μυοκαρδίου [66]

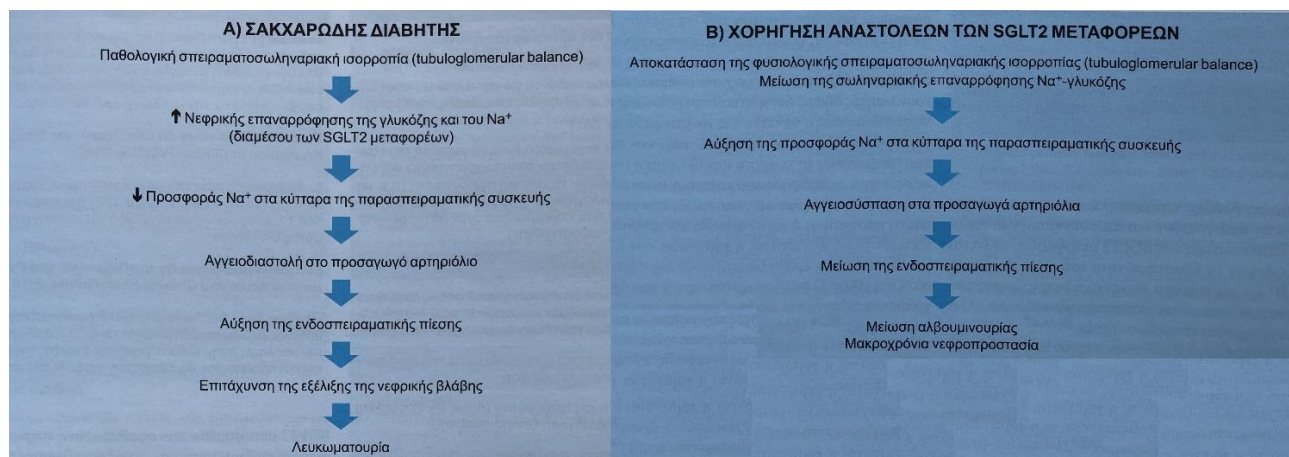


- Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (μικρή μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL-χοληστερόλης). Ωστόσο, παρατηρείται μικρή αύξηση της LDL-χοληστερόλης (εξαιτίας μείωσης της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων) με παράλληλη όμως μείωση των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL [67, 68]
- Ενεργοποίηση σε πολύ μικρό βαθμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (λόγω νατριούρησης και συστολής εξωκυττάριου όγκου) αλλά ταυτόχρονα οι ασθενείς με ΣΔτ2 συνήθως λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή σαρτάνες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αγγειοτασίνη II δρα διαμέσου των τύπων II υποδοχέων της με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και μείωση της φλεγμονής και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Επίσης, παρατηρείται αύξηση της αγγειοτασίνης 1-7 που επίσης συνοδεύεται από παρόμοιες επιδράσεις [69]
- Τέλος ο σημαντικότερος μηχανισμός νεφροπροστασίας είναι η αποκατάσταση της σπειραματοσωληναριακής ισορροπίας (tubuloglomerular balance). Τα φάρμακα αυτά προκαλούν αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηριόλιο του σπειράματος με αποτέλεσμα μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, η οποία μακροχρόνια οδηγεί σε μείωση της αλβουμινουρίας και επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης [70, 71] (εικόνα 4.7)

Η δράση των SGLT2 αναστολέων στο σπείραμα είναι αντίστοιχη με αυτή, των καταξιωμένων πλέον για την νεφροπροστασία τους, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και των σαρτανών. Τα φάρμακα του άξονα μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση κάνοντας αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριολίου και αποτελούν την κορυφαία επιλογή σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που θέλουμε να προστατεύσουμε το νεφρό ιδίως σε αλβουμινουρία.

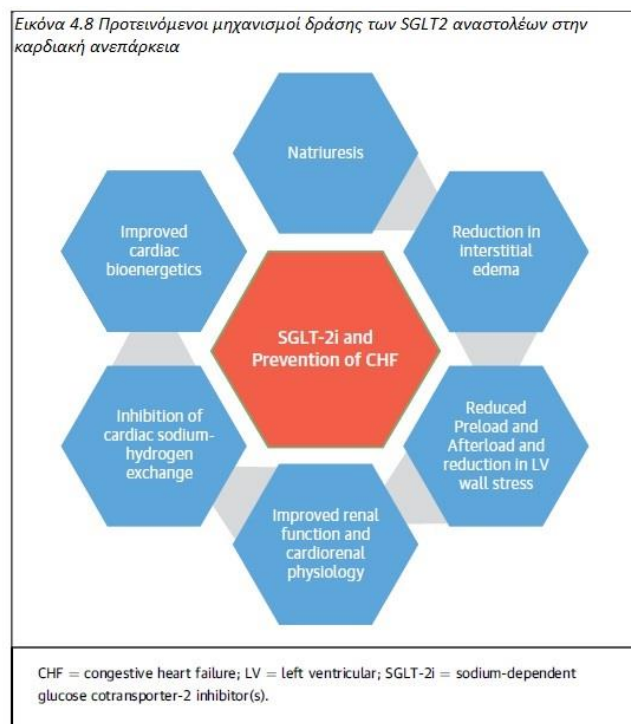


Εικόνα 4.6: α.οίδημα σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια, β. Μετά από χορήγηση SGLT2, μείωση μόνο διάμεσου οιδήματος και ελάχιστα ενδαγγειακού όγκου, γ. Μετά από χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, μείωση και του διάμεσου οιδήματος και του ενδαγγειακού όγκου. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17 [58]



Εικόνα 4.7: Αιμοδυναμικές επιδράσεις των αναστολέων των SGLT2 μεταφορέων (ΕΔΕ, Σύγχρονη Διαβητολογία. Κεφ.34 Τσιμιχόδημος Β., Ελισάφ Σ.) [3]

Συνοπτικά οι μηχανισμοί που ήδη έχουν περιγραφεί και εμπλέκονται στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω της χρήσης SGLT2 αναστολέων εμφανίζονται στην εικόνα 4.8 [53]



Οι κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι η εμπαφιλοζίνη, η καναφιλοζίνη, η δαπαγλιφοζίνη και η ερτουγλιφοζίνη. Όλες αποτελούν *per os* αγωγές.

Πλεονεκτήματα της χρήσης των SGLT2 αναστολέων είναι: α) Όχι υπογλυκαιμίες, β) Μείωση: ΣΒ, ΑΠ, ουρικού οξέος (μέσω μη ινσουλινοεξαρτώμενου τρόπου), γ) Σε εγκατεστημένη ΚΑΝ: η εμπαγλιφοζίνη και καναγλιφοζίνη μειώνουν τα ΚΑ επεισόδια, δ) η εμπαγλιφοζίνη έδειξε μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, όφελος στην ΚΑΝ, ε) Μείωση κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ: δαπαγλιφοζίνη (μελέτη DECLARE, DAPA-HF), εμπαγλιφοζίνη (μελέτη EMPEROR reduced), καναγλιφοζίνη, ερτουγλιφοζίνη και στ) Νεφροπροστασία: καναγλιφοζίνη (μελέτη CREDENCE), δαπαγλιφοζίνη (μελέτη DAPA-CKD), εμπαγλιφοζίνη (μελέτη EMPA-KIDNEY 2022) – αρχικά (1.5μήνα) προκαλείτε μία μικρή πτώση του eGFR αλλά μακροπρόθεσμα (1.5έτη) δημιουργείται πλατό και ανακόπτεται η ραγδαία μείωση που συμβαίνει στο eGFR στα άτομα με ΣΔτ2 που δεν λαμβάνουν αναστολείς SGLT2.

Μειονεκτήματα της χρήσης των SGLT2 αναστολέων είναι: α) Λοιμώξεις ουρογεννητικού (κυρίως μυκητιάσεις), β) Ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση (σπάνια), γ) Προσοχή σε αφυδάτωση κυρίως σε ηλικιωμένους, δ) Ακρωτηριασμοί, κατάγματα (καναγλιφλοζίνη – τελευταία σε αμφισβήτηση) και ε) Γάγγραινα Fournier (εξαιρετικά σπάνιο).

## **Ινσουλίνη**

Μετά την έλευση των δύο νέων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων (GLP1 και SGLT2) η χρήση ινσουλίνης έχει μετατεθεί για αρκετά αργότερα στον θεραπευτικό αλγόριθμο στον ΣΔτ2. Έναρξη με ινσουλίνη γίνεται σε εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία με καταβολικά συμπτώματα π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL, πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια σωματικού βάρους [7]. Άλλες ενδείξεις είναι:

- Αρρυθμιστοι διαβητικοί ασθενείς
- Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια
- Διαβήτης κύησης
- Αλλεργία ή σοβαρή αντίδραση στα αντιδιαβητικά δισκία

Η έγκαιρη έναρξη της ινσουλίνης στους ασθενείς που την έχουν ανάγκη είναι ιδιαίτερως σημαντική αν αναλογιστούμε τις μεταβολικές δράσεις της μετά το γεύμα [3], οι οποίες συνοψίζονται στις κάτωθι:

- Καταστολή ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της ενσωμάτωσης της γλυκόζης του γεύματος στο ηπατικό γλυκογόνο
- Καταστολή της λιπόλυσης και της παραγωγής ΕΛΟ, αναστέλλοντας την ορμονοευαίσθητη λιπάση
- Έναρξη πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς

- Καταστολή έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα και
- Αύξηση δραστηριότητας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης η οποία συμμετέχει στην διάσπαση των τριγλυκεριδίων του γεύματος και ενσωμάτωσή τους στις αποθήκες του λιπώδους ιστού

Υπάρχουν δύο ειδών ινσουλίνες:

- Βασική ινσουλίνη: η οποία στοχεύει στην γλυκόζη νηστείας κυρίως μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης το βράδυ και μείωση της λιπόλυσης (Glargine, Detemir, Deglutec)
- Ινσουλίνη ταχείας δράσης: η οποία στοχεύει την μεταγευματική γλυκόζη κυρίως μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της πρόσληψης από αυτό, αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από το μυικό και λιπώδη ιστό και μείωση της λιπόλυσης (Lispro, Aspart, Glulisine, Actrapid)

Στην περίπτωση προσθήκης ινσουλίνης [7]:

- Η μετφορμίνη διατηρείται στην ίδια δοσολογία
- Οι σουλφονουλιδίες θα πρέπει να λαμβάνονται σε μειωμένη δόση με σκοπό τη σταδιακή διακοπή (μπορούν να διακοπούν και άμεσα)
- Η πιογλιταζόνη μπορεί να συνεχισθεί, σε μειωμένη όμως δόση, διότι ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών (οίδημάτων) ινσουλίνης αυξάνεται (είναι δοσοεξαρτώμενος)
- Η ακαρβόζη μπορεί να συνεχιστεί
- Οι αναστολείς DPP-4 και οι αγωνιστές υποδοχέων του GLP-1 μπορούν να συνεχιστούν
- Οι αναστολείς SGLT2 μπορούν να συνεχιστούν

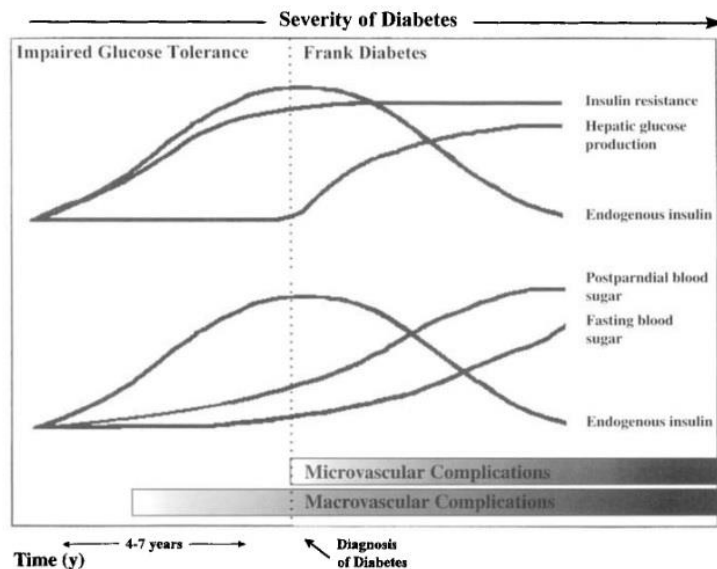
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Χρόνιες επιπλοκές ΣΔτ2 - Παθογένεση

Ως χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ χαρακτηρίζονται:

- Η μικροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια
- Η μακροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών, των καρωτίδων, της αορτής και των περιφερικών αρτηριών, που αναφέρονται και με τον γενικό όρο Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΑΝ)

Κατά τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας εξέλιξης του ΣΔτ2 η μακροαγγειοπάθεια αρχίζει να δημιουργείται περίπου από 5-7 χρόνια πριν από την κλινική διάγνωση του ΣΔ και οφείλεται κυρίως στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα η μικροαγγειοπάθεια εμφανίζεται σχεδόν με την διάγνωση ή και λίγο πιο πριν και σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία (εικόνα 5.1) [72].



Εικόνα 5.1: Φυσικής ιστορίας εξέλιξης του ΣΔτ2. Primary care. 1999;26(4):771-89 [72]

Η συσχέτιση της συχνότητας της μικροαγγειοπάθειας με τον βαθμό της γλυκαιμίας, κυρίως όπως αυτή εκφράζεται με τις τιμές της HbA1c, παρουσιάζεται όχι ως γραμμική, αλλά ως καμπύλη με τη μορφή υπερβολής. Περιπτώσεις μικροαγγειοπάθειας εμφανίζονται ήδη επί μικρών αυξήσεων της HbA1c άνω του φυσιολογικού, ενώ με περαιτέρω αύξηση της HbA1c, ιδιαίτερα δε άνω του 7%, η επίπτωση της μικροαγγειοπάθειας αυξάνεται εκθετικά.

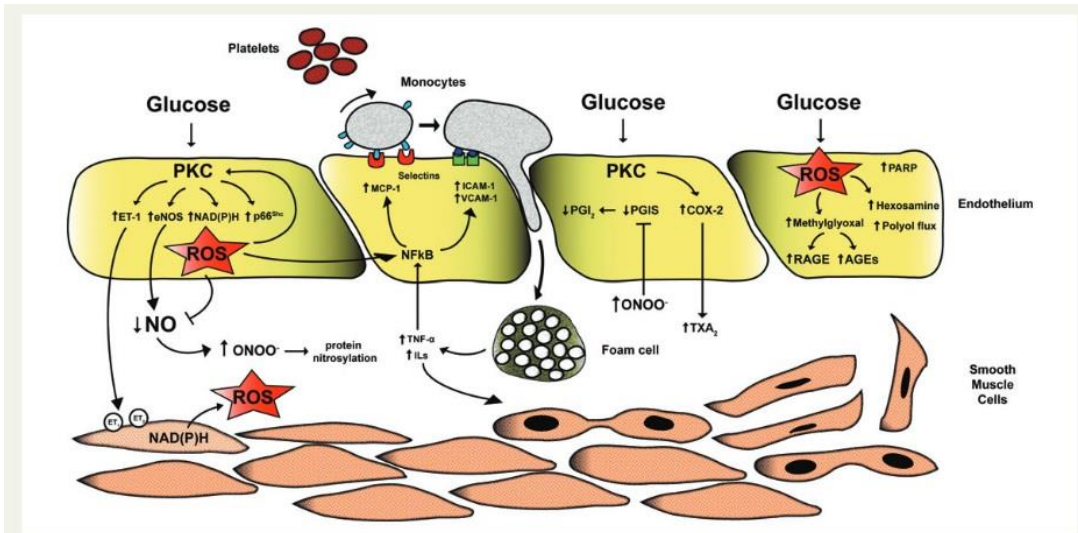
Η συσχέτιση της συχνότητας της μακροαγγειοπάθειας (συχνότητα ΚΑΝ) και τιμών HbA1c παρατηρείται ήδη με την εμφάνιση περιπτώσεων ΚΑΝ στις υψηλές, αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων, τιμές HbA1c. Η συχνότητα εμφάνισης ΚΑΝ αυξάνει επί IFG, ακόμα περισσότερο επί IGT και καθίσταται εξαιρετικά υψηλή στα πλαίσια τιμών γλυκαιμίας ή HbA1c που παρουσιάζονται επί ΣΔ, με τον μέγιστο ρυθμό αύξησης να εμφανίζεται μεταξύ των τιμών HbA1c 6,5-8,5% [7].

Η υπεργλυκαιμία συνδέεται παθογενετικά με τις επιπλοκές του ΣΔ μέσω των κάτωθι βιοχημικών οδών [73-76] (εικόνα 5.2):

- Αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυολών: μεταβολές μέσω της αναγωγάσης της αλδόζης
- Μη ενζυμική γλυκοζυλίωση: Αυξημένη ενδοκυττάρια παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs)
- Υπερδραστηριότητα της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης C (protein kinase C, PKC): δημιουργία διάκυλογλεκερόλης και ενεργοποίηση της PKC
- Αυξημένη ενεργοποίηση της βιοχημικής οδού της εξοζαμίνης και τροποποίηση των πρωτεϊνών

Οι ανωτέρω παθογενετικοί μηχανισμοί συνδέονται με μια μοναδική, επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία διαδικασία: την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και της συνεπακόλουθης οξειδωτικής καταπόνησης (οξειδωτικού stress), που έχουν ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων και θεωρείται ο υποκείμενος μηχανισμός για την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ΚΑΝ, τον ΣΔ και τις διαβητικές επιπλοκές [3].

Η οξειδωτική καταπόνηση οδηγεί στην απενεργοποίηση του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO). Μαζί με την έλλειψη NO, η προκαλούμενη από την υπεργλυκαιμία διέγερση της PKC, προκαλεί την αυξημένη σύνθεση ενδοθηλίνης-1 (ET-1), οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση και συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επίσης ενεργοποιούνται προφλεγμονώδη γονίδια (MCP-1, VCAM-1, ICAM-1). Έτσι προκαλείται προσκόλληση και διαπίδυση μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο, όπου μετατρέπονται σε αφρώδη μακροφάγα, τα οποία παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση [77].



Εικόνα 5.2: Μηχανισμοί αγγειακής βλάβης προκαλούμενη από την υπεργλυκαιμία *European Heart Journal* (2013)34, 2436–2446 [77]



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### Μικροαγγειακές Επιπλοκές

#### Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ)

Είναι μια μικροαγγειοπάθεια, η οποία προσβάλλει τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετα-μετατριχοειδή φλεβίδια του αγγειακού δικτύου στον αμφιβληστροειδή. Εμφανίζει τους χαρακτήρες αυξημένης τοιχωματικής τριχοειδικής διαβατότητας και μικροαγγειακής απόφραξης.

Αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ. Μακροπρόθεσμα εμφανίζεται στην πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ. Είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης στον γενικό πληθυσμό στις ηλικίες μεταξύ των 20-60 ετών και οδηγεί σε τύφλωση σε ποσοστό 6%. Ο επιπολασμός της ΔΑ είναι στενά συνυφασμένος με τη διάρκεια του ΣΔ, έτσι ώστε μετά από 25 έτη σχεδόν όλα τα άτομα με ΣΔτ1 και άνω του 90% με ΣΔτ2 θα έχουν εμφανίσει κάποια μορφή ΔΑ [78, 79].

Ανάλογα με το είδος των βλαβών την κατατάσσουμε σε:

- Μη Παραγωγική (Ήπια - Μέτρια - Σοβαρή μορφή): η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μικροανευρυσμάτων, σκληρών και μαλακών εξιδρωμάτων, στικτών ή κηλιδόμορφων αιμορραγιών στον αμφιβληστροειδή, διαταραχές στο εύρος και την πορεία των φλεβών καθώς και τον σχηματισμό αρτηριοφλεβικών αναστομών εντός του αμφιβληστροειδούς (ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες) (Intra Retinal Microvascular Abnormalities-IRMA)

- Παραγωγική (Ήπια - Μέτρια - Σοβαρή μορφή): η οποία χαρακτηρίζεται από νεοαγγείωση στο οπτικό νεύρο και στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπιάζουσα ενδοϋαλοειδική αιμορραγία καθώς και ανάπτυξη ινώδους ιστού με επακόλουθη έλξη και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
- Ωχροπάθεια: η οποία χαρακτηρίζεται από εστιακό ή διάχυτο οίδημα της ωχράς κηλίδας, με αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού μείωση της οπτικής οξύτητας [7]

Η διάγνωση γίνεται με βυθοσκόπηση κατόπιν μυδρίασης με αξιοπιστία πάνω από 90%.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει καλή ρύθμιση της γλυκόζης, της ΑΠ, της τυχόν συνυπάρχουσας αναιμίας, δυσλιπιδαιμίας και νεφροπάθειας. Παράλληλα για τις πιο πολύπλοκες περιπτώσεις συνιστάται η χρήση φωτοπηξίας με LASER (εικόνα 6.1) και ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις φαρμάκων, τα οποία εξουδετερώνουν τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF). Τέλος να σημειωθεί ότι η φαινοφιμπράτη έχει δείξει σε μελέτες επιβράδυνση της εξέλιξης και επιδείνωση της ΔΑ.



Εικόνα 6.1: Φωτοπηξία με Laser σε ΔΑ

## Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝΦ)

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) αποτελεί σοβαρή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη και ορίζεται ως η παρουσία λευκωματουρίας  $>0.5\text{g}/24\text{ωρο}$  (στάδιο της κλινικής νεφροπάθειας ή εμφανούς νεφροπάθειας ή στάδιο μακρολευκωματουρίας). Η ΔΝΦ αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στα άτομα που αρχίζουν θεραπεία χρόνιας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (τεχνικό νεφρό, περιτοναϊκή κάθαρση) και μεταμόσχευση νεφρού. Πέραν του κινδύνου της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), η ΔΝΦ σχετίζεται και με σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Σημαντικό ποσοστό ατόμων με ΣΔ (20-30%), κατά τη διαδρομή του ΣΔ, τόσο του ΣΔτ1, όσο και του ΣΔτ2, εμφανίζει ΔΝΦ.

Η κλινική έναρξη της ΔΝΦ σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα, μικρής στην αρχή (ο όρος μικρολευκωματινουρία δεν χρησιμοποιείται πλέον – έχει αντικατασταθεί από τη φράση «ήπια αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης»), με ενδεχόμενο να εξελιχθεί περαιτέρω σε σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης, που μπορεί να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

Η αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης εκτιμάται καλύτερα με τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων (πίνακας 6.1) καθώς και με τον προσδιορισμό του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στη συλλογή ούρων 24ώρου. Για να χαρακτηριστεί η λευκωματινουρία διαβητικής αιτιολογίας, πρέπει ιδιαίτερα στα άτομα με ΣΔτ2, να αποκλεισθεί η πιθανότητα να οφείλεται σε άλλα αίτια (έντονη άσκηση,

ουρολοίμωξη, πυρετός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης).

<b>Πίνακας 6.1: Κατηγορίες απέκκρισης λευκωματίνης</b>		<b>Λόγος λευκωματίνης (αλβουμίνης) προς κρεατινίνη ούρων mg/g</b>
Φυσιολογική		<30
Ήπια αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης		30-300*
Σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης		>300
*Για τη διάγνωση της λευκωματινουρίας πρέπει να είναι θετικές τουλάχιστον 2 από 3 μετρήσεις σε διάστημα 3-6 μηνών		

Η σταδιοποίηση της ΧΝΝ στα άτομα με ΣΔ γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια που ισχύουν για τα άτομα χωρίς ΣΔ με βάση το eGFR στον παρακάτω πίνακα 6.2.

Στάδιο	Περιγραφή	GFR mL/min/1,73 m <sup>2</sup> *
<b>G 1</b>	Νεφρική βλάβη** με φυσιολογικό GFR	>90
<b>G 2</b>	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση του GFR	60 - 89
<b>G 3α</b>	Ήπια προς μέτρια μείωση του GFR	45 - 59
<b>G 3β</b>	Μέτρια προς σημαντική μείωση του GFR	30 - 44
<b>G 4</b>	Σημαντική μείωση του GFR	15 - 29
<b>G 5</b>	Νεφρική ανεπάρκεια	<15
*Ο υπολογισμός του eGFR γίνεται με τους τύπους του MDRD ή CKD-EPI. **Παρουσία παθολογοανατομικών ή απεικονιστικών ευρημάτων ή ανεύρεση στα ούρα λευκωματίνης, ερυθρών αιμοσφαιρίων σπειραματικής προέλευσης ή κυλινδρών για χρονικό διάστημα >3 μηνών.		

Η πρόγνωση της εξέλιξης της νεφροπάθειας εξαρτάται από τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και τη λευκωματινουρία (πίνακας 6.3).

Η ΧΝΝ καθορίζεται ως διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή της νεφρικής αρχιτεκτονικής παρούσα για τουλάχιστον 3 μήνες. Η ΧΝΝ ταξινομείται ανάλογα με το GFR και το βαθμό λευκωματινουρίας (αλβουμινουρίας)			Κατηγορίες (αλβουμινουρίας) λευκωματινουρίας		
			Περιγραφή και εύρος		
			A1	A2	A3
	Φυσιολογική - ήπια αυξημένη	Μέτρια αυξημένη	Σοβαρά αυξημένη		
	<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol		
G1	Φυσιολογική ή υψηλή	≥90			
G2	Ήπια μειωμένη	60-89			
G3a	Ήπια έως μέτρια μειωμένη	45-59			
G3b	Μέτρια έως σοβαρά μειωμένη	30-44			
G4	Σοβαρά μειωμένη	15-29			
G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15			

Πίνακας 6.3

Πράσινο: Χαμηλός κίνδυνος (όταν δεν υπάρχουν άλλοι δείκτες νεφρικής νόσου, χωρίς ΧΝΝ). Κίτρινο: Μέτρια αυξημένος κίνδυνος. Πορτοκαλί: Υψηλού κινδύνου. Κόκκινο: Πολύ υψηλού κινδύνου. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012

Η αντιμετώπιση της ΔΝΦ γίνεται μέσω της αντιμετώπισης της ΑΠ με στόχο ΑΠ <140/90 mm Hg με χρήση κυρίως αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (αAT1) ως κύρια επιλογή.

Τέλος οι αγωνιστές GLP-1 έχουν δείξει ευεργετική επίδραση στην ΔΝΦ μειώνοντας κυρίως την λευκωματουρία. Επίσης οι αναστολείς SGLT2 έχουν δείξει εξαιρετικό όφελος μειώνοντας πρωτογενή καταληκτικά σημεία που περιλάμβαναν θάνατος από ΚΔ και νεφρικά αίτια ή ένταξη σε τεχνητό νεφρό (μελέτη CREDENCE, DAPA-CKD).

## Διαβητική Νευροπάθεια

Ως Διαβητική Νευροπάθεια (ΔΝ) χαρακτηρίζεται η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των νεύρων σε άτομα με ΣΔ μετά από αποκλεισμό άλλων αιτίων νευροπάθειας.

Η συχνότητα άλλων αιτιών νευροπάθειας είναι περίπου 10% και περιλαμβάνει τον αλκοολισμό, έλλειψη βιταμίνης Β12 και βλάβες νεύρων από πίεση (σύνδρομο παγίδευσης νεύρων, όπως π.χ. το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, τα οποία εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον ΣΔ).

Η ΔΝ διακρίνεται σε:

- Συμμετρική Αισθητικοκινητική ή Περιφερική Νευροπάθεια (ΣΠΝ)
- Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΝΑΝΣ)
- Ειδικά Σύνδρομα:
  - ✓ Μονονευροπάθεια εστιακή ή πολυεστιακή
  - ✓ Επώδυνη νευροπάθεια
  - ✓ Διαβητική μυατροφία
  - ✓ Θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια
  - ✓ Οξεία νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας

Στην ΣΠΝ προσβάλλονται τα περιφερικά νεύρα συμμετρικά, κυρίως των κάτω άκρων και ειδικότερα των άκρων ποδών με κατανομή «κάλτσας», αλλά σε προχωρημένα στάδια και των άνω άκρων με κατανομή «γαντιών». Χαρακτηρίζεται κυρίως από μειωμένη αισθητικότητα και αφορά τις αισθήσεις του πόνου, της αφής, του ψυχρού - θερμού και των δονήσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου τραυματισμών και δημιουργίας

ελκών. Οι κινητικού τύπου βλάβες εκδηλώνονται ως μυϊκή αδυναμία και μυϊκή ατροφία, με συχνά συνοδό παραμόρφωση του άκρου ποδός. Τα συνήθη συμπτώματα είναι: παραισθησίες, υπεραισθησίες, αιμωδίες, καυσαλγίες, αίσθημα θερμότητας και επώδυνη αίσθηση στην επαφή με τα κλινοσκεπάσματα (αλλοδυνία), διαξιφιστικά άλγη και άλγος στον άκρο πόδα και τις κνήμες. Συνήθως επιτείνονται κατά τη νύκτα.

Στη ΝΑΝΣ υπάρχει δυσλειτουργία των νεύρων του Συμπαθητικού και Παρασυμπαθητικού χωρίς εμφανή κλινική εικόνα ή με εκδηλώσεις από διάφορα όργανα. Συνήθως συνυπάρχει με τη ΣΠΝ και η συχνότητά της αυξάνεται με τη διάρκεια του ΣΔ και αφορά περίπου 29% των ατόμων με ΣΔ. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: ταχυκαρδία στην ηρεμία, ορθοστατική υπόταση, μειωμένη ικανότητα για άσκηση με αίσθημα αδυναμίας και εύκολη κόπωση, σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου, εναλλαγές διάρροιας – δυσκοιλιότητας, γαστροπάρεση, στυτική δυσλειτουργία, γευστική εφίδρωση, υπεριδρωσία – ανιδρωσία, νευρογενής ουροδόχος κύστη και διαταραχές στην προσαρμογή της κόρης στις απότομες μεταβολές του φωτός. Αποτελεί συχνή αιτία σε άτομα με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

Τέλος από τα Ειδικά Σύνδρομα αξίζει να γίνει αναφορά στην Επώδυνη νευροπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη συμπτωμάτων μεγαλύτερης έντασης (παραισθησίες, δυσαισθησίες), ποικίλης βαρύτητας, με συμμετρική συνήθως εντόπιση, που συχνά οδηγεί σε αϋπνία, κατάθλιψη και ενίοτε σε απώλεια βάρους.

Η αντιμετώπιση της ΔΝ περιλαμβάνει κυρίως την καλή γλυκαιμική ρύθμιση και την χρήση φαρμάκων όπως η ντουλοξετίνη, η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη για τα επώδυνα συμπτώματα [3, 7, 80, 81].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### Μακροαγγειακές Επιπλοκές

#### Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) χαρακτηρίζεται από αγγειακής αιτιολογίας οξεία διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες.

Εάν η διάρκεια της διαταραχής είναι μικρότερη του 24ωρου, και συνήθως της μιας ώρας, χωρίς απεικονιστικά ευρήματα στη CT εγκεφάλου, το επεισόδιο αναφέρεται ως Παροδικό Ισχαιμικό (TIA - Transient Ischemic Attack).

Τα ΑΕΕ αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα νεοπλάσματα. Οι επιζήσαντες από ένα ΑΕΕ ή ένα παροδικό ΑΕΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλο ΑΕΕ, που είναι μείζων αιτία αυξημένης θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Από το σύνολο των ασθενών που υφίστανται ΑΕΕ, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών (16-24%) είτε είχε Σακχαρώδη Διαβήτη είτε ανέπτυξε αργότερα. Επιπλέον τα άτομα με ΣΔ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ενός ΑΕΕ με τη σχετική θνητότητα αλλά και νοσηρότητα να είναι σημαντικά αυξημένες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [82, 83].

Η 5ετής θνητότητα των διαβητικών ασθενών με ΑΕΕ είναι σημαντικά αυξημένη αγγίζοντας έως το 40% και 54% στους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα [84].

Περίπου το 1/3 των ασθενών με ΑΕΕ εκτιμάται πως δεν θα καταφέρει να ανακτήσει την λειτουργικότητά του και θα παραμείνει με σημαντικού βαθμού αναπηρία, γεγονός που συνοδεύεται με σοβαρές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις.



Τα ΑΕΕ διακρίνονται σε:

- Ισχαιμικά: λόγω θρόμβωσης, εμβολής ή συστηματικής υποάρδευσης (80%)
- Αιμορραγικά: ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδής αιμορραγία (20%)

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ οφείλονται σε:

- Απόφραξη των μεγάλων αρτηριών [εξωκρανιακών (καρωτίδων-σπονδυλικών) ή ενδοκρανιακών (ενδοεγκεφαλικών αρτηριών)] από αθηρωματική πλάκα, με πιθανό συνοδό θρόμβο (25-30%)
- Απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών λόγω εμβολής από θρόμβους που σχηματίζονται στον αριστερό κόλπο (κολπική μαρμαρυγή), αριστερά κοιλία (έμφραγμα-μυοκαρδιοπάθειες), μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή αθηρωματικό υλικό από την ανιούσα αορτή με ή χωρίς θρόμβο (30- 35%)
- Έμφρακτα των μικρών διαπιτραινουσών αρτηριών, κλάδων κυρίως της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, της βασικής και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, που αναφέρονται ως κενοτοπιώδη (βοθριωτά-lacunar) έμφρακτα και σχετίζονται κυρίως με την υπέρταση και τη γήρανση του οργανισμού (20-25%)
- Άλλης αιτιολογίας (π.χ. συστηματική υποάρδευση λόγω σηψαιμίας, υποξαιμίας, δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολυκυτταραιμία, αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο, αρτηριακός διαχωρισμός κ.λπ. 5-10%)
- Κρυπτογενή έμφρακτα: όταν το αίτιο δεν ανευρίσκεται (20-30%)

Τα επεισόδια ΤΙΑ οφείλονται συνήθως σε εμβολές από μικρού μεγέθους θρόμβους, οι οποίοι λύνονται ταχέως και συχνά, λόγω ήπιας συμπτωματολογίας, παραμένουν αρκετές

φορές αδιάγνωστα. Τα TIA είναι ισχυρός προγνωστικός παράγων για επακόλουθο επίσημο ΑΕΕ.

Τα αιμορραγικά ΑΕΕ δεν είναι συχνότερα στα άτομα με ΣΔ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Η αντιμετώπιση των ισχαιμικών ΑΕΕ περιλαμβάνει την θρομβόλυση (επί μη αντένδειξης και εντός των πρώτων 4,5 ωρών), την ενδοαγγειακή αφαίρεση του θρόμβου σε άτομα με βαρύ ισχαιμικό εγκεφαλικό και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη. Προτείνεται η ρύθμιση της γλυκαιμίας σε επίπεδα 140-180 mg/dL με ιδιαίτερη προσοχή στην αποφυγή υπογλυκαιμίας.

Από τα αντιδιαβητικά φάρμακα δύο κατηγορίες έχουν δείξει ευνοϊκές επιδράσεις όσον αφορά τον κίνδυνο για ΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα από τους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, η σεμαγλουτίδη στη μελέτη SUSTAIN-6 έδειξε σημαντική μείωση κατά 39% του σχετικού κινδύνου κινδύνου και η ντουλαγλουτίδη στη μελέτη REWIND έδειξε επίσης σημαντική μείωση κατά 24% του σχετικού κινδύνου μη θανατηφόρου ΑΕΕ. Τέλος η πιογλιταζόνη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου ΑΕΕ ακόμα και στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης. Σε σχετική μετανάλυση 3 μελετών (IRIS, J. SPIRIT, PROACTIVE) η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 32% τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ σε άτομα με υπάρχον ΑΕΕ έναντι εικονικού φαρμάκου [7].

## Στεφανιαία νόσος και έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) οφείλεται σε αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών και εκδηλώνεται ως:

- Ισχαιμία του μυοκαρδίου ή
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ)

Αποτελεί την συχνότερη και σοβαρότερη μορφή μακροαγγειοπάθειας και η πρώτη αιτία θανάτου στα άτομα με ΣΔ. Στην πληθυσμιακή μελέτη Framingham Study βρέθηκε σχετικός κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιος για τους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσιος για τις διαβητικές γυναίκες. Επίσης 5 έως 9 φορές (άνδρες-γυναίκες) μεγαλύτερο κίνδυνο εγκατάστασης καρδιακής ανεπάρκειας [85].

Σύμφωνα με τα δεδομένα μεγάλων μελετών (UKPDS, NHANES), τα άτομα με ΣΔ παρουσιάζουν ήδη σε ένα ποσοστό έως 50% από τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές ως αποτέλεσμα, κυρίως, της ινσουλινοαντίστασης, η οποία υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την κλινική εμφάνιση και διάγνωση του ΣΔ.

Φαίνεται ότι μετά 8 - 10 έτη διάρκειας της νόσου, ο κίνδυνος ΕΜ προσεγγίζει τον κίνδυνο των ατόμων χωρίς ΣΔ που έχουν ήδη υποστεί ένα ΕΜ, άρα μετά από 8-10 χρόνια ΣΔ, είναι ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου [7].

Η διάγνωση της ΣΝ γίνεται με το ΗΚΓ ηρεμίας και την αξιολόγηση της κλινικής συμπτωματολογίας. Επί ευρημάτων στο ΗΚΓ ή κλινικής συμπτωματολογίας ενδεικτικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου συνιστάται περαιτέρω διερεύνηση (παραπομπή στον καρδιολόγο).

Η καρδιολογική διερεύνηση των ασυμπτωματικών ατόμων με ΣΔ χωρίς ΗΚΓ/φικά ευρήματα ενδεικτικά ισχαιμίας του μυοκαρδίου δεν ωφελεί κλινικά, γιατί η επιθετική αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου είναι ίδιας προγνωστικής αξίας με τις επεμβάσεις επαναγγείωσης και δεν συνιστάται. Επιπρόσθετα, οι νεότερες διαγνωστικές τεχνικές (αξονική ή μαγνητική τομογραφία) που εκτιμούν το φορτίο ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία, έναν δείκτη που συσχετίζεται με τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), οδηγεί σε αύξηση των επεμβατικών τεχνικών όπως στεφανιογραφίας και επεμβάσεων επαναγγείωσης, χωρίς όμως ουσιαστική αλλαγή της πρόγνωσης συγκριτικά με την επιθετική (υγιεινοδιαιτητική και φαρμακευτική) αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου σε αυτά τα άτομα [7].

Δεν συνιστάται επίσης έλεγχος ύπαρξης στένωσης των καρωτίδων (με triplex καρωτίδων, κ.λπ.) σε ασυμπτωματικά άτομα (χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ) και χωρίς φύσημα στις καρωτίδες.

Η περαιτέρω διερεύνηση με κλασική δοκιμασία κόπωσης ενδείκνυται σε άτομα με ΣΔ:

- Με τυπικά ή άτυπα καρδιακά συμπτώματα
- Με σημεία ή συμπτώματα αγγειακής νόσου (φυσήματα ή και σημαντική στένωση καρωτίδων, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαλείπουσα χωλότητα ή περιφερική αρτηριακή νόσο)
- Όταν πρόκειται να ξεκινήσουν εντατικό πρόγραμμα άσκησης και παρουσιάζουν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
  - ✓ Γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αθηροθρομβωτική νόσο των εγκεφαλικών αρτηριών ή περιφερική αγγειοπάθεια
  - ✓ Ηλικία >40 ετών

- ✓ Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- ✓ Χρόνια νεφρική νόσος
- ✓ Ηλικία >30 ετών και:
  - ΣΔτ1 και διάρκεια νόσου >15 ετών
  - ΣΔτ2 και διάρκεια νόσου >10 ετών
  - Παρουσία παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο
  - Παρουσία παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας ή νεφροπάθειας με λευκωματινουρία

Μεταξύ των αντιδιαβητικών φαρμάκων φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια αναφορικά με την επίδρασή τους στην ολική θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των δύο νεότερων κατηγοριών των GLP-1 αγωνιστών και των SGLT2 αναστολέων εμφανίζονται αποτελέσματα όχι μόνο καρδιαγγειακής ασφάλειας αλλά και οφέλους για συγκεκριμένους αντιπροσώπους των κατηγοριών, τα οποία θα αναλυθούν στο ειδικό μέρος της συγκεκριμένης εργασίας. Αξίζει να τονισθεί ότι τα όποια εντυπωσιακά οφέλη αφορούν τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που έγιναν οι μελέτες και η γενίκευση αυτών ενέχει μεγάλη επισφάλεια.

Τέλος η πολυπαραγοντική προσέγγιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε άτομα με ΣΔτ2 (και μικρολευκωματουρία) υποδιπλασίασαν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, ΕΜ, ΑΕΕ, επεμβάσεις επαναγγείωσης και ακρωτηριασμών (STENO-2). Τα ευεργετικά αυτά οφέλη παρέμειναν αρκετά χρόνια μετά τη λήξη της μελέτης [86].

## Περιφερική αγγειακή νόσος

Η περιφερική αγγειακή νόσος ή περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ, peripheral arterial disease, PAD) ή περιφερική αρτηριοπάθεια ορίζεται η αλλοίωση (προϊούσα στένωση, απόφραξη ακόμα και ανευρυσματική διάταση) των λαγόνιων αρτηριών και των αρτηριών των κάτω άκρων, που οφείλεται είτε σε αθηροσκλήρωση είτε σε θρομβοεμβολική νόσο. Εξελίσσεται προοδευτικά με συμπτώματα και επιπλοκές από την ισχαιμία των κάτω άκρων [87, 88].

Η ΠΑΝ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμών των κάτω άκρων, αλλά είναι και δείκτης της αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης στα καρδιακά, εγκεφαλικά και νεφρικά αγγεία. Οι ασθενείς με ΠΑΝ κινδυνεύουν περισσότερο να παρουσιάσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και να πεθάνουν νωρίτερα, ενώ στους ασθενείς με ΣΔ η ΠΑΝ προκαλεί σημαντικές μακροχρόνιες αναπηρίες [89].

Το κύριο σύμπτωμα της ΠΑΝ αποτελεί η διαλείπουσα χωλότητα, η οποία χαρακτηρίζεται συνήθως ως ένα παροδικό συσφιγκτικού τύπου άλγος που εμφανίζεται με τη βάδιση, το οποίο υφίεται με την ανάπαυση και διαρκεί περισσότερο των 2 εβδομάδων. Η εντόπιση του άλγους εξαρτάται ανάλογα από την ανατομική θέση της βλάβης.

Η ταξινόμηση κατά Fontaine (η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη) περιλαμβάνει 4 στάδια:

- Στάδιο 1: Ασυμπτωματική νόσος
- Στάδιο 2: Διαλείπουσα χωλότητα
  - ✓ Στάδιο 2Α: Χωλότητα για απόσταση βαδίσματος >200 μέτρα
  - ✓ Στάδιο 2Β: Χωλότητα για απόσταση βαδίσματος <200 μέτρα
- Στάδιο 3: Άλγος ηρεμίας
- Στάδιο 4: Απώλεια ιστού (ισχαιμικό έλκος, γάγγραινα)

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο των σφύξεων του ποδός. Σημεία που επίσης πρέπει να αξιολογηθούν είναι: η ωχρότητα του δέρματος του πάσχοντος άκρου, που επιδεινώνεται με την ανύψωση του σκέλους, η απουσία τριχοφυΐας, η δυστροφία των ονύχων, ψυχρό και ξηρό δέρμα, μειωμένες σφύξεις και η παρουσία ελκών, νεκρωτικών βλαβών ή και γάγγραινας.

Αντικειμενικά ευρήματα για την τεκμηρίωση της παρουσίας ή μη της ΠΑΝ μπορούν να ληφθούν αξιόπιστα από τη μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index: ABI), ο οποίος επιτρέπει την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα (πίνακας 7.1):

Εκτίμηση της ΠΑΝ σύμφωνα με τις τιμές του ABI	
>0,90	Φυσιολογικός ABI
0,90 – 0,71	Ήπια ΠΑΝ
0,70 – 0,41	Μέτριας βαρύτητας ΠΑΝ
<=0,4	Σοβαρή ΠΑΝ (κρίσιμη ισχαιμία)
>1,30	Σκλήρυνση Monckeberg

*Με την εφαρμογή αεροθαλάμου μανόμετρου πάνω από τα σφυρά και τη χρήση μηχανήματος Doppler (5-10 MHz) για τον εντοπισμό των ήχων αιματικής ροής μετριέται η συστολική αρτηριακή πίεση στην οπίσθια κνημιαία αρτηρία και στη ραχιαία του ποδός, σε κάθε σκέλος. Συγχρόνως μετριέται η συστολική αρτηριακή πίεση της βραχιονίου αρτηρίας αμφοτερόπλευρα και λαμβάνεται υπ' όψιν η μεγαλύτερη τιμή εκ των δύο. Στη συνέχεια υπολογίζεται ο ABI χωριστά για κάθε σκέλος. Είναι το πηλίκο της τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην οπίσθια κνημιαία ή ραχιαία του ποδός αρτηρία (χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη εκ των δύο) διά της τιμής της συστολικής πίεσης των βραχιονίων αρτηριών (χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη εκ των δύο).*

Η ασβεστοποιός σκλήρυνση κατά Mönckeberg χαρακτηρίζεται από εστιακή αποτιτάνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών και είναι πιο συχνή στον ΣΔ.

Βασικοί συμπαράγοντες για την ανάπτυξη ΠΑΝ είναι το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η διάρκεια του ΣΔ και η συνύπαρξη μικροαγγειοπάθειας.

Σημαντική αξία για τη βελτίωση της διαλείπουσας χωλότητας έχει η άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος. Συνιστάται η εφαρμογή προγράμματος καθημερινής ήπιας άσκησης (π.χ. βάδισμα 30-45 λεπτά/ημέρα, τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα).

Για τη μείωση της διαλείπουσας χωλότητας εγκεκριμένα φάρμακα είναι η πεντοξυφυλλίνη και η σιλοσταζόλη. Τέλος σε βαρύτερα περιστατικά επιχειρείται επεμβατική αποκατάσταση της αιμάτωσης η οποία όμως περιορίζεται λόγω της πολυεστιακής συνήθως κατανομής των βλαβών και κυρίως της περιφερικής τους εντόπισης καθώς και το αυξημένο ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών [7].

## **Διαβητικό Πόδι**

Διαβητικό πόδι είναι η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από δερματικές ή/και οστικές βλάβες στα κάτω άκρα διαβητικών με νευροπάθεια (νευροπαθητικό πόδι) ή/και περιφερική αγγειοπάθεια (νευροϊσχαιμικό πόδι). Είναι το πόδι των ασθενών με διαβήτη που έχει εξέλκωση, λοίμωξη, με/ή χωρίς καταστροφή των εν τω βάθει ιστών, με συνύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας ή/και ποικίλου βαθμού αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων.

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα του διαβητικού ποδιού. Αναφέρονται σε διάφορες μελέτες επιπολασμός που κυμαίνεται από



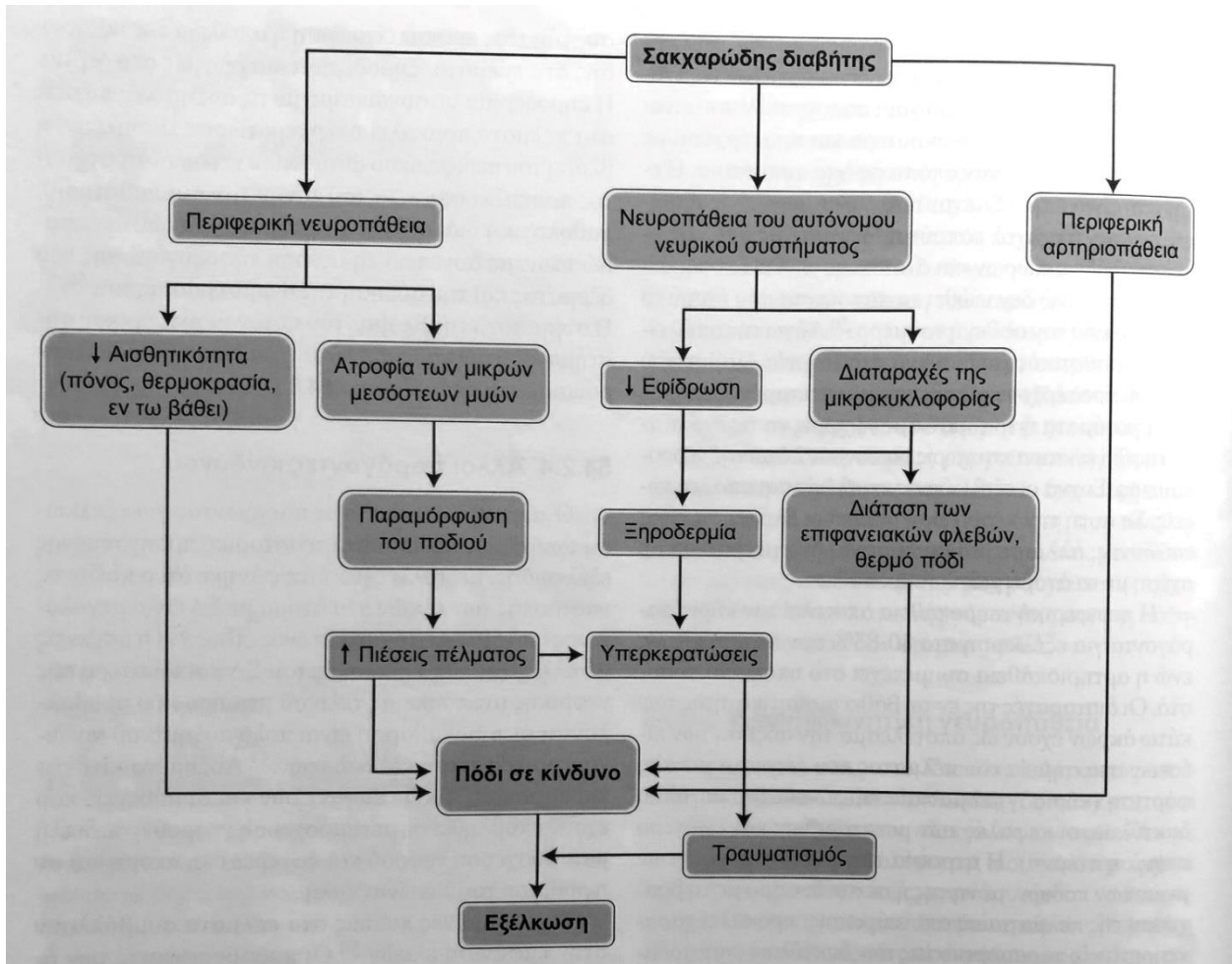
1% μέχρι και 15% και ένα σημαντικό ποσοστό εξ' αυτών καταλήγει σε ακρωτηριασμό. Στο 80-90% των ελκών προηγείται εξωτερικό τραύμα και τα έλκη των ποδιών προηγούνται στο 85% των ακρωτηριασμών των διαβητικών ασθενών. Το 50-70% των ακρωτηριασμών γίνονται σε άτομα με διαβήτη. Ο σχετικός κίνδυνος για ακρωτηριασμό είναι 10-15 φορές συχνότερος στα άτομα με διαβήτη. Οι ακρωτηριασμοί σε διαβητικούς είναι 15 φορές συχνότεροι συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Μετά από μείζονα ακρωτηριασμό, η πιθανότητα να ακρωτηριαστεί και το άλλο άκρο είναι 40% σε 3 χρόνια και 50% σε 5 χρόνια.

Τόσο η νευροπάθεια όσο και η κακή αιμάτωση διευκολύνουν την επιμόλυνση του έλκους, η οποία συμβάλλει στην περαιτέρω καταστροφή ιστών. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση έλκους και για ακρωτηριασμό είναι αυξημένος σε άτομα με [7]:

- Προηγηθέντα ακρωτηριασμό
- Επουλωθέν έλκος
- Συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια με απώλεια αισθητικότητας και αδυναμία αντίληψης των βλαπτικών ερεθισμάτων
- Μειωμένη όραση, λόγω της οποίας τα άτομα με ΣΔ αφενός είναι επιρρεπείς σε τραυματισμούς και αφετέρου δεν διαπιστώνουν εγκαίρως βλάβες στα άκρα τους
- Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
- Κακή γλυκαιμική ρύθμιση
- Κάπνισμα
- Παραμορφώσεις του άκρου ποδός, όπως σφυροδακτυλία, γαμψοδακτυλία, κοιλοποδία, δυσκαμψία του μεγάλου δακτύλου, υπερκερατώσεις, τύλοι, προπέτεια

των κεφαλών των μεταταρσίων, εξόστωση του 1ου μεταταρσίου, παραμορφώσεις από προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση

Η συμβολή των διαφόρων παραγόντων στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού εμφανίζεται στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 7.1):



Εικόνα 7.1 Παθογένεια διαβητικού ποδιού ΕΔΕ, Σύγχρονη Διαβητολογία Κεφ.54:789-812 [3]

Η θεραπεία του έλκους περιλαμβάνει: α) Κατάλληλη τοπική φροντίδα: Καθαρισμός, αφαίρεση νεκρωμάτων, αφαίρεση τύλων, β) Αποφόρτιση στο σημείο του έλκους, γ) Καλό μεταβολικό έλεγχο και δ) Αντιμετώπιση της τυχόν υπάρχουσας λοίμωξης.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Σκοπός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί την σύγχρονη μεταβολική επιδημία της εποχής μας. Στοιχεία του International Diabetes Federation (IDF) του 2019, αναφέρουν ότι το ποσοστό του ΣΔτ2, παγκοσμίως, εκτιμάται στα 464 εκατομμύρια. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να φτάσει τα 700 εκατομμύρια μέχρι το 2045.

Η κλασική παλαιά προσέγγιση των ασθενών με ΣΔ ήταν με επίκεντρο την γλυκόζη και την HbA1c, δηλαδή υπήρχαν κάποιες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων και ο ιατρός επέλεγε συνδυασμό αυτών με μοναδικό κριτήριο την πτώση του σακχάρου αίματος ανεξάρτητα τον ασθενή που είχε απέναντι του (γλυκοζοκεντρική αντιμετώπιση).

Το 2015, στο EASD στην Στοκχόλμη, παρουσιάστηκε η μελέτη EMPA-REG όπου για πρώτη φορά ανακοινώθηκε ότι ένα φάρμακο για τον ΣΔ, πέραν της γλυκαιμικής ρύθμισης, προσφέρει και κάρδιο – νεφρο προστασία, μειώνοντας τους θανάτους και άλλα εξειδικευμένα τελικά σημεία. Στην συνέχεια ακολούθησαν και άλλα φάρμακα με αντίστοιχες μελέτες όπου σε άλλοτε άλλο βαθμό τεκμηρίωναν όχι μόνο καρδιαγγειακή ασφάλεια αλλά και καρδιαγγειακό - νεφρικό όφελος για τους ασθενείς, ανεξάρτητο από την ευνοϊκή ρύθμιση του σακχάρου.

Οι δύο κατηγορίες των νεότερων αυτών αντιδιαβητικών φαρμάκων με τα εντυπωσιακά αποτελέσματα είναι η κατηγορία των GLP-1 αγωνιστών και αυτή των SGLT2 αναστολέων.

Αποτέλεσμα αυτών των μελετών ήταν το 2018 να βγουν, για πρώτη φορά, κοινές οδηγίες από το ADA-EASD [90] όπου πλέον, λόγω των σημαντικών ωφελειών που πιστοποιημένα παρείχαν τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα, η επιλογή της αγωγής ενός εκάστου ασθενούς με ΣΔτ2 γινόταν βάσει του ιστορικού του (ασθενοκεντρική προσέγγιση) και ανεξάρτητα των γλυκαιμικών στόχων.

Βάσει των ανωτέρω γίνεται αντιληπτό ότι οι δύο αυτές νέες κατηγορίες έφεραν επανάσταση στην αντιμετώπιση του ΣΔτ2. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει στόχο την αναλυτική παρουσίαση των συγκεκριμένων μελετών, τονίζοντας τις καρδιαγγειακές επιδράσεις σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΔ νόσο και συγκεκριμένα με ΑΕΕ. Τέλος θα γίνει προσπάθεια σύνδεσης αυτών των μελετών με τον τρέχοντα θεραπευτικό αλγόριθμο του ADA-EASD 2019 [18]. Επίσης θα γίνει αναφορά πολύ πρόσφατων μελετών των SGLT2 αναστολέων σε ειδικούς πληθυσμούς, όπου και εκεί εμφανίστηκαν τα ίδια εντυπωσιακά αποτελέσματα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Μέθοδος

Για την εκπόνηση της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων Pubmed - Medline, Google Scholar και Scopus, όπως επίσης και η βάση κλινικών μελετών clinicaltrials.gov. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν τα συγγράμματα της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας και συγκεκριμένα οι «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2020» και η «Σύγχρονη Διαβητολογία».

Χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά οι εξής: “SGLT2 inhibitors”, “GLP1 receptor agonists”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “semaglutide”, “empagliflozin”, “canagliflozin”, “dapagliflozin”, “ertugliflozin”, “heart failure”, “stroke”, “ada”, “easd”.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία συμπεριλήφθηκαν επιλεγμένες δημοσιεύσεις που ήταν είτε πρωτότυπη έρευνα, είτε μετανάλυση ή συστηματική ανασκόπηση καθώς και κλινικές μελέτες. Όλες οι δημοσιεύσεις ήταν στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν έρευνα σε ανθρώπους με ΣΔτ2.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Αποτελέσματα

#### 3.1 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – Γενικές πληροφορίες

Οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας κρίθηκαν απαραίτητες για την κυκλοφορία ενός εκάστου αντιδιαβητικού φαρμάκου από το 2008 και μετά, ύστερα από αυστηρή οδηγία του FDA (Food and Drug Administration) στις ΗΠΑ και του EMA (European Medicines Agency) στην Ευρώπη. Το 2007 είχε προηγηθεί η δημοσίευση μιας μετανάλυσης από τον Nissen S. και συν. η οποία δημοσιεύθηκε στον New England Journal of Medicine (nejm), η οποία κατέληγε στο συμπέρασμα ότι η χρήση της ροσιγλιταζόνης σχετίζεται με την σημαντική αύξηση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και με αύξηση του καρδιαγγειακού θανάτου [91].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του FDA/EMA του 2008 ανέβασαν ουσιαστικά το κατώφλι έγκρισης των αντιδιαβητικών φαρμάκων από την τεκμηρίωση της μείωσης της γλυκόζης στην ισχυρή αξιολόγηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Ο FDA/EMA έχει καθορίσει ανώτερο όριο αξιοπιστίας το 95% (CI) για τον εκτιμώμενο λόγο κινδύνου σε δεδομένα φάσης 2/3 οπότε έχουμε:

- >1.8: τα δεδομένα δεν επαρκούν για την έγκριση και πρέπει να διεξαχθεί μια μεγάλη δοκιμή ασφαλείας
- 1.3 - 1.8: ενδέχεται να υπάρχει η πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης και είναι απαραίτητη μία μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ μετά τη διάθεση στην αγορά για να δείξει ένα ανώτατο όριο <1.3
- <1.3: μια συνολική ανάλυση κινδύνου – οφέλους στηρίζει την έγκριση και δεν είναι απαραίτητη η μελέτη μετά τη διάθεση στην αγορά

Οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας (Cardiovascular Outcome trials, CVOTs) είναι πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές (Randomized Control Trials, RCTs) όπου συνήθως υπάρχουν δύο ομάδες ασθενών με ΣΔτ2 με παρόμοια λοιπά χαρακτηριστικά και η μία λαμβάνει το φάρμακο που μελετάται (ομάδα παρέμβασης) ενώ η άλλη λαμβάνει placebo (ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς είναι είτε με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είτε με αθηρωμάτωση είτε με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών λαμβάνει από την αρχή πλήρη αγωγή με αντιυπερτασικά, υπολιπιδαιμική αγωγή και αντιαιμοπεταλειακά.

Αναλόγως το σχεδιασμό της μελέτης αυτές χωρίζονται σε:

- Μελέτες μη κατωτερότητας (ελέγχουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια) και
- Μελέτες υπεροχής (ελέγχουν την καρδιοπροστασία – καρδιαγγειακό όφελος)

Τέλος συνήθως υπάρχει ένα σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο τριών παραμέτρων (3point MACE (major adverse cardiac event)) που περιλαμβάνει:

- Καρδιαγγειακό θάνατο
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ

Και κάποιες τεσσάρων με:

- Νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη (4point MACE)

Στην περίπτωση που επιβεβαιωθεί ως **στατιστικά σημαντικό ( $p < 0.05$  και διάστημα εμπιστοσύνης CI <1)** το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, συνεχίζεται η στατιστική ανάλυση και στα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Στην αντίθετη περίπτωση η στατιστική ισχύς της μελέτης κρίνεται ελλιπής και τα αποτελέσματα στα δευτερεύοντα σημεία δεν αξιολογούνται.



### 3.2 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – GLP-1 αγωνιστές

#### Λιραγλουτίδη – Μελέτη LEADER (2016)

Η λιραγλουτίδη κατατάσσεται στους μακράς δράσης GLP-1 αγωνιστές, καθώς έχει 24ωρη διάρκεια δράσης και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη σε ασθενείς με ΣΔτ2. Αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα και έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στην αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών τα τελευταία χρόνια.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιραγλουτίδης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης LEADER [92]. Η μελέτη LEADER ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 9.340 ασθενείς με ΣΔτ2 μέσης διάρκειας 12.8 ετών, μέση τιμή HbA1c 8.7% και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 3.8 έτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε λιραγλουτίδη σε ημερήσια δόση έως 1.8mg είτε σε εικονικό φάρμακο.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 50 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, ΧΝΝ σταδίου 3 ή μεγαλύτερου και καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II ή III κατά NYHA)
- Ηλικία > 60 ετών με συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, πρωτεϊνουρία, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σφυροβραχιόνιος δείκτης <0.9)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 81.3%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE).

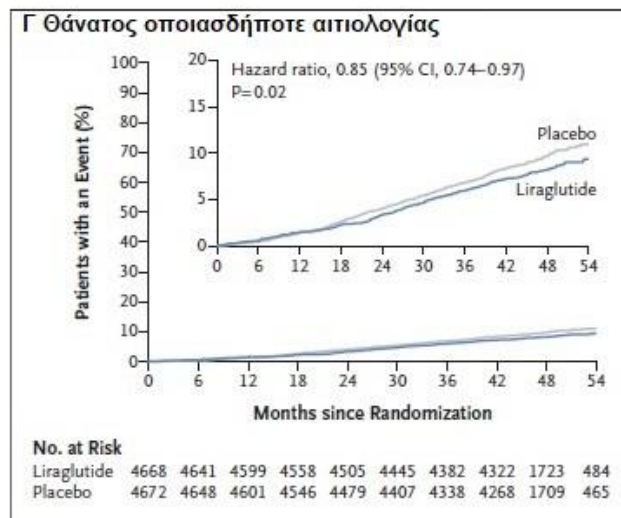
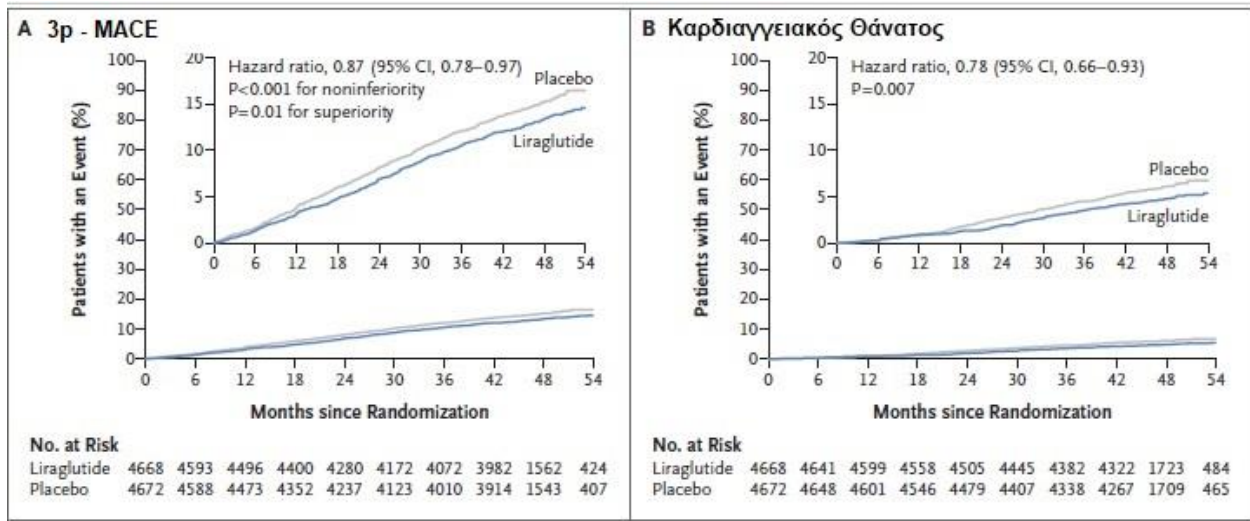
Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά καθώς φάνηκε ότι η χρήση της λιραγλουτιδης μειώνει σε στατιστικά σημαντικά βαθμό το 3p-MACE, τον καρδιαγγειακό θάνατο και τον θάνατο κάθε αιτιολογίας καθώς και τα σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο. Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η αλβουμινουρία, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης, ο θάνατος από νεφρικά αίτια και η ένταξη σε τεχνητό νεφρό. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκε η αλβουμινουρία και όχι τα υπόλοιπα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία.

Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα έχουν ως εξής (σε δόση 1,8mg) HR (95% CI) (εικ. 3.1):

- **3p - MACE: 0.87 (0.78 – 0.97) (μείωση 13%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.88 (0.75 – 1.03)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.89 (0.72 – 1.11)
- **Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.78 (0.66 – 0.93) (μείωση 22%)**
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.85 (0.74 – 0.97) (μείωση 15%)**
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.87 (0.73 – 1.05)
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.78 (0.67 – 0.92) (μείωση 22%)**

Ταυτόχρονα φάνηκε να μειώνει το σωματικό βάρος, ελαφρώς την ΑΠ, ενώ προκαλεί και μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας (2-3 παλμούς το λεπτό). Επίσης έδειξε βελτίωση της λειτουργικότητας των β κυττάρων, με βάση μετρήσεις όπως ο υπολογισμός του μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία β κυττάρων (HOMA-B) και ο λόγος προινσουλίνης προς ινσουλίνη. Τα ευρήματα αυτά είναι κοινά στην κατηγορία.

Όσον αφορά την ασφάλεια η λιραγλουτίδη είναι γενικώς καλά ανεκτή και μπορεί να προκαλέσει διαταραχές από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, διάρροια και έμετο. Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.



Εικ. 3.1: Στατιστική σημαντική μείωση του 3p-MACE (Α), του Καρδιαγγειακού θανάτου (Β) και του θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (Γ). *N Engl J Med* 2016;375:311-22 [92]

## Ντουλαγλουτίδη – Μελέτη REWIND (2019)

Η ντουλαγλουτίδη είναι ο νεότερος σε κυκλοφορία GLP-1 αγωνιστής μακράς δράσης, ο οποίος συνδυάζει τα γνωστά χαρακτηριστικά των GLP-1 αγωνιστών με τη δυνατότητα εβδομαδιαίας χορήγησης σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της ντουλαγλουτίδης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης REWIND [93]. Η μελέτη REWIND ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 9.901 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 10 χρόνια και αρχική μέση τιμή HbA1c 7.3%. Αποτελεί την πρώτη μελέτη GLP-1, στην οποία η πλειοψηφία των ασθενών (69%) δεν είχε εγκατεστημένη ΚΑΝ, ενώ το 46% ήταν γυναίκες. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5.4 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 1.5mg υποδορίως την εβδομάδα. Η μελέτη σχεδιάστηκε να εκτιμήσει αν η ντουλαγλουτίδη θα μπορούσε να προστατεύσει τα άτομα με ΣΔτ2 από ένα πρώτο ΚΑ επεισόδιο (69% των ασθενών χωρίς εγκατεστημένη ΚΑΝ), αλλά και να αποτρέψει επόμενα ΚΑ επεισόδια (στο 31% των ασθενών με εγκατεστημένη ΚΑΝ).

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 50 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, θετική απεικόνιση)
- Ηλικία > 55 ετών και υποκλινική αγγειακή νόσο (θετική δοκιμασία κόπωσης, θετική απεικόνιση με στένωση >50% των στεφανιαίων-καρωτίδας-αρτηρίας κάτω άκρων, ABI<0,9, eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>, υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Hypertrophy, LVH) ή λευκωματουρία)

- Ηλικία > 60 ετών και 2 παράγοντες ΚΔ κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, ΑΥ, αναλογία γοφών – μέσης >1 και >0.8 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE). Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η αύξηση του λόγου αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνης ούρων >33mg/grCr (Albumin to Creatinine ratio – ACR), μείωση του eGFR κατά 30% ή περισσότερο και η ένταξη σε τεχνητό νεφρό. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκε η αλβουμινουρία και όχι τα υπόλοιπα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία.

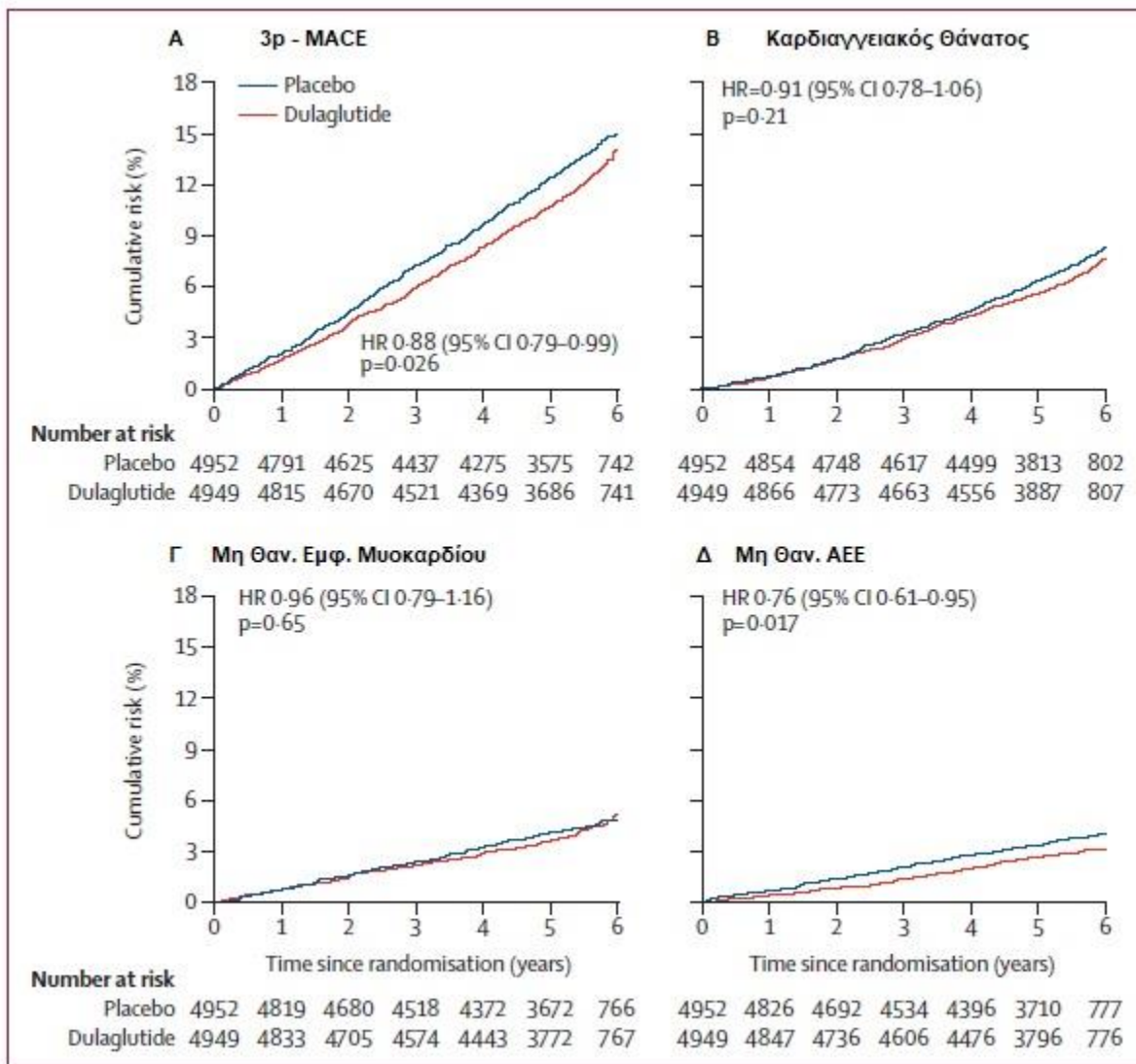
Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικ. 3.2):

- **3p - MACE: 0.88 (0.79 – 0.99) (μείωση 12%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.96 (0.79 – 1.16)
- **Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.76 (0.61 – 0.95) (μείωση 24%)**
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.91(0.78 – 1.06)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.90 (0.80 – 1.01)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.93 (0.77 – 1.22)
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.85 (0.77 – 0.95) (μείωση 15%)**

Παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και η μικρή αύξηση των καρδιακών παλμών. Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί

χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η REWIND ανέδειξε παρόμοιο όφελος της ντουλαγλουτίδης στους ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη ΚΑΝ και έπαιξε καθοριστικό ρόλο στις τελευταίες οδηγίες του ADA/EASD 2109 όπου ενσωματώθηκε πλήρως η ομάδα ασθενών με ηλικία > 55 ετών και υποκλινική αγγειακή νόσο.



Εικ. 3.2: Αποτελέσματα της μελέτης REWIND για την ντουλαγλουτίδη. *Lancet* 2019;394(10193):121-30 [93]

## **Σεμαγλουτίδη (υποδόρια) – Μελέτη SUSTAIN 6 (2016)**

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 94% με το ανθρώπινο GLP-1. Η δομή της προσδίδει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με την αλβουμίνη και μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής, ο οποίος επιτρέπει την χορήγησή της μία φορά την εβδομάδα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεμαγλουτίδης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης SUSTAIN 6 [94]. Η μελέτη SUSTAIN 6 ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 3.297 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 13.9 χρόνια και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.7%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 2.1 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 0.5mg ή 1mg υποδορίως την εβδομάδα.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 50 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, ΧΝΝ σταδίου 3 ή μεγαλύτερου, >50% στενώσεις αγγείων, θετικό τεστ κοπώσεως ή stress echo και καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II ή III κατά NYHA)
- Ηλικία > 60 ετών με συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, πρωτεϊνουρία (ACR 30-299mg/grCr), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σφυροβραχιόνιος δείκτης <0,9)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 83%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE). Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η εμμένουσα λευκωματουρία, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ή  $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (MDRD) και η ένταξη σε τεχνητό νεφρό. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκε η αλβουμινουρία και όχι τα υπόλοιπα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής (max δόση 1mg) HR (95% CI):

- **3p - MACE: 0.74 (0.58 – 0.95) (μείωση 26%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.74 (0.51 – 1.08)
- **Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.61 (0.38 -0.99) (μείωση 39%)**
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.98 (0.65 – 1.48)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 1.05 (0.74 – 1.50)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 1.11 (0.77 – 1.61)
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.64 (0.46 – 0.88) (μείωση 36%)**

Παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και η μικρή αύξηση των καρδιακών παλμών. Αξίζει να σημειωθεί ότι διαπιστώθηκε επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με **HR: 1.76, 95% CI (1.11 – 2.78), p=0.02**, το οποίο προβλημάτισε τους ερευνητές και αποδόθηκε πιθανότατα στην ταχεία πτώση της HbA1c που προκαλεί το συγκεκριμένο φάρμακο.



Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Τέλος να σημειωθεί ότι η σεμαγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη είναι οι μοναδικοί GLP-1 αγωνιστές που μειώνουν στατιστικά σημαντικά τα Μη Θαν. ΑΕΕ.

### **Σεμαγλουτίδη (per os) – Μελέτη PIONEER 6 (2019)**

Η σεμαγλουτίδη per os (από το στόμα) είναι ο πρώτος GLP-1 αγωνιστής που χορηγείται εντερικά σε μορφή δισκίων σε αντίθεση με όλους τους υπόλοιπους που γίνονται υποδορίως σε μορφή ένεσης. Αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα τόσο για την έναρξη σε ασθενείς που δεν επιθυμούν τις ενέσεις όσο και στην ταχύτερη απόφαση του ιατρού στο να επιλέξει έναν GLP-1 αγωνιστή για την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΣΔτ2.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεμαγλουτίδης per os αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης PIONEER 6 [95]. Η μελέτη PIONEER 6 ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 3.183 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 14.9 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.2%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 1.3 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 14mg per os ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 50 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, ΧΝΝ σταδίου 3 ή μεγαλύτερου, >50% στενώσεις

αγγείων, θετικό τεστ κοπώσεως ή stress echo και καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II ή III κατά NYHA)

- Ηλικία > 60 ετών με συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, πρωτεϊνουρία (ACR 30-299mg/grCr), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σφυροβραχιόνιος δείκτης <0,9)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 84,7%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE).

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- 3p - MACE: 0.79 (0.57 – 1.11)
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 1.18 (0.73–1.90)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.74 (0.35–1.57)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.49 (0.27–0.92)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.51 (0.31–0.84)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.86 (0.48–1.55)

Στα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ΚΔ ασφάλεια του φαρμάκου και όχι ΚΔ όφελος όπως έδειξαν άλλοι αγωνιστές GLP-1 εξαιτίας του γεγονότος ότι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό για ανωτερότητα όποτε στη συνέχεια τα δευτερεύοντα δεν έχουν την απαιτούμενη στατιστική ισχύ.

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι εξαιτίας της επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας που παρατηρήθηκε στην μελέτη SUSTAIN 6, στην συγκεκριμένη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και έτσι δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς της μελέτης όσον αφορά την συγκεκριμένη παρενέργεια.

Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα. Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

### **Αλμπιγλουτίδη – Μελέτη HARMONY OUTCOMES (2018)**

Η αλμπιγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 97% με το ανθρώπινο GLP-1. Η δομή της προσδίδει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με την αλβουμίνη και μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής, ο οποίος επιτρέπει την χορήγησή της μία φορά την εβδομάδα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της αλμπιγλουτίδης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης HARMONY OUTCOMES [96]. Η μελέτη HARMONY OUTCOMES ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 9.463 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 14.1 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.7%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 1.6 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 30-50 mg υποδορίως την εβδομάδα.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 40 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, >50% στενώσεις στεφανιαίων αγγείων, ΑΕΕ και περιφερική αρτηριοπάθεια)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 100%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE).

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- **3p - MACE: 0.78 (0.68 – 0.90) (μείωση 22%)**
- **Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.75 (0.61 – 0.90) (μείωση 25%)**
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.86 (0.66 – 1.14)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.93 (0.73 – 1.19)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.95 (0.79 – 1.16)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.85 (0.70 – 1.04)

Διαπιστώθηκε καρδιοπροστασία μέσω της στατιστικά σημαντικής μείωσης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου κυρίως λόγω της μείωσης των Μη Θαν. εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.

Δεν παρατηρήθηκε απώλεια βάρους σε αντίθεση με τους υπόλοιπους εκπροσώπους της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα. Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας

πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο πλέον επειδή η φαρμακευτική εταιρεία παραγωγής το απέσυρε.

### **Εξενατίδη LAR – Μελέτη EXSCEL (2017)**

Η εξενατίδη LAR (παρατεταμένης αποδέσμευσης) είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 39 αμινοξέα το οποίο με την βοήθεια της τεχνολογίας των μικροσφαιριδίων είναι δυνατή η βραδεία απορρόφηση του φαρμάκου από τον υποδόριο ιστό, γεγονός που επιτρέπει την χορήγησή του μία φορά την εβδομάδα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της εξενατίδης LAR αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης EXSCEL [97]. Η μελέτη EXSCEL ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 14.752 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 12 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 3.2 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 2mg υποδορίως την εβδομάδα.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Εγκατεστημένη ΚΔ νόσο: έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, >50% στενώσεις αγγείων, διαλείπουσα χλωτότητα με σφυροβραχιόνιο δείκτης <0.9
- Χωρίς Εγκατεστημένη ΚΔ νόσο

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 73%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE).

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- 3ρ - MACE: 0.91 (0.83 – 1.00)  $p=0.06$  (για ανωτερότητα)
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.95 (0.84 – 1.09)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.86 (0.70 – 1.07)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.88 (0.76 – 1.02)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.86 (0.77 – 0.97)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.94 (0.78 – 1.13)

Στα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ΚΔ ασφάλεια του φαρμάκου και όχι ΚΔ όφελος όπως έδειξαν άλλοι αγωνιστές GLP-1 εξαιτίας του γεγονότος ότι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό για ανωτερότητα όποτε στη συνέχεια τα δευτερεύοντα δεν έχουν την απαιτούμενη στατιστική ισχύ.

Παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και η μικρή αύξηση των καρδιακών παλμών.

Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς μέχρι  $eGFR > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

## Λιξισενατίδη – Μελέτη ELIXA (2015)

Η λιξισενατίδη αποτελεί ένα εφάπαξ ημερησίως βραχείας δράσης γευματικό αγωνιστή GLP-1.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιξισενατίδης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης ELIXA [98]. Η μελέτη ELIXA ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 6.068 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 9.4 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 7.6%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 2.05 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10 - 20μg υποδορίως την ημέρα.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν η ηλικία >30 έτη και οξύ στεφανιαίο σύμβαμα τις τελευταίες 180 ημέρες.

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 100%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τεσσάρων μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (4p-MACE) τα οποία ήταν α) Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, β) Μη θανατηφόρο ΑΕΕ, γ) Καρδιαγγειακός θάνατος και δ) νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- 4p - MACE: 1.02 (0.89–1.17)
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 1.03 (0.87–1.22)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 1.12 (0.79–1.58)

- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.98 (0.78–1.22)
- Νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη: 1.11 (0.47 – 2.62)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.94 (0.78–1.13)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.96 (0.75–1.23)

Παρατηρήθηκε μικρή απώλεια βάρους όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή τα γαστρεντερικά ενοχλήματα.

Σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποφεύγεται. Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.



### 3.3 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – SGLT2 αναστολείς

#### Εμπαγλιφλοζίνη – Μελέτη EMPA-REG OUTCOM (2015)

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέας SGLT2. Συνδέεται με τους υποδοχείς SGLT2 στα νεφρά, αναστέλλοντας έτσι την επαναρρόφηση της γλυκόζης και οδηγώντας στην αποβολή της περίσσειας αυτής μέσω των ούρων. Συνδέεται >5.000 φορές πιο εκλεκτικά με τους SGLT2 έναντι των SGLT1 υποδοχέων.

Αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο της κατηγορίας με άκρως εντυπωσιακά αποτελέσματα από την μελέτη ΚΔ ασφάλειας τα οποία συνέβαλλαν σε μεγάλο βαθμό στην αλλαγή όχι μόνο των κατευθυντήριων οδηγιών αλλά και στην αλλαγή του τρόπου σκέψης και αντιμετώπισης των ασθενών με ΣΔτ2 που υπήρχε μέχρι τότε. Ακολούθησαν και οι μελέτες των υπόλοιπων ουσιών τόσο σε πληθυσμούς με ΣΔτ2 όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς (ΚΑ – ΧΝΝ) με εξίσου εντυπωσιακά αποτελέσματα, τα οποία ενδεχομένως μελλοντικά να αποσυνδέσουν την αποκλειστική χρήση αυτών των φαρμάκων στον ΣΔ.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης EMPA-REG OUTCOM [99, 100]. Η μελέτη EMPA-REG OUTCOM ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 7.020 ασθενείς με διάρκεια ΣΔτ2 >10 έτη το 57% και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.08%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 3.1 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10mg ή 25mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 18 ετών, eGFR>30ml/min/1.73m<sup>2</sup> και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, >50% στενώσεις αγγείων, θετικό τεστ κοπώσεως ή stress echo, ασταθής στηθάγχη)

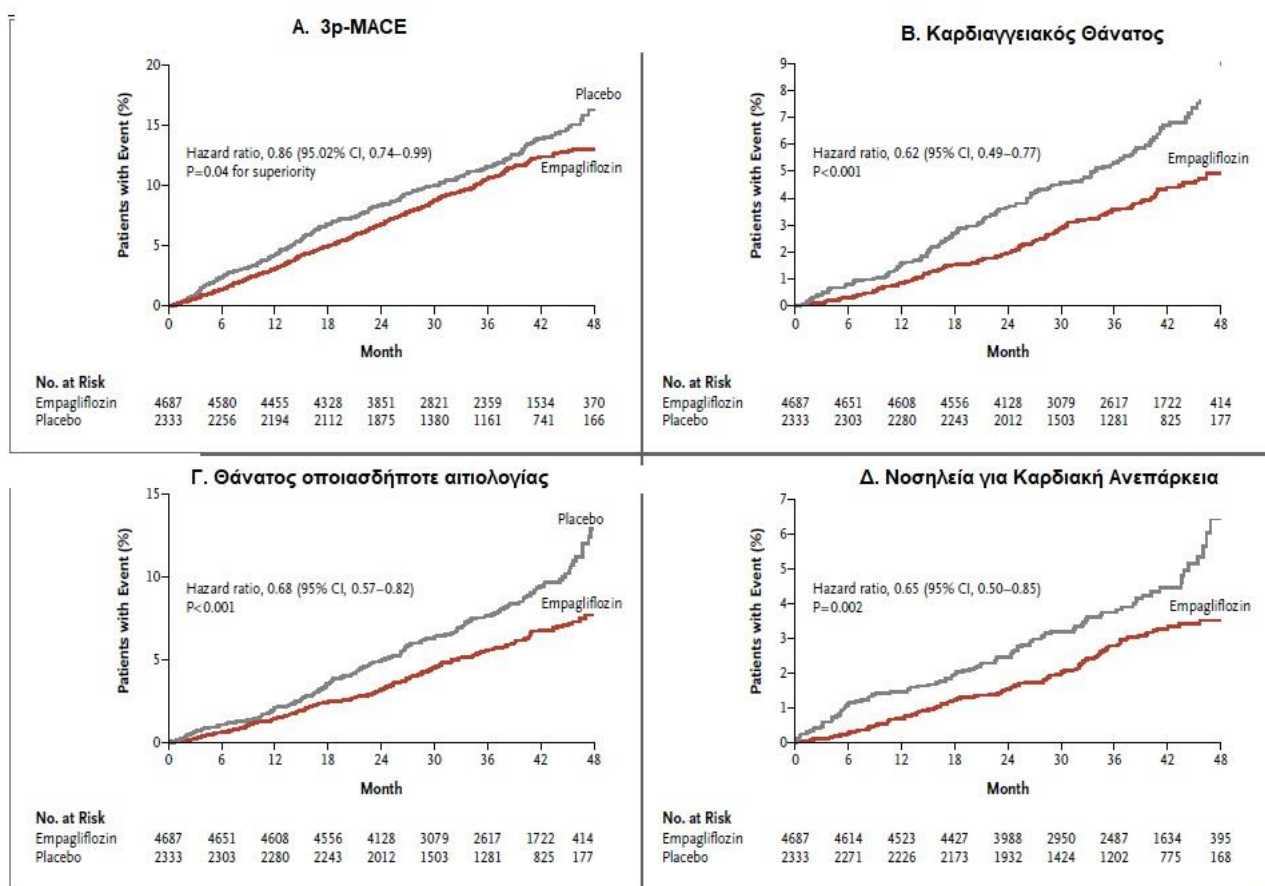
Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 100%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE). Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (ACR>300mg.grCr), ο διπλασιασμός της κρεατινίνης με eGFR<45ml/min/1.73m<sup>2</sup> (MDRD), η ένταξη σε τεχνητό νεφρό και ο θάνατος από νεφρικά αίτια. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκαν τα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία (δευτερεύοντα) κάτι το οποίο έδειξε πιθανή νεφροπροστασία της συγκεκριμένης κατηγορίας αντιδιαβητικών δισκίων η οποία πιστοποιήθηκε από επόμενες μελέτες που είχαν ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ένα συνδυασμό νεφρικών εκβάσεων. Οι μελέτες αυτές, στις ουσίες που υπάρχουν, θα αναφερθούν παρακάτω αναλυτικά.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικ. 3.3):

- **3p - MACE: 0.86 (0.74 – 0.99) (μείωση 14%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.87 (0.70 – 1.09)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 1.24 (0.92 – 1.67)
- **Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.62 (0.49 – 0.77) (μείωση 38%)**
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.68 (0.57 – 0.82) (μείωση 32%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.65 (0.5 – 0.85) (μείωση 35%)**
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.61 (0.53 – 0.70) (μείωση 39%)**

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί η προστασία από νοσηλεία – επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) που παρέχει η συγκεκριμένη κατηγορία. Ακολούθησαν καινούργιες μελέτες σε ειδικούς πληθυσμούς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης όπου η συγκεκριμένη κατηγορία μείωσε το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος και νοσηλεία για ΚΑ) και επιβεβαίωσε το σημαντικό όφελος που παρέχουν στην ΚΑ. Οι μελέτες θα αναφερθούν παρακάτω αναλυτικά για κάθε ουσία.



Εικ. 3.3: Αποτελέσματα EMPA-REG OUTCOM A.3p-MACE, B. Καρδιαγγειακός Θάνατος, Γ. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και Δ. Νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια *N Engl J Med* 2015;373:2117-28 [99].

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι όπως φαίνεται στην εικόνα 3.3 τα ευεργετικά αποτελέσματα από την χρήση της εμπαγλιφλοζίνης εμφανίζονται πολύ νωρίς από την έναρξη του φαρμάκου (περίπου στους 6 μήνες) κάτι το οποίο έχει συζητηθεί πάρα πολύ από την επιστημονική κοινότητα και έχουν διατυπωθεί αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί δράσης που ήδη έχουν αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο με κύριους αυτόν της νατριούρησης και της μείωσης την ενδοσπειραματικής πίεσης μέσω αγγειοσύσπασης του προσαγωγού αρτηριδίου.

Παρόλα τα εντυπωσιακά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια αριθμητική τάση αυξημένων ΑΕΕ στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (HR:1.24, 95% CI:0.92-1.67,  $p=0.16$ , για τα μη θανατηφόρα ΑΕΕ και HR:1.18, 95% CI:0.89-1.56,  $p=0.26$ , για το σύνολο των ΑΕΕ). Απεναντίας μια αριθμητική μείωση διαπιστώθηκε για τα παροδικά ΑΕΕ στην ομάδα του ελεγχόμενου φαρμάκου (HR:0.85, 95% CI:0.51-1.42,  $p=0.54$ ) [101]. Το 2017 στο περιοδικό Stroke ο Zinman B. και συν. (ερευνητές της μελέτης EMPA-REG OUTCOM) δημοσίευσαν επιμέρους αναλύσεις του χρόνου εκδήλωσης ενός ΑΕΕ στις υποομάδες του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, υπέρταση και προηγούμενο ΑΕΕ. Στα αποτελέσματα δεν αναδείχθηκε κάποια σημαντικά συσχέτιση μεταξύ της εμπαγλιφλοζίνης και ΑΕΕ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [102].

Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2-3kg όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού (κυρίως μυκητιάσεις) και λιγότερο συχνά αφυδάτωση σε ηλικιωμένους και σπανιότατα ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ).

## Καναγλιφλοζίνη – Μελέτη CANVAS PROGRAM (2017)

Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ακόμα υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέας SGLT2. Συνδέεται με τους υποδοχείς SGLT2 στους νεφρούς, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης και οδηγώντας στην αποβολή της περίσσειας αυτής μέσω των ούρων, μειώνοντας τα υψηλά επίπεδα στο αίμα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης CANVAS PROGRAM (CANVAS και CANVAS-Renal) [103]. Η μελέτη CANVAS PROGRAM ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 10.142 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 13.5 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.2%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 6.1 έτη για την CANVAS και 2.25 έτη για την CANVAS-R. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 100mg και 300mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 (eGFR>30ml/mim/1.73m<sup>2</sup>) στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 30 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια)
- Ηλικία > 50 ετών με δύο συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (διάρκεια ΣΔ>10έτη, υπέρταση, κάπνισμα, πρωτεϊνουρία ή HDL<38.7 mg/dL)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 65.6%. Έτσι σε αντίθεση με την μελέτη της εμπαγλιφλοζίνης η συγκεκριμένη περιλαμβάνει και ασθενείς χαμηλότερου ΚΔ κινδύνου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε εκ των τριών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE). Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η μείωση του eGFR <40%, η ένταξη σε τεχνητό νεφρό και ο θάνατος από νεφρικά αίτια. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκαν τα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία (δευτερεύοντα) κάτι το οποίο έδειξε πιθανή νεφροπροστασία της συγκεκριμένης κατηγορίας αντιδιαβητικών δισκίων η οποία πιστοποιήθηκε από επόμενες μελέτες που είχαν ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ένα συνδυασμό νεφρικών εκβάσεων. Οι μελέτες θα αναφερθούν παρακάτω αναλυτικά για κάθε ουσία.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- **3p - MACE: 0.86 (0.75 – 0.97) (μείωση 14%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.85 (0.69 – 1.05)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.9 (0.71 – 1.15)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.87 (0.72 – 1.06)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.87 (0.74 – 1.01)
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.67 (0.52 – 0.87) (μείωση 33%)**
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.60 (0.47 – 0.77) (μείωση 40%)**

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί η προστασία από νοσηλεία – επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) και το όφελος στο σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο που παρέχει η συγκεκριμένη κατηγορία αποδεικνύοντας κάρδιο και νέφρο προστασία. Επίσης τα ευεργετικά αποτελέσματα από την χρήση εμφανίζονται πολύ νωρίς από την έναρξη του φαρμάκου (περίπου στους 6 μήνες).

Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2-3 kg και μικρή πτώση της ΑΠ όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού (κυρίως μυκητιάσεις) και λιγότερο συχνά αφυδάτωση σε ηλικιωμένους και σπανιότατα ΔΚΟ. Αξίζει να σημειωθεί ότι διαπιστώθηκε αύξηση στους ακρωτηριασμούς και στα κατάγματα στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό  $p < 0.001$ . Έκτοτε ακολούθησαν πολλές συζητήσεις, μελέτες και μεταanalύσεις σχετικά με την ασφάλεια του συγκεκριμένου φαρμάκου έως τον Αύγουστο 2020 οπότε και ο FDA απέσυρε την προειδοποίηση από την καναγλιφλοζίνη βασιζόμενος σε νέες μελέτες ([www.medscape.com/viewarticle/936367](http://www.medscape.com/viewarticle/936367)).

Όπως και η εμπαγλιφλοζίνη, έτσι και η καναγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί μέχρι eGFR 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών (spc) του φαρμάκου (αναμένεται αλλαγή από FDA/EMA λόγω νέων μελετών όπου χορηγήθηκε σε χαμηλότερα eGFR αποδεικνύοντας όχι μόνο ασφάλεια αλλά και νεφροπροστασία).

## Δάπαγλιφλοζίνη – Μελέτη DECLARE – TIMI 58 (2018)

Η δάπαγλιφλοζίνη αποτελεί τον πρώτο SGLT2 αναστολέα που έγινε διαθέσιμος στην Ευρώπη. Αποτελεί ένα ισχυρό εκλεκτικό και αναστρέψιμο αναστολέα της δράσης των SGLT2 εμφανίζοντας >1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της δάπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης DECLARE – TIMI 58 [104]. Η μελέτη DECLARE – TIMI 58 ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 17.160 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 11 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.3%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 4.2 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 (eGFR>60ml/mim/1.73m<sup>2</sup>) στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 40 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια)
- Ηλικία > 55 άνδρες ή >60 γυναίκες με έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση (>140/90mmHg), δυσλιπιδαιμία (LDL>130mg/dL) ή κάπνισμα)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 40.5%, γεγονός που επιτρέπει την συζήτηση για πρωτογενή πρόληψη.



Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, ορίστηκαν δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, αυτά ήταν το κλασικό 3p-MACE και ένα δεύτερο που περιελάμβανε τον ΚΔ θάνατο ή την νοσηλεία για ΚΑ. Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η μείωση του eGFR <40% με eGFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, η ένταξη σε τεχνητό νεφρό και ο θάνατος από νεφρικά ή ΚΔ αίτια. Από τα παραπάνω κυρίως βελτιώθηκαν τα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία (δευτερεύοντα) κάτι το οποίο έδειξε πιθανή νεφροπροστασία της συγκεκριμένης κατηγορίας αντιδιαβητικών δισκίων η οποία πιστοποιήθηκε από επόμενες μελέτες που είχαν ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ένα συνδυασμό νεφρικών εκβάσεων. Οι μελέτες θα αναφερθούν παρακάτω αναλυτικά για κάθε ουσία.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικόνα 3.4):

- 3p - MACE: 0.93 (0.84 – 1.03)
- **Συμπρωτεύον ΚΔ θάν. ή την νοσηλεία για ΚΑ: 0.83 (0.73 – 0.95) (μείωση 17%)**
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 0.98 (0.77 – 1.01)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 1.01 (0.84 – 1.21)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.98 (0.82 – 1.17)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.93 (0.82 – 1.04)
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.73 (0.61 – 0.88) (μείωση 27%)**
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.76 (0.67 – 0.87) (μείωση 24%)**

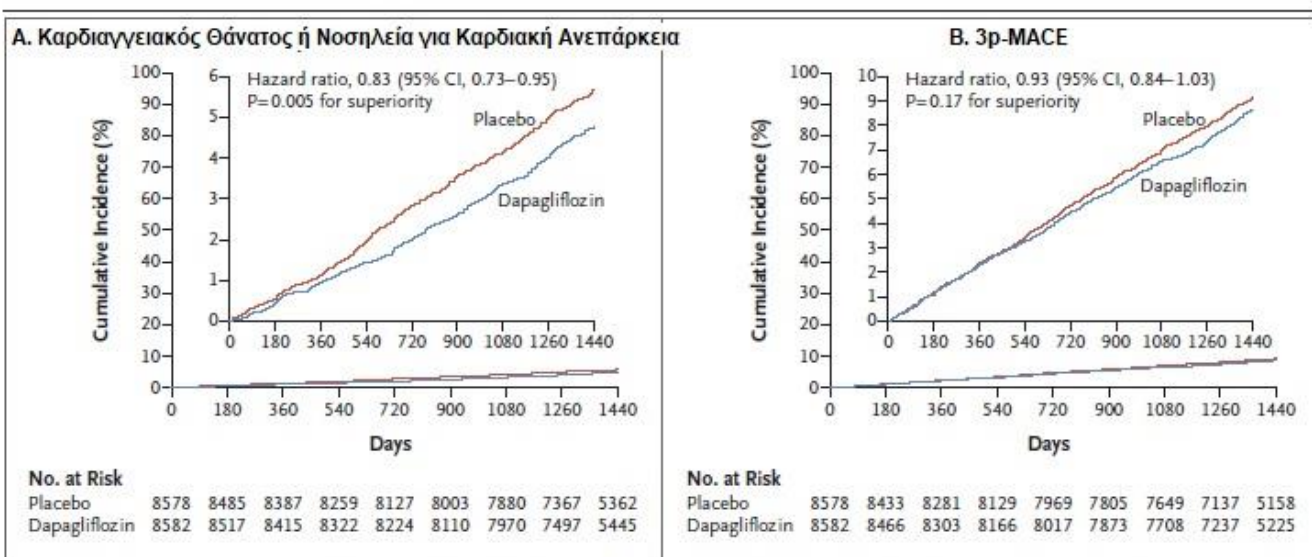
Η στατιστική σημαντικότητα στο συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο οφείλεται αποκλειστικά στην μείωση της νοσηλείας για ΚΑ και όχι στην μείωση του ΚΔ θανάτου.

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί η προστασία από νοσηλεία – επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) και το όφελος στο σύνθετο νεφρικό

καταληκτικό σημείο που παρέχει η συγκεκριμένη κατηγορία αποδεικνύοντας έτσι πιθανό class effect της κατηγορίας. Επίσης τα ευεργετικά αποτελέσματα από την χρήση εμφανίζονται πολύ νωρίς από την έναρξη του φαρμάκου (περίπου στους 6 μήνες).

Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2-3 kg και μικρή πτώση της ΑΠ όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού (κυρίως μυκητιάσεις) και λιγότερο συχνά αφυδάτωση σε ηλικιωμένους και σπανιότατα ΔΚΟ. Δεν υπήρχαν ενδείξεις αύξησης των καταγμάτων ή των ακρωτηριασμών.

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί μέχρι eGFR 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών (src) του φαρμάκου (αναμένεται αλλαγή από FDA/EMA λόγω νέων μελετών όπου χορηγήθηκε σε χαμηλότερα eGFR αποδεικνύοντας όχι μόνο ασφάλεια αλλά και νεφροπροστασία).



Εικόνα 3.4: Αποτελέσματα DECLARE-TIMI 58, A. Συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο και B. 3p-MACE. *New England Journal of Medicine*. 2018;380(4):347-57 [104]

## Ερτουγλιφλοζίνη – Μελέτη VERTIS CV (2020)

Η ερτουγλιφλοζίνη αποτελεί την τελευταία προσθήκη στην κατηγορία των SGLT2 αναστολέων. Η μελέτη της έχει αρκετές ομοιότητες, ως προς τον σχεδιασμό της με την EMPA-REG OUTCOME.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της ερτουγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης VERTIS CV [105]. Η μελέτη VERTIS CV ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 8.246 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 13 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.2%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 3.5 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 5mg ή 15mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 (eGFR>30ml/mim/1.73m<sup>2</sup>) στην μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία > 40 ετών και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια)

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 100%.

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, ορίστηκαν δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, αυτά ήταν το κλασικό 3p-MACE και ένα δεύτερο που περιελάμβανε τον ΚΔ θάνατο ή την νοσηλεία για ΚΑ (όπως και στην μελέτη DECLARE – TIMI 58). Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν ο διπλασιασμός της κρεατινίνης, η ένταξη σε τεχνητό νεφρό και ο θάνατος από νεφρικά αίτια.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικόνα 3.4):

- 3p - MACE: 0.97 (0.85 – 1.11)
- Συμπρωτεύον ΚΔ θάνατο ή την νοσηλεία για ΚΑ: 0.88 (0.75 – 1.03)
- Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου: 1.0 (0.86 – 1.27)
- Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 1.0 (0.76 – 1.32)
- Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.92 (0.77 – 1.11)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.93 (0.80 – 1.08)
- Νοσηλεία για ΚΑ: 0.70 (0.54 – 0.90)
- Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.81 (0.64 – 1.03)

Η συγκεκριμένη μελέτη δεν ανέδειξε ανωτερότητα και προστασία για την ερτουγλιφλοζίνη αλλά ανέδειξε ασφάλεια ως προς το εικονικό φάρμακο. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, με μειωμένη όμως στατιστική ισχύ λόγω της μη στατιστικής σημαντικότητας των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2-3 kg και μικρή πτώση της ΑΠ όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι κλασικές της κατηγορίας δηλαδή οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού (κυρίως μυκητιάσεις) και λιγότερο συχνά αφυδάτωση σε ηλικιωμένους και σπανιότατα ΔΚΟ.

Μπορεί να χορηγηθεί μέχρι eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> σύμφωνα με το src του φαρμάκου.

### **3.4 Μελέτες SGLT-2 αναστολέων σε ειδικούς πληθυσμούς**

Οι μελέτες ΚΔ ασφάλειας των SGLT-2 αναστολέων ανέδειξαν σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, αναπάντεχα, δύο μεγάλα οφέλη:

- Μείωση των νοσηλειών και της εξέλιξης της ΚΑ (καρδιοπροστασία)
- Μείωση σκληρών νεφρικών καταληκτικών σημείων, όπως ο θάνατος από νεφρικά αίτια ή η ένταξη σε τεχνητό νεφρό (νεφροπροστασία)

Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να σχεδιαστούν νέες μελέτες με ειδικούς πληθυσμούς αφενός με ΚΑ και αφετέρου με ΧΝΝ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ και εκεί πλέον να μελετηθούν τα φάρμακα ορίζοντας τα ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία.

#### **Δαπαγλιφλοζίνη και Καρδιακή Ανεπάρκεια – Μελέτη DAPA-HF (2019)**

Όλες μελέτες ΚΔ ασφάλειας των SGLT2 αναστολέων ανέδειξαν προστασία απέναντι στην καρδιακή ανεπάρκεια σε δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Το γεγονός είχε ως αποτέλεσμα την ανάγκη ελέγχου της συγκεκριμένης κατηγορίας σε ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ.

Η πρώτη μελέτη σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό ήταν της δαπαγλιφλοζίνης, η μελέτη DAPA-HF [106]. Η μελέτη DAPA-HF ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 4.744 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 1.5 έτη, η μέση τιμή του NT-proBNP: 1.428 pg/mL και η μέση τιμή του ΚΕ: 31.2%. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών (ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ) ήταν:

- Ηλικία >18 ετών
- Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA II,III ή IV
- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%
- eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)
- Αυξημένα επίπεδα πλάσματος του NT-proBNP (>600pg/mL ή >400pg/mL αν είχαν νοσηλεία για ΚΑ το τελευταίο έτος ή >900pg/mL σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ή πτερυγισμό
- Λήψη της βέλτιστης αγωγής για ΚΑ (ACE ή ARBs, B-blockers, MRAs, ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) και διουρητικά) είτε απινιδωτή

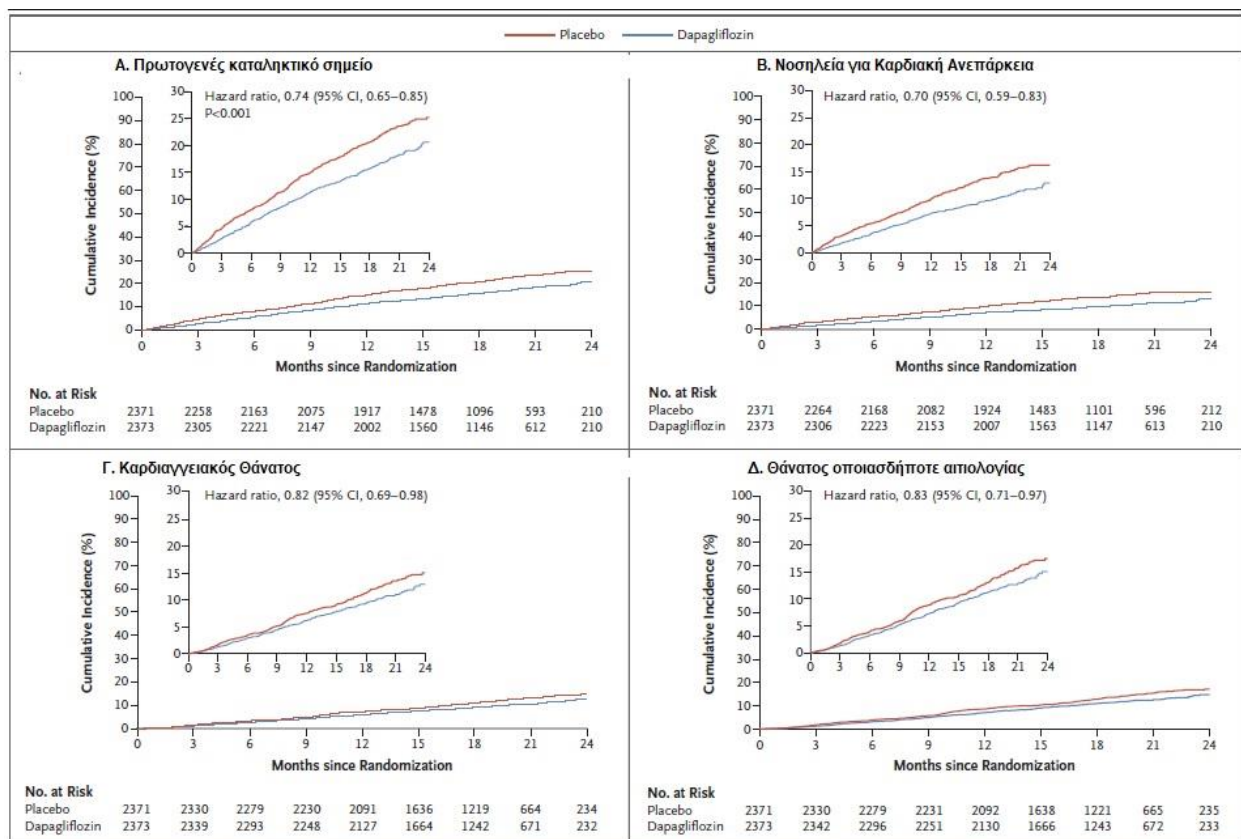
Οι ασθενείς με ΣΔ ήταν 41.8% και οι λαμβάνοντες ARNI ήταν 10.5%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση ΚΔ θανάτου ή νοσηλεία για ΚΑ ή επείγουσα ανάγκη για ενδοφλέβια (iv) χορήγηση φαρμάκων προς αντιμετώπιση της ΚΑ. Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η μείωση >50% του eGFR, ο θάνατος από νεφρικά αίτια και η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια – τεχνητός νεφρός).

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικόνα 3.5):

- **ΚΔ θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ ή iv αγωγή: 0.74 (0.65 – 0.85) (μείωση 26%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.70 (0.59 – 0.83) (μείωση 30%)**
- **Καρδιαγγειακός Θάνατος: 0.82 (0.69 – 0.98) (μείωση 18%)**
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.83 (0.71 – 0.97) (μείωση 17%)**
- Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.71 (0.44-1.16)

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι τα ευεργετικά οφέλη εμφανίζονται από πολύ νωρίς (3-6μήνες) και κυρίως είναι ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ (εικόνα 3.5). Η απόδειξη της μη συσχέτισης του οφέλους με τον ΣΔ είχε ως αποτέλεσμα να υπάρχουν σοβαρές σκέψεις για την ένταξη των συγκεκριμένων φαρμάκων στον αλγόριθμο αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη ΣΔ.



Subgroup	Dapagliflozin (N=2373) no. of patients/total no.	Placebo (N=2371) no. of patients/total no.	Hazard Ratio (95% CI)
Type 2 diabetes at baseline			
Yes	215/1075	271/1064	0.75 (0.63–0.90)
No	171/1298	231/1307	0.73 (0.60–0.88)

0.5      0.8      1.0      1.2  
 ← Dapagliflozin Better      Placebo Better →

Εικόνα 3.5: Αποτελέσματα μελέτης DAPA-HF N Engl J Med 2019; 381:1995-2008 [106]

## Εμπαγλιφλοζίνη και Καρδιακή Ανεπάρκεια – Μελέτη EMPEROR-Reduced (2020)

Η δεύτερη μελέτη σε πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν της έμπαγλιφλοζίνης, η μελέτη EMPEROR-Reduced [107]. Η μελέτη EMPEROR-Reduced ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκαν 3.730 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) (ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 1.33 έτη, η μέση τιμή του NT-proBNP: 1.887 pg/mL και η μέση τιμή του ΚΕ: 27.7%. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών ήταν:

- Ηλικία >18 ετών
- Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA II,III ή IV
- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%
- eGFR  $\geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)
- Αυξημένα επίπεδα πλάσματος του NT-proBNP
  - ✓ ΚΕ=36-40% (>2.500 για ασθενείς χωρίς ΚΜ και >5.000 για ασθενείς με ΚΜ)
  - ✓ ΚΕ=31-35% (>1.000 για ασθενείς χωρίς ΚΜ και >2.000 για ασθενείς με ΚΜ)
  - ✓ ΚΕ>30% (>600 για ασθενείς χωρίς ΚΜ και >1.200 για ασθενείς με ΚΜ)
  - ✓ ΚΕ<40% και νοσηλεία για ΚΑ τους τελευταίους 12 μήνες (>600 για ασθενείς χωρίς ΚΜ και >1.200 για ασθενείς με ΚΜ)
- Λήψη της βέλτιστης αγωγής για ΚΑ κατά περίπτωση (ACE ή ARBs, B-blockers, MRAs, ARNI και διουρητικά) είτε απινιδωτή

Οι ασθενείς με ΣΔ ήταν 49.8% και οι λαμβάνοντες ARNI ήταν 18.3%.



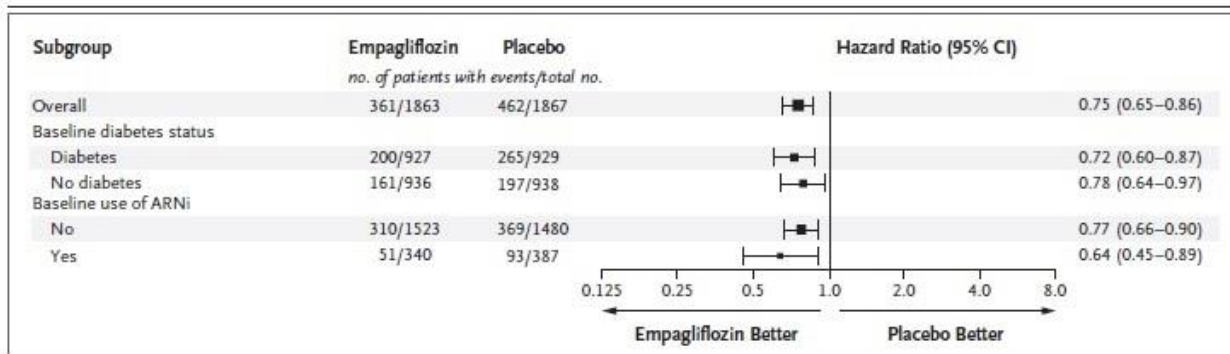
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση ΚΔ θανάτου ή νοσηλεία για ΚΑ. Στο σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο συμμετέχουν η μείωση >40% του eGFR και η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια – τεχνητός νεφρός).

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

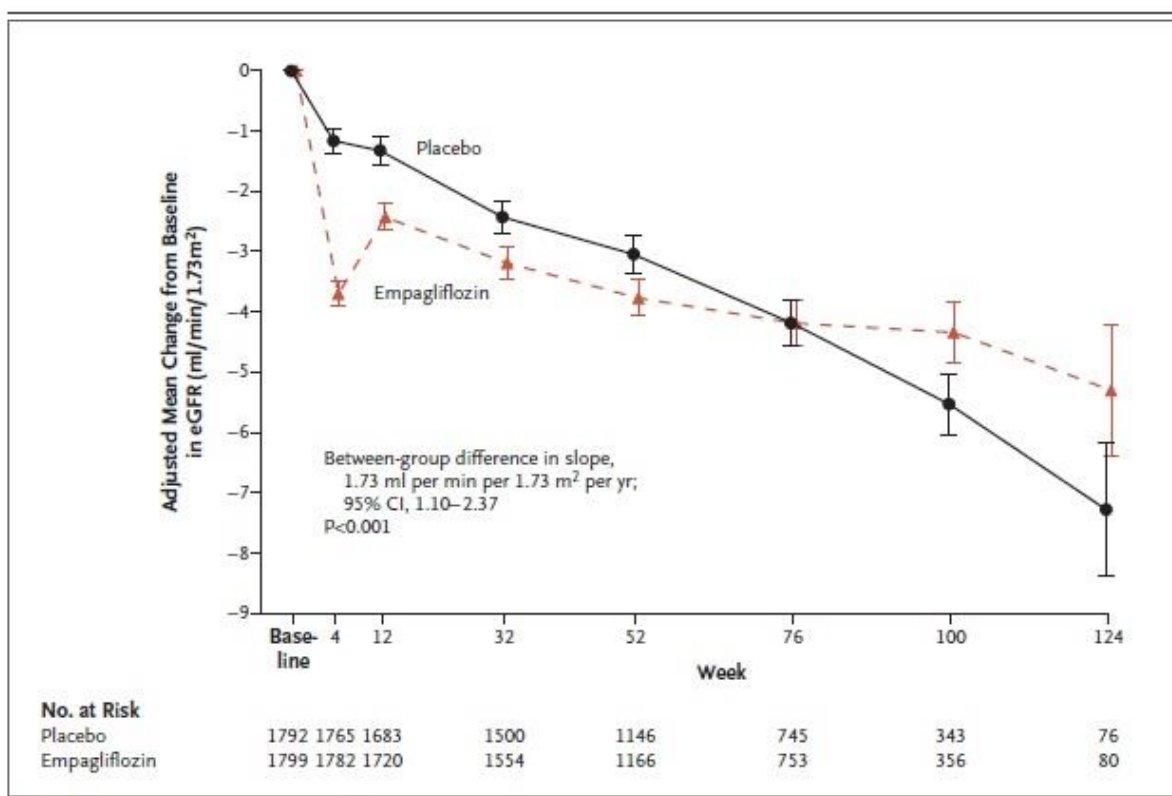
- **ΚΔ θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ: 0.75 (0.65 – 0.86) (μείωση 25%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.69 (0.59 – 0.81) (μείωση 31%)**
- Καρδιαγγειακός Θάνατος: 0.92 (0.75 – 1.12)
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.92 (0.77 – 1.10)
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο: 0.50 (0.32-0.77) (μείωση 50%)**

Τα ευεργετικά οφέλη εμφανίζονται από πολύ νωρίς (3-6μήνες) και κυρίως είναι ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ και της χρήσης φαρμάκων ARNI (εικόνα 3.6). Τέλος επαναλαμβάνεται η νεφροπροστασία που παρέχει η συγκεκριμένη κατηγορία κυρίως μέσω μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης (προκαλείται αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου). Πιο συγκεκριμένα αρχικά (1.5μήνα) προκαλείτε μία μικρή πτώση του eGFR αλλά μακροπρόθεσμα (1.5έτη) δημιουργείται πλατό και ανακόπτεται η ραγδαία μείωση που συμβαίνει στο eGFR στα άτομα με ΣΔτ2 που δεν λαμβάνουν αναστολείς SGLT2 (εικόνα 3.7).

Η απόδειξη της μη συσχέτισης του οφέλους με τον ΣΔ είχε ως αποτέλεσμα να υπάρχουν σοβαρές σκέψεις για την ένταξη των συγκεκριμένων φαρμάκων στον αλγόριθμο αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη ΣΔ.



Εικόνα 3.6 Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης EMPEROR-Reduced είναι ανεξάρτητο από την ύπαρξη ΣΔ και την χρήση ARNi *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424 [107]



Εικόνα 3.7 Μακροπρόθεσμη νεφροπροστασία στο σκέλος που λάμβανε εμπαγλιφλοζίνη *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424 [107]

## Καναγλιφλοζίνη και Χρόνια Νεφρική Νόσος – Μελέτη CREDESCENCE (2019)

Η μελέτη CREDESCENCE ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκε η χρήση της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2 και λευκωματινουρία [108].

Συμμετείχαν 4.401 ασθενείς με μέση διάρκεια ΣΔτ2 15.8 έτη και αρχική μέση τιμή HbA1c 8.3%. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 2.62 έτη. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 100mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΣΔτ2 ήταν:

- Ηλικία >30 ετών
- HbA1c = 6.5-12%
- eGFR = 30-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- ACR (Albumin to Creatinine Ratio) = 300-5.000mg/grCr
- Λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης ACEi ή ARB τις τελευταίες 4 βδομάδες πριν την εισαγωγή στην μελέτη

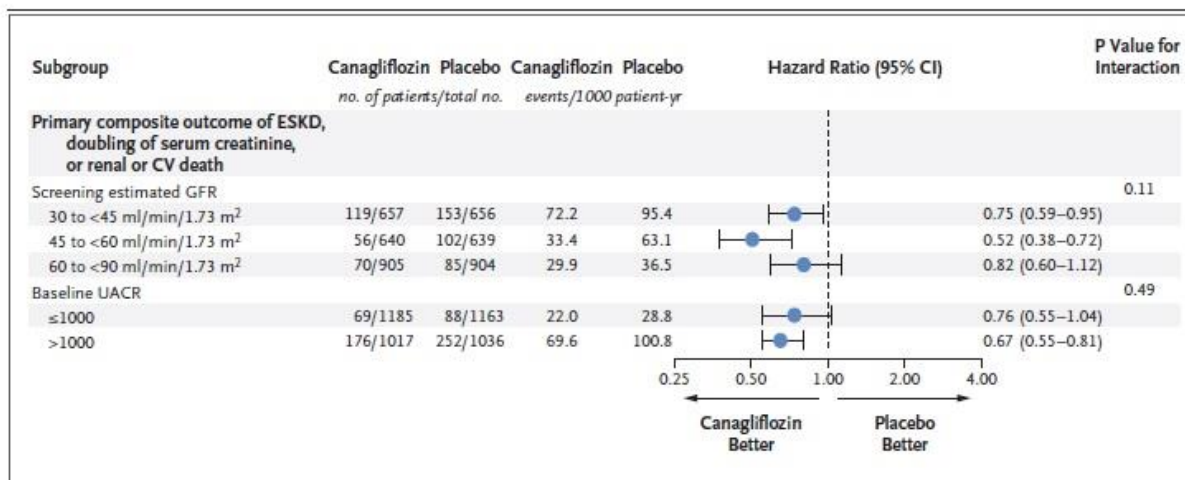
Οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 50.4%.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου που περιλαμβάνει τον διπλασιασμό της κρεατινίνης, τελικού σταδίου ΧΝΝ (τεχνητός νεφρός – μεταμόσχευση), θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI):

- **Πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο: 0.70 (0.59 – 0.82) (μείωση 30%)**
- **ΚΔ θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ: 0.69 (0.57 – 0.83) (μείωση 31%)**
- ΚΔ θάνατος: 0.78 (0.61 – 1.00) (p=0.0502)
- **Νοσηλεία για ΚΑ: 0.61 (0.47 – 0.80) (μείωση 39%)**
- **Τελικού σταδίου ΧΝΝ, 2x Cr, νεφρικός θάν. : 0.66 (0.53 – 0.81) (μείωση 34%)**
- Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.83 (0.68 – 1.02)
- **Τελικού σταδίου ΧΝΝ, νεφρικός - ΚΔ θάνατος: 0.73 (0.61 – 0.87) (μείωση 27%)**

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι όσον αφορά το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο το μεγαλύτερο όφελος εμφανίστηκε στους ασθενείς με χαμηλό eGFR (30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) και σε αυτούς με αυξημένη τιμή ACR (>1.000mg/grCr), ενδεικτικά και τα δύο στοιχεία για την νεφροπροστασία που παρέχει η συγκεκριμένη κατηγορία ακόμα και στους ασθενείς με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΧΝΝ (εικόνα 3.8).



Εικόνα 3.8: Νεφροπροστασία κυρίως στους ασθενείς με μέτριου – σοβαρού βαθμού ΧΝΝ και λευκωματινουρία *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306 [108]

Όσον αφορά την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των ακρωτηριασμών (HR, 1.11; 95% CI, 0.79 - 1.56), ούτε αύξηση στα κατάγματα (HR, 0.98; 95% CI, 0.70 - 1.37). Και οι δύο αυτές κατηγορίες είχαν βρεθεί αυξημένες στην μελέτη ΚΔ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης (CANVAS PROGRAM) [103].

### **Δάπαγλιφλοζίνη και Χρόνια Νεφρική Νόσος – Μελέτη DAPA-CKD (2020)**

Η μελέτη DAPA-CKD ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μελετήθηκε η χρήση της δάπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ και λευκωματινουρία (ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ) [109].

Συμμετείχαν 4.304 ασθενείς με ΧΝΝ (eGFR: 25-75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) και ACR (λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων): 200-5.000mg/grCr. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στη μελέτη ήταν τα 2.4 έτη, η μέση τιμή του eGFR ήταν 43 mL/min/1.73m<sup>2</sup> και η μέση τιμή του ACR ήταν 965mg/grCr. Η δόση που μελετήθηκε ήταν 10mg po ημερησίως.

Τα σημαντικά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών ήταν:

- Ηλικία >18 ετών
- eGFR = 25-75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- ACR (Albumin to Creatinine Ratio) = 200-5.000mg/grCr
- Λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης ACEi ή ARB τις τελευταίες 4 βδομάδες πριν την εισαγωγή στην μελέτη

Οι ασθενείς με ΣΔ ήταν 67.6% και με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσαν το 37.8%.

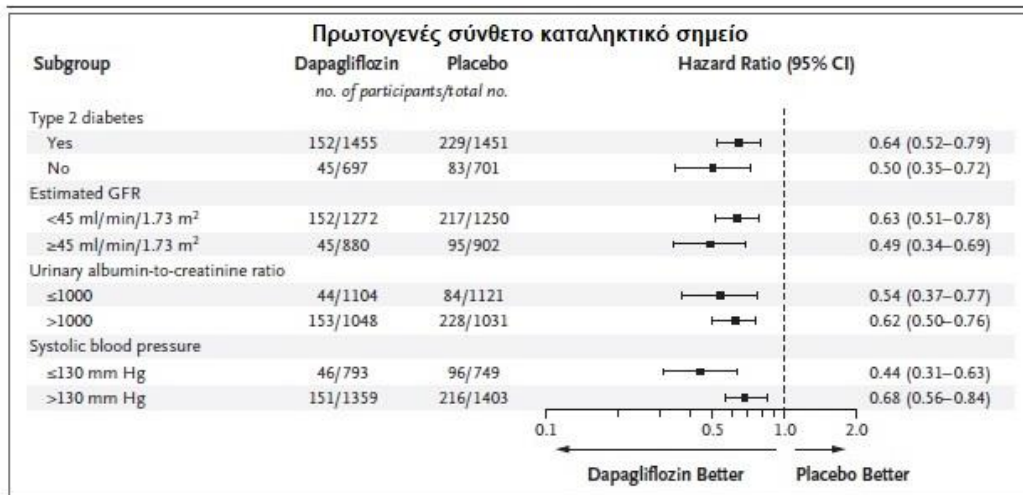
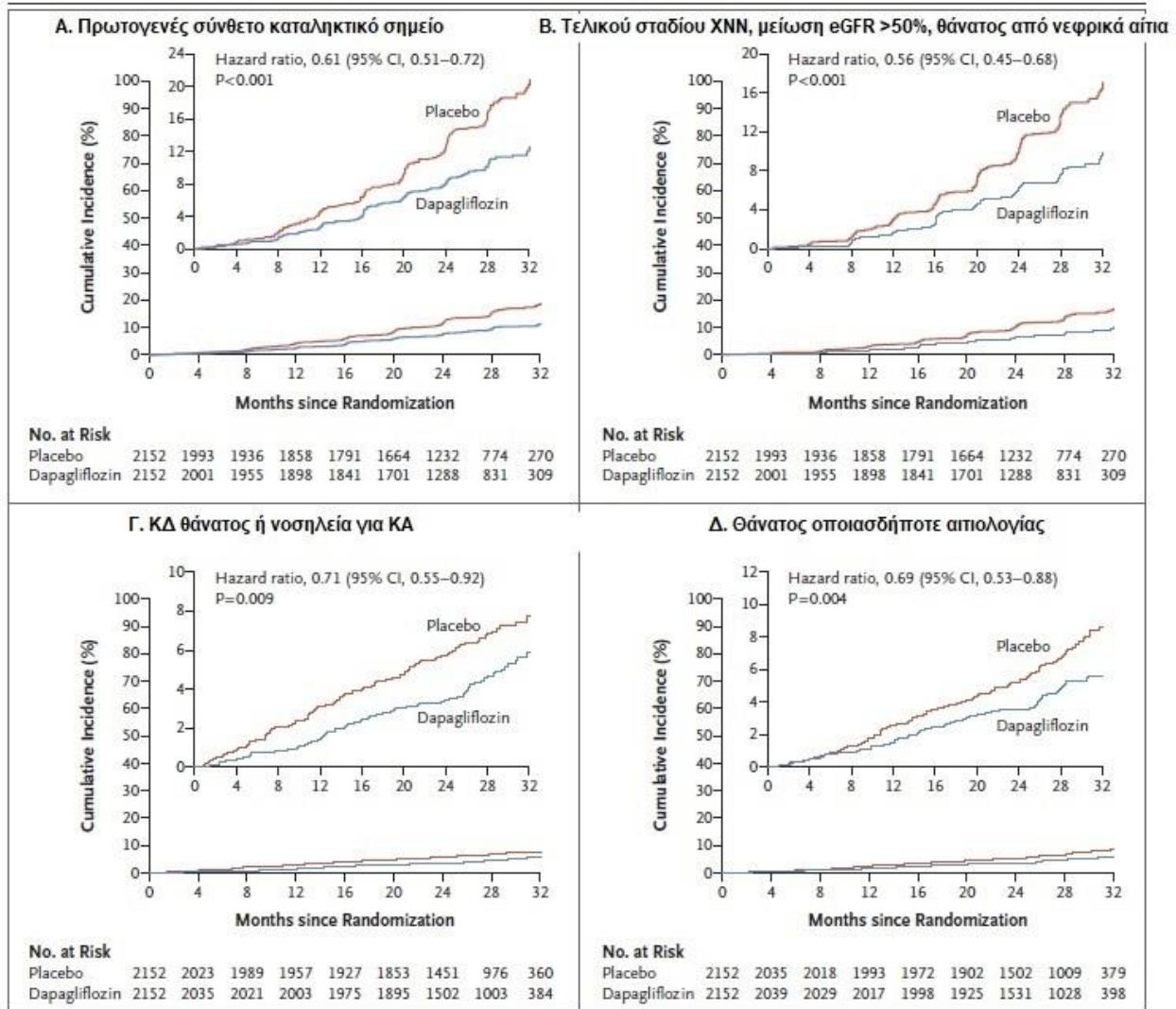
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου που περιλαμβάνει την μείωση του eGFR κατά 50%, τελικού σταδίου ΧΝΝ (eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>-τεχνητός νεφρός – μεταμόσχευση), θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια.

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής HR (95% CI) (εικόνα 3.9):

- **Πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο: 0.61 (0.51 – 0.72) (μείωση 39%)**
- **Τελικού σταδίου ΧΝΝ, μείωση eGFR >50%, θάνατος από νεφρικά αίτια: 0.56 (0.45 – 0.68) (μείωση 44%)**
- **ΚΔ θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ: 0.71 (0.55 – 0.92) (μείωση 29%)**
- ΚΔ θάνατος: 0.81 (0.58 – 1.12)
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.69 (0.53 – 0.88) (μείωση 31%)**

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι το νεφρικό όφελος που προκύπτει από την στατιστική σημαντικότητα του πρωτογενούς σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη ΣΔ, το eGFR, το ACR και την αρτηριακή πίεση (εικόνα 3.9).

Όσον αφορά την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ΔΚΟ ή σοβαρής υποογκαιμίας ή κατάγματα ή ακρωτηριασμοί ή γάγγραινα Fournier.



Εικόνα 3.9 Αποτελέσματα της μελέτης DAPA-CKD. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι ανεξάρτητο από την ύπαρξη ΣΔ, το eGFR, το ACR και την αρτηριακή πίεση. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446 [109]

## Μελλοντικές Μελέτες για τους SGLT2 αναστολείς

Αναμένονται αρκετές νέες μελέτες τα επόμενα χρόνια. Μερικές από αυτές είναι οι εξής:

- **DELIVER HFpEF:** αφορά την χρήση της δάπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και αυξημένο Κλάσμα εξώθησης >40% (Ιούνιος 2021)
- **EMPEROR-Preserved:** αφορά την χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και αυξημένο Κλάσμα εξώθησης >40% (Απρίλιος 2021)
- **EMPA-KIDNEY:** αφορά την χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και λευκωματινουρία (Ιούνιος 2022)
- **EMPACT-MI:** αφορά την χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς Καρδιακή Ανεπάρκεια και ανεξάρτητα από την ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη (Δεκέμβριος 2022)



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Συμπεράσματα

#### 4.1 Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας – Μεταanalύσεις

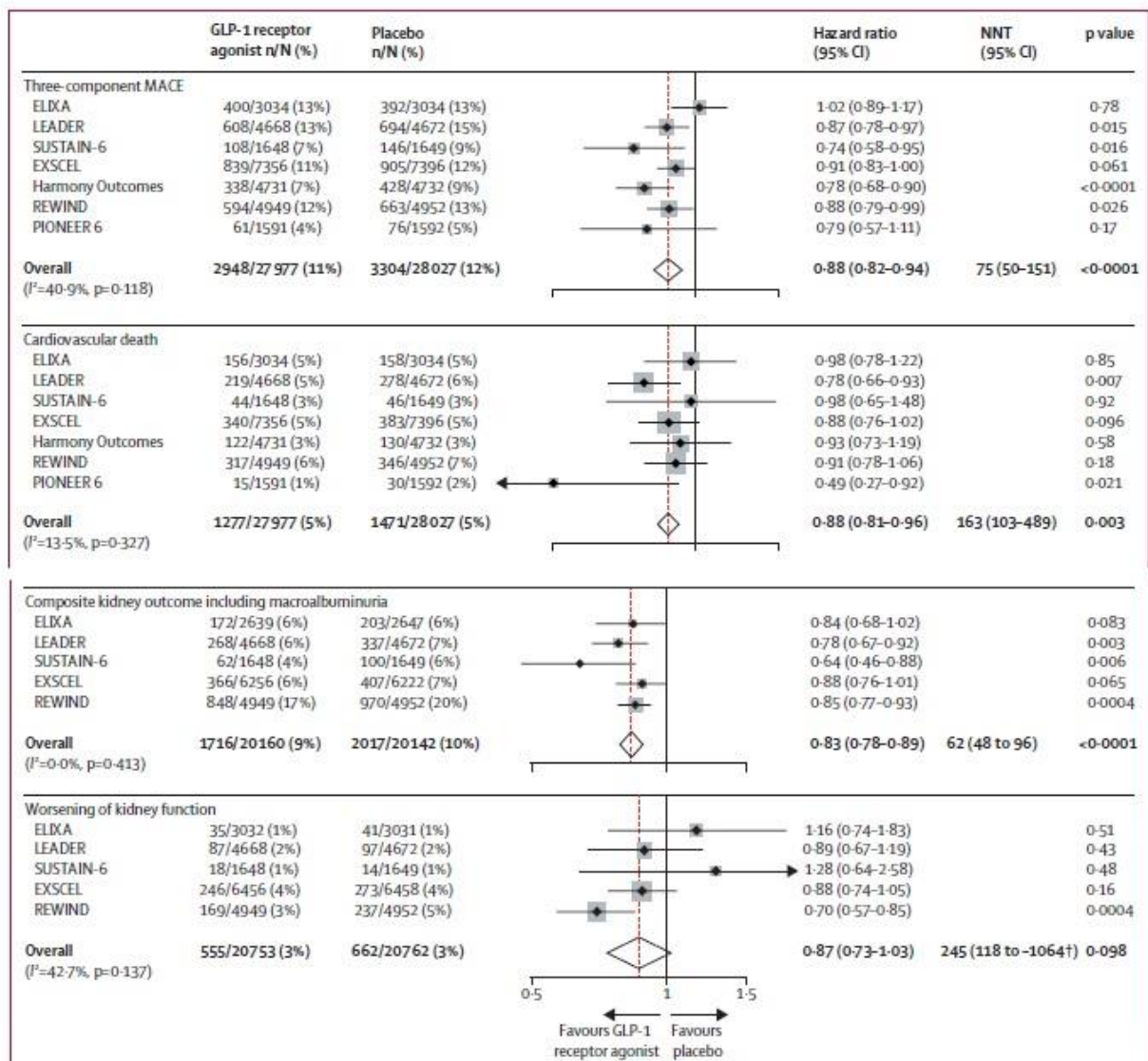
Παρακάτω θα γίνει παράθεση ορισμένων μεταanalύσεων που συνοψίζουν και ομαδοποιούν τα αποτελέσματα των μελετών ΚΔ ασφάλειας.

#### Μεταanalύσεις GLP-1 αγωνιστών

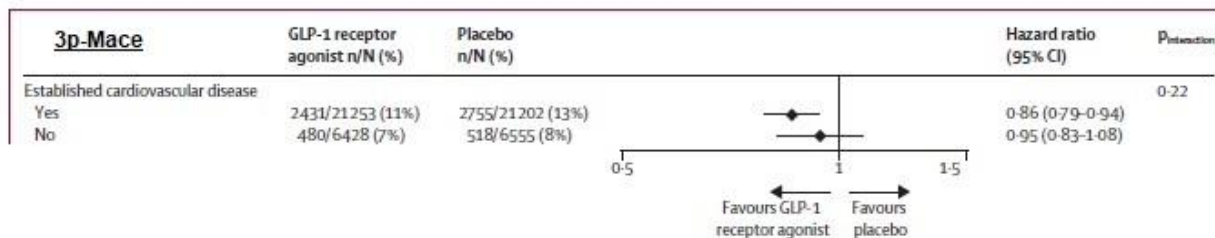
Σύμφωνα με την μετανάλυση των McMurray J., Krinstensen S. και συν. στο Lancet Diabetes Endocrinology (2019) [110] η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές στο σύνολό έχει τα εξής αποτελέσματα HR (95% CI) (εικόνα 4.1):

- **3p - MACE: 0.88 (0.82–0.94) (μείωση 12%)**
- **Θαν.ή Μη θαν. έμφρ.του μυοκαρδίου.: 0.91 (0.84 – 1.00) p=0.043 (μείωση 9%)**
- **Θανατηφόρο ή Μη θανατηφόρο ΑΕΕ: 0.84 (0.76 – 0.93) (μείωση 16%)**
- **Καρδιαγγειακός θάνατος: 0.88 (0.81 – 0.96) (μείωση 12%)**
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας: 0.88 (0.83 – 0.95) (μείωση 12%)**
- **Σύνθετο τελ. νεφρ. σημείο με αλβουμιουρία: 0.83 (0.78 – 0.89) (μείωση 17%)**
- Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο με σκληρά καταληκτικά σημεία: 0.87 (0.73 – 1.03)

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μετανάλυση είναι φανερή η ευεργετική επίδραση των GLP-1 αγωνιστών σε αρκετά τελικά σημεία. Όσον αφορά τα νεφρικά οφέλη μειώνουν κυρίως την λευκωματουρία και όχι τα σκληρά καταληκτικά νεφρικά σημεία. Τέλος η μείωση του 3p-Mace είναι στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΔ νόσο (εικόνα 4.2).



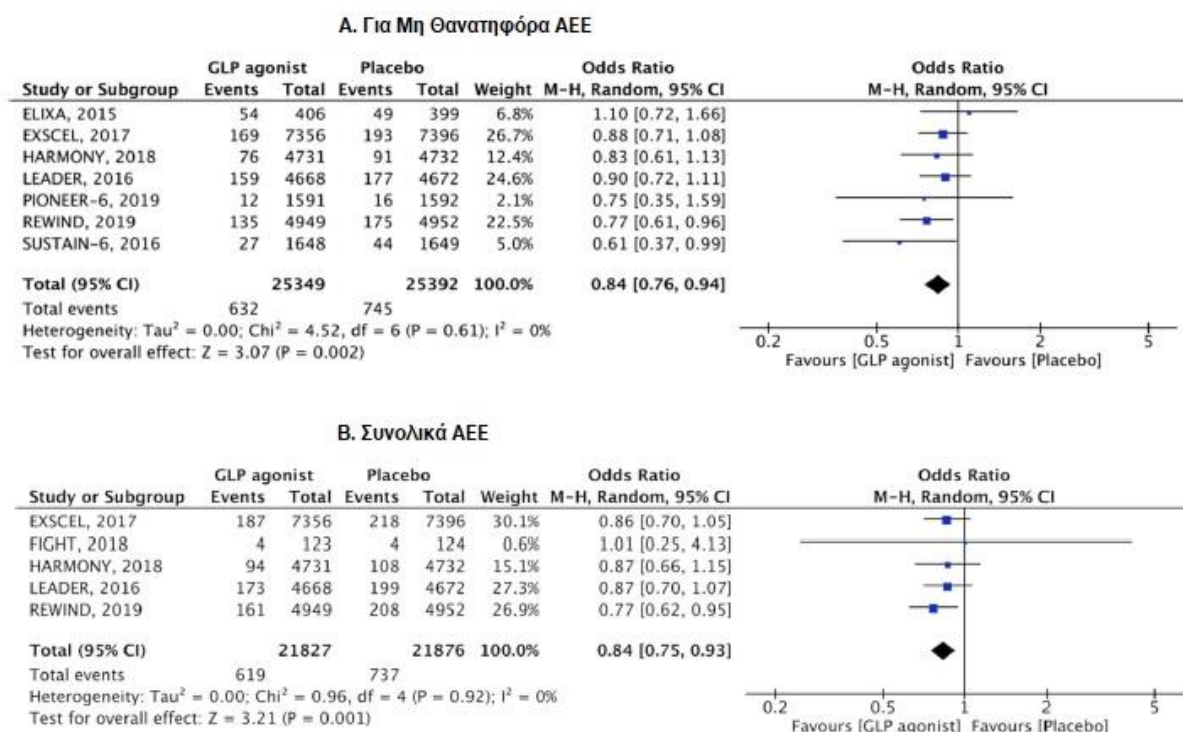
Εικόνα 4.1 Μετανάλυση των κυριότερων GLP-1 αγωνιστών *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Oct;7(10):776-785 [110]



Εικόνα 4.2 Η μείωση του 3p-Mace είναι στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΔ νόσο *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Oct;7(10):776-785 [110]

Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην μετανάλυση για την χρήση GLP-1 αγωνιστών των Filardi P., Marsico F. και συν. που δημοσιεύθηκε στο European Heart Journal (2020) με μείωση του 3ρ-Mace κατά 12%, μείωση του ΚΔ θανάτου κατά 12%, μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 11% και μείωση κατά 16% των ΑΕΕ [111].

Σε πρόσφατη δημοσίευση – μετανάλυση στο Journal of Neurology των Τσιβγούλη Γ., Malhotra K. και συν. φάνηκε επίσης ευεργετική επίδραση της χρήσης των GLP-1 αγωνιστών τόσο στα Μη θανατηφόρα ΑΕΕ όσο και στο σύνολο των ΑΕΕ (εικόνα 4.3) [112].



Εικόνα 4.3 Επίδραση των GLP-1 στα Α. Μη θαν. ΑΕΕ, Β. Συνολικά ΑΕΕ J Neurol. 2020 Jul;267(7):2117-2122 [112]

Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην μετανάλυση για την χρήση GLP-1 αγωνιστών των Μηλιώνη Χ., Ελισάφ Μ. και Μπάρκα Φ. που δημοσιεύθηκε στο European Journal of Neurology (2019) με μείωση των ΑΕΕ συνολικά κατά 13% και των Μη Θαν. ΑΕΕ κατά 13% επίσης [113].

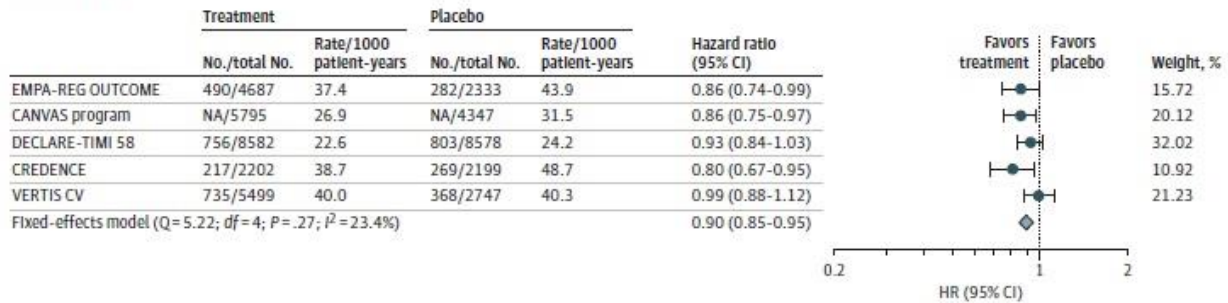
### **Μεταanalύσεις SGLT-2 αναστολέων**

Σύμφωνα με την μετανάλυση των Cannon C., McGuire D. και συν. που δημοσιεύθηκε στο JAMA Cardiology (2020) [114] η αγωγή με SGLT-2 αναστολείς στο σύνολό έχει τα εξής αποτελέσματα HR (95% CI) (εικόνα 4.4):

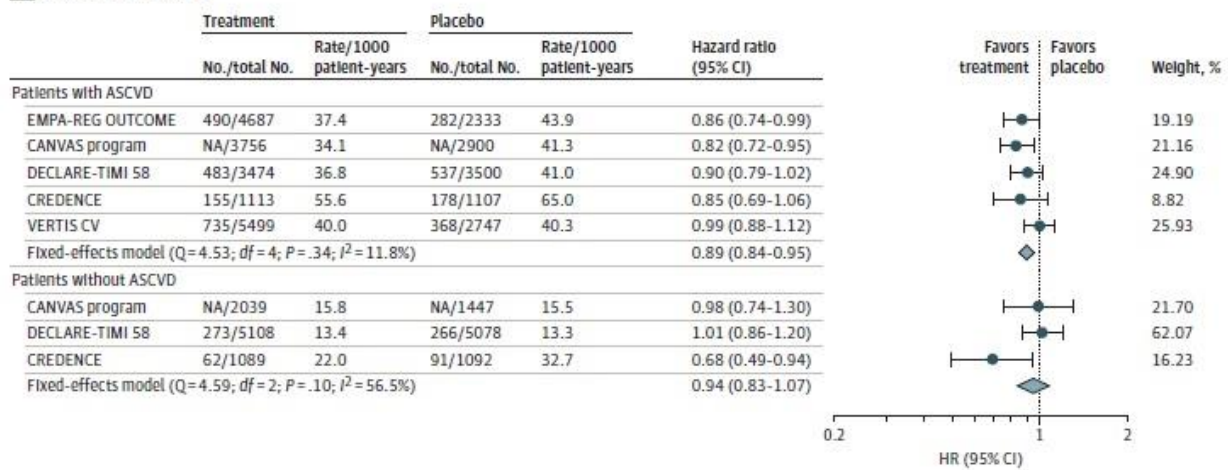
- **3p – MACE (συνολικά): 0.90 (0.85–0.95) (μείωση 10%)**
- **3p – MACE (σε ασθενείς με ΚΑΝ): 0.89 (0.84–0.95) (μείωση 11%)**
- 3p – MACE (σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου): 0.94 (0.83–1.07)
- **ΚΔ θάνατος (συνολικά): 0.85 (0.78–0.93) (μείωση 15%)**
- **ΚΔ θάνατος (σε ασθενείς με ΚΑΝ): 0.83 (0.76–0.92) (μείωση 17%)**
- ΚΔ θάνατος (σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου): 0.95 (0.77–1.17)
- **Νοσηλεία για ΚΑ (συνολικά): 0.68 (0.61–0.76) (μείωση 32%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ (σε ασθενείς με ΚΑΝ): 0.70 (0.62–0.78) (μείωση 30%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ (σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου): 0.63 (0.50–0.80) (μείωση 37%)**
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο (συνολικά): 0.62 (0.56–0.70) (μείωση 38%)**
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο (σε ασθενείς με ΚΑΝ): 0.64 (0.56–0.72) (μείωση 36%)**

- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο (σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου): 0.60 (0.50–0.73) (μείωση 40%)**

**A** Overall MACEs



**B** MACEs by ASCVD status



Εικόνα 4.4 Μετανάλυση μελετών ΚΔ ασφάλειας SGLT-2 αναστολέων αναφορικά με το 3p-Mace. A.Συνολικά, B.Ανάλογα με ύπαρξη ή όχι ΚΑΝ. JAMA Cardiology [114]

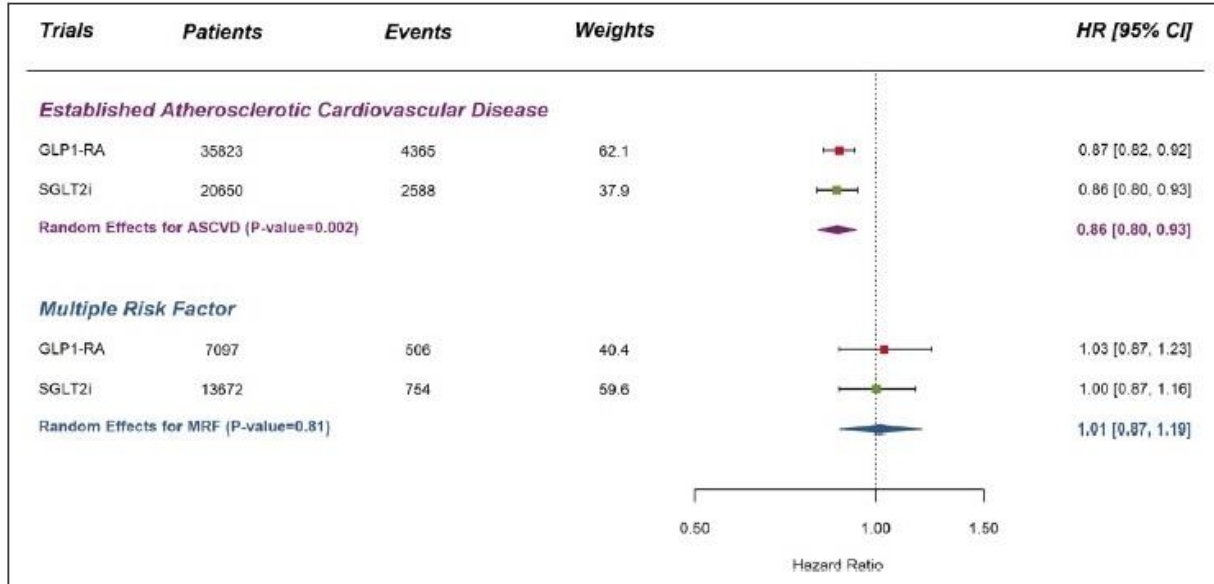
Όπως γίνεται φανερό από την συγκεκριμένη μετανάλυση το ευεργετικό όφελος της μείωσης του 3p-MACE υφίσταται μόνο στους ασθενείς με ΚΑΝ. Αντίθετα το όφελος τόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια όσο και στα σύνθετα νεφρικά σημεία είναι και στους ασθενείς με ΚΑΝ και σε αυτούς με παράγοντες κινδύνου.

Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην μετανάλυση για την χρήση SGLT-2 αναστολέων των Sabatine M., Zelniker T. και συν. [115] που δημοσιεύθηκε στο Lancet (2019), τα οποία συνοψίζονται στα εξής:

- **3p – MACE (σε ασθενείς με ΚΑΝ): 0.86 (0.80–0.93) (μείωση 14%)**
- 3p – MACE (σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου): 1.00 (0.87–1.16)
- **Νοσηλεία για ΚΑ και ΚΔ θάνατος (σε ασθενείς με ΚΑ): 0.71 (0.61–0.84) (μείωση 29%)**
- **Νοσηλεία για ΚΑ και ΚΔ θάνατος (σε ασθενείς χωρίς ΚΑ): 0.79 (0.71–0.88) (μείωση 31%)**

Τέλος σύμφωνα με την συγκριτική μετανάλυση μεταξύ GLP-1 αγωνιστών και SGLT-2 αναστολέων των Sabatine M., Zelniker T. και συν. που δημοσιεύθηκε στο Circulation (2019) φαίνεται ότι στο πρωτογενές 3p-Mace και οι δύο κατηγορίες εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο στους ασθενείς με ΚΑΝ και όχι σε αυτούς με παράγοντες κινδύνου (εικόνα 4.5). Επίσης οι SGLT-2 αναστολείς εμφανίζουν σημαντικό όφελος (**HR, 0.69 (0.61 – 0.79), p<0.001**) όσον αφορά την νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους GLP-1 αγωνιστές (HR, 0.93 (0.83 – 1.04), p=0.20). Τέλος οι SGLT-2 αναστολείς εμφανίζουν σημαντικό όφελος (**HR, 0.55 (0.48 – 0.64), p<0.001**) όσον αφορά τα σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία σε σχέση με τους GLP-1 αγωνιστές (HR, 0.92 (0.80 – 1.06), p=0.24) και παρόμοιο όφελος όταν σε αυτά προστίθεται και η λευκωματουρία (**HR, 0.62 (0.58 – 0.67), p<0.001**) και (**HR, 0.82 (0.75 – 0.89), p<0.001**) αντίστοιχα [116].

### 3p-Mace



Εικόνα 4.5 Οι δύο κατηγορίες εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο στους ασθενείς με ΚΑΝ και όχι σε αυτούς με παράγοντες κινδύνου. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):2022-2031 [116].

Όπως έγινε αντιληπτό από τις ανωτέρω μεταanalύσεις οι SGLT-2 αναστολείς έχουν σημαντικό όφελος σε ασθενείς με καρδιονεφρικό πρόβλημα και ιδίως στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτός είναι και ο λόγος που είναι πολύ πιθανό να εισαχθούν στον αλγόριθμο αντιμετώπισης της ΚΑ ανεξαρτήτως της ύπαρξης Σακχαρώδους Διαβήτη σύμφωνα και με τις μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-Reduced.

Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι κάθε φαρμακευτική ουσία της κάθε κατηγορίας είναι διαφορετική με μοναδικές ιδιότητες και οφέλη που προκύπτουν αποκλειστικά από τις αντίστοιχες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας και δεν μπορούν να γενικευθούν μέσω των μεταanalύσεων. Αυτές δείχνουν την κατεύθυνση αλλά αναλόγως τον ασθενή πρέπει να επιλεγθεί το φάρμακο με το τεκμηριωμένο καρδιαγγειακό όφελος (εξατομίκευση).

## 4.2 Θεραπευτικός Αλγόριθμος - Κατευθυντήριες Οδηγίες

Μέσα από τις προαναφερθείσες μελέτες ΚΔ ασφάλειας είναι φανερό η κάρδιο και νέφρο προστασία που παρέχουν οι δύο νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων μειώνοντας τόσο το 3p-MACE όσο και τον ΚΔ θάνατο, ανάλογα το φάρμακο. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε ότι:

- **GLP-1 αγωνιστές:** είναι αποτελεσματικοί κυρίως σε αθηροσκληρωτικά προβλήματα δηλαδή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (OEM, AEE) και λιγότερο σε νεφρικά οφέλη (μειώνουν την λευκωματουρία και όχι τα σκληρά καταληκτικά νεφρικά σημεία). Τέλος έχουν ουδέτερη δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια (προσοχή αυξάνουν λίγο την καρδιακή συχνότητα)
- **SGLT-2 αναστολείς:** είναι αποτελεσματικοί κυρίως σε καρδιονεφρικό πρόβλημα. Εμφανίζουν προστασία τόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced), όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (DAPA-CKD, CREDESCENCE). Επίσης έχουν όφελος και στην εγκατεστημένη ΚΔ νόσο

Έτσι γίνεται φανερό ότι και οι δύο κατηγορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν (πάντα κατόπιν εξατομίκευσης αναλόγως το προφίλ του ασθενούς) σε ασθενείς με ΣΔτ2 που είναι υψηλού ΚΔ κινδύνου ή έχουν εγκατεστημένη Καρδιαγγειακή Νόσο ή Χρόνια Νεφρική Νόσο ή Καρδιακή Ανεπάρκεια λόγω του καρδιονεφρικού οφέλους που έχουν παράλληλα με την συμβολή τους στην καλή γλυκαιμική ρύθμιση.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά είχαν ως αποτέλεσμα την διαμόρφωση των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών από την ADA/EASD 2019 και της ΕΔΕ 2020 όπου πρακτικά είναι ταυτόσημες και θα παρουσιαστούν στην συνέχεια.



Συνοψίζοντας τις προαναφερθείσες μελέτες έχουμε αναλόγως των καταληκτικών σημείων και των φαρμάκων τα εξής (εικόνα 4.6 – 4.8):

#### Πρωτογενή καταληκτικά σημεία

- **3p – MACE:** εμπραγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη
- **Συμπρωτεύον Καρδ. Θάνατος ή Νοσηλεία για Καρδ. Ανεπ.:** δάπαγλιφλοζίνη
- **Καρδιαγγειακός Θάνατος ή Νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια (ανεξάρτητα ύπαρξης ΣΔτ2):** εμπραγλιφλοζίνη, δάπαγλιφλοζίνη
- **Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο (ανεξάρτητα ύπαρξης ΣΔτ2):** καναγλιφλοζίνη (με ΣΔτ2), δάπαγλιφλοζίνη

#### Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

- **Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου:** αλμπιγλουτίδη
- **Μη θανατηφόρο ΑΕΕ:** ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη
- **Καρδιαγγειακός θάνατος:** εμπραγλιφλοζίνη, λιραγλουτίδη
- **Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας:** εμπραγλιφλοζίνη, λιραγλουτίδη
- **Νοσηλεία για ΚΑ:** εμπραγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, δάπαγλιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο (σκληρά καταληκτικά σημεία χωρίς λευκωματουρία):** εμπραγλιφλοζίνη, δάπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη
- **Σύνθετο τελικό νεφρικό σημείο (μαζί με μείωση της λευκωματουρίας):** λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, εμπραγλιφλοζίνη, δάπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη

Στο σημείο αυτό να τονισθεί ότι τα ευεργετικά οφέλη που έχουν προκύψει για τις συγκεκριμένες κατηγορίες αφορούν μόνο συγκεκριμένες ουσίες (ακόμα και μέσα στην ίδια κατηγορία) με τεκμηριωμένο ΚΔ όφελος, βάσει των αντίστοιχων μελετών. Επίσης τα οφέλη αυτά αφορούν μόνο τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που μελετήθηκαν και δεν μπορεί να γίνονται γενικεύσεις για το σύνολο των ασθενών με ΣΔΤ2.

Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOTS)	ELIXA HR (95% CI)	LEADER HR (95% CI)	SUSTAIN 6 HR (95% CI)	EXSCEL HR (95% CI)	PIONEER 6 HR (95% CI)	HARMONY OUTCOMES HR (95% CI)	REWIND HR (95% CI)
Φάρμακο	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide Lar	Oral Semaglutide	Albiglutide	Dulaglutide
Εγκατεστημένη ΚΑΝ (%)	100 (acute coronary event – 180 days before)	81.3	83	73.1	84.7	100	31.5
Δοσολογία	10 – 20μg /day	0.6-1.2-1.8mg /day	0.5 – 1 mg /week	2 mg /week	3 – 7 – 14 mg /day	30 – 50 mg /week	0.75 – 1.5 mg /week
3p – MACE	1.02 (0.89–1.17) (4p)	0.87 (0.78 – 0.97)	0.74 (0.58 – 0.95)	0.91 (0.83 – 1.00)	0.79 (0.57 – 1.11)	0.78 (0.68 – 0.90)	0.88 (0.79 – 0.99)
Non-Fatal MI	1.03 (0.87–1.22)	0.88 (0.75 – 1.03)	0.74 (0.51 – 1.08)	0.95 (0.84 – 1.09)	1.18 (0.73–1.90)	0.75 (0.61 – 0.90)	0.96 (0.79 – 1.16)
Non-Fatal Stroke	1.12 (0.79–1.58)	0.89 (0.72 – 1.11)	0.61 (0.38 – 0.99)	0.86 (0.70 – 1.07)	0.74 (0.35–1.57)	0.86 (0.66 – 1.14)	0.76 (0.61 – 0.95)
CV Death	0.98 (0.78–1.22)	0.78 (0.66 – 0.93)	0.98 (0.65 – 1.48)	0.88 (0.76 – 1.02)	0.49 (0.27–0.92)	0.93 (0.73 – 1.19)	0.91 (0.78 – 1.06)
All-Cause Mortality	0.94 (0.78–1.13)	0.85 (0.74 – 0.97)	1.05 (0.74 – 1.50)	0.86 (0.77 – 0.97)	0.51 (0.31–0.84)	0.95 (0.79 – 1.16)	0.90 (0.80 – 1.01)
Hospitalization for Heart Failure	0.96 (0.75–1.23)	0.87 (0.73 – 1.05)	1.11 (0.77 – 1.61)	0.94 (0.78 – 1.13)	0.86 (0.48–1.55)	0.85 (0.70 – 1.04)	0.93 (0.77 – 1.22)
Nephropathy	---	0.78 (0.67 – 0.92)	0.64 (0.46 – 0.88)	---	---	---	0.85 (0.77 – 0.95)

Εικόνα 4.6: Σύνοψη μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας των GLP-1 αγωνιστών.

Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOTS)	EMPA-REG HR (95% CI)	CANVAS HR (95% CI)	DECLARE – TIMI 58 HR (95% CI)	VERTIS HR (95% CI)
Φάρμακο	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Εγκατεστημένη ΚΑΝ (%)	100	65.6	40.6	100
Δοσολογία	10 - 25mg /day	100 – 300 mg /day	10mg /day	5 – 15mg /day
3p – MACE	0.86 (0.74 – 0.99)	0.86 (0.75 – 0.97)	0.93 (0.84 – 1.03)	0.97 (0.85 – 1.11)
Non-Fatal MI	0.87 (0.70 – 1.09)	0.85 (0.69 – 1.05)	0.98 (0.77 – 1.01)	1.0 (0.86 – 1.27)
Non-Fatal Stroke	1.24 (0.92 – 1.67)	0.9 (0.71 – 1.15)	1.01 (0.84 – 1.21)	1.0 (0.76 – 1.32)
CV Death	0.62 (0.49 – 0.77)	0.87 (0.72 – 1.06)	0.98 (0.82 – 1.17)	0.92 (0.77 – 1.11)
All-Cause Mortality	0.68 (0.57 – 0.82)	0.87 (0.74 – 1.01)	0.93 (0.82 – 1.04)	0.93 (0.80 – 1.08)
Hospitalization for Heart Failure	0.65 (0.5 – 0.85)	0.67 (0.52 – 0.87)	0.73 (0.61 – 0.88)	0.70 (0.54 – 0.90)
Nephropathy	0.61 (0.53 – 0.70)	0.60 (0.67 – 0.77)	0.76 (0.67 – 0.87)	0.81 (0.64 – 1.03)

Συν πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Declare CV death/HHF 0.83 (0.73 – 0.95) p=0.005

Vertis CV death/HHF 0.88 (0.75 – 1.03) p=0.11

Εικόνα 4.7: Σύνοψη μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας των SGLT-2 αναστολέων.

Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOTS)	DAPA HF HR (95% CI)	EMPEROR – REDUCED HF HR (95% CI)
Φάρμακο	Dapagliflozin	Empagliflozin
Δοσολογία	10mg /day	10mg /day
LVEF (%)	31.2 ± 6.7	27.7 ± 6.0
Median NT-proBNP (IQR) pg/ml	1428	1887
eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	66 ± 19.6	61.8 ± 21.7
DM (%)	41.8	49.8
ARNI (%)	10.5	18.3
Primary Outcome (Time to CV Death or Hospitalization for HF)	0.74 (0.65 – 0.85)	0.75 (0.65 – 0.86)
Hospitalization for Heart Failure	0.70 (0.59 – 0.83)	0.69 (0.59 – 0.81)
CV Death	0.82 (0.69 – 0.98)	0.92 (0.75 – 1.12)
All Cause Mortality	0.83 (0.71 – 0.97)	0.92 (0.77 – 1.10)
Nephropathy	0.71 (0.44-1.16)	0.50 (0.32-0.77)

Μελέτες Καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOTS)	CRENDENCE HR (95% CI)	DAPA CKD HR (95% CI)	EMPA RENAL 2016 HR (95% CI)	EMPA KIDNEY HR (95% CI)
Φάρμακο	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Empagliflozin
Δοσολογία	100mg/day	10mg /day	10mg /day	
eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	56.3 ± 18.2	43		
UACR, mg/g, median	923	965		
DM (%)	100	68	100	
Primary - Composite Outcome (sustained >50% eGFR decline, ESKD, renal or CV death)	0.70 (0.59 – 0.82)	0.61 (0.51 – 0.72)	0.61 (0.55–0.69) Sec. Incident or worsening nephropathy or CV death	June 2022
Composite Outcome (sustained >50% eGFR decline, ESKD, renal death)	0.66 (0.53–0.81)	0.56 (0.45 – 0.68)	0.54 (0.40–0.75)	
CV Death or Hospitalization for Heart Failure	0.69 (0.57–0.83)	0.71 (0.55 – 0.92)	---	
CV Death	0.78 (0.61–1.00) p: 0.0502	0.81 (0.58 – 1.12)		
All-Cause Mortality	0.83 (0.68–1.02)	0.69 (0.53 – 0.88)	---	
Dialysis, kidney transplantation, or renal death	0.72 (0.54–0.97)	---	---	

Εικόνα 4.8: Σύνοψη μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας των SGLT-2 αναστολέων σε ειδικούς πληθυσμούς (Καρδιακής Ανεπάρκειας και Χρόνιας Νεφρικής Νόσου).

Συμπερασματικά όπως έγινε φανερό από τις πολλές και σημαντικές μελέτες τόσο των GLP-1 αγωνιστών όσο και των SGLT-2 αναστολέων, τα φάρμακα αυτά ασκούν επιπλέον ευεργετικές επιδράσεις πέραν της ρύθμισης του σακχάρου. Συγκεκριμένα παρέχουν καρδιο και νεφρο προστασία σε ασθενείς με ΣΔτ2 όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται και σε πρόσφατη επιστημονική διακήρυξη της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας στο Circulation των McCullough P., Rangaswami J. και συν. (Σεπτέμβριος 2020) [117] και σε άρθρο στο Diabetes (Οκτώβριος 2020) των Perkovic V., Tuttle K. και συν. σε συνεργασία με το Εθνικό Αμερικανικό Ίδρυμα καταπολέμησης νεφρικών νοσημάτων [118].

Λαμβάνοντας υπόψιν τα συγκεκριμένα δεδομένα η ADA/EASD εξέδωσαν τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες όπου οι ασθενείς με ΣΔτ2 που είναι Υψηλού Κινδύνου ή έχουν Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος ή Χρόνια Νεφρική Νόσος ή Καρδιακή Ανεπάρκεια πρέπει να λάβουν άμεσα τις δύο αυτές κατηγορίες ανεξάρτητα της τιμής HbA1c ή της επίτευξης γλυκαιμικού στόχου [7, 18].

Αν υπερισχύει η Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος:

- Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος
- Υψηλός κίνδυνος Αθηροσκληρυντικής Καρδιαγγειακής Νόσου (>55 ετών με στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, καρωτίδας, αρτηρίας κάτω άκρων >50% ή υπερτροφία αριστερής κοιλίας)

Χορηγούνται κατά προτίμηση αγωνιστές GLP-1 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος διαφορετικά αναστολείς SGLT-2 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος (σε επιτρεπτό eGFR).

Η ένδειξη ωφέλειας σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο βασίζεται στη μελέτη REWIND με την ντουλαγλουτίδη.

Αν υπερισχύει Καρδιακή Ανεπάρκεια ή Χρόνια Νεφρική Νόσος:

- ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<45%)
- ΧΝΝ με GFR: 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ή λόγος λευκωματίνη / κρεατινίνη ούρων >30 mg/g και κυρίως >300 mg/g

Χορηγούνται κατά προτίμηση αναστολείς SGLT-2 που τεκμηριωμένα μειώνουν την ΚΑ ή/και την εξέλιξη της ΧΝΝ (σε επιτρεπτό eGFR) διαφορετικά GLP-1 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος (σε δυσανεξία ή αντένδειξη των SGLT-2 ή μη επιτρεπτό eGFR).

Ακολουθούν οι τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες των ADA/EASD και της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας για το 2020 για τους ασθενείς με ΣΔτ2 που είναι υψηλού Καρδιοεμφρικού Κινδύνου συνολικά.

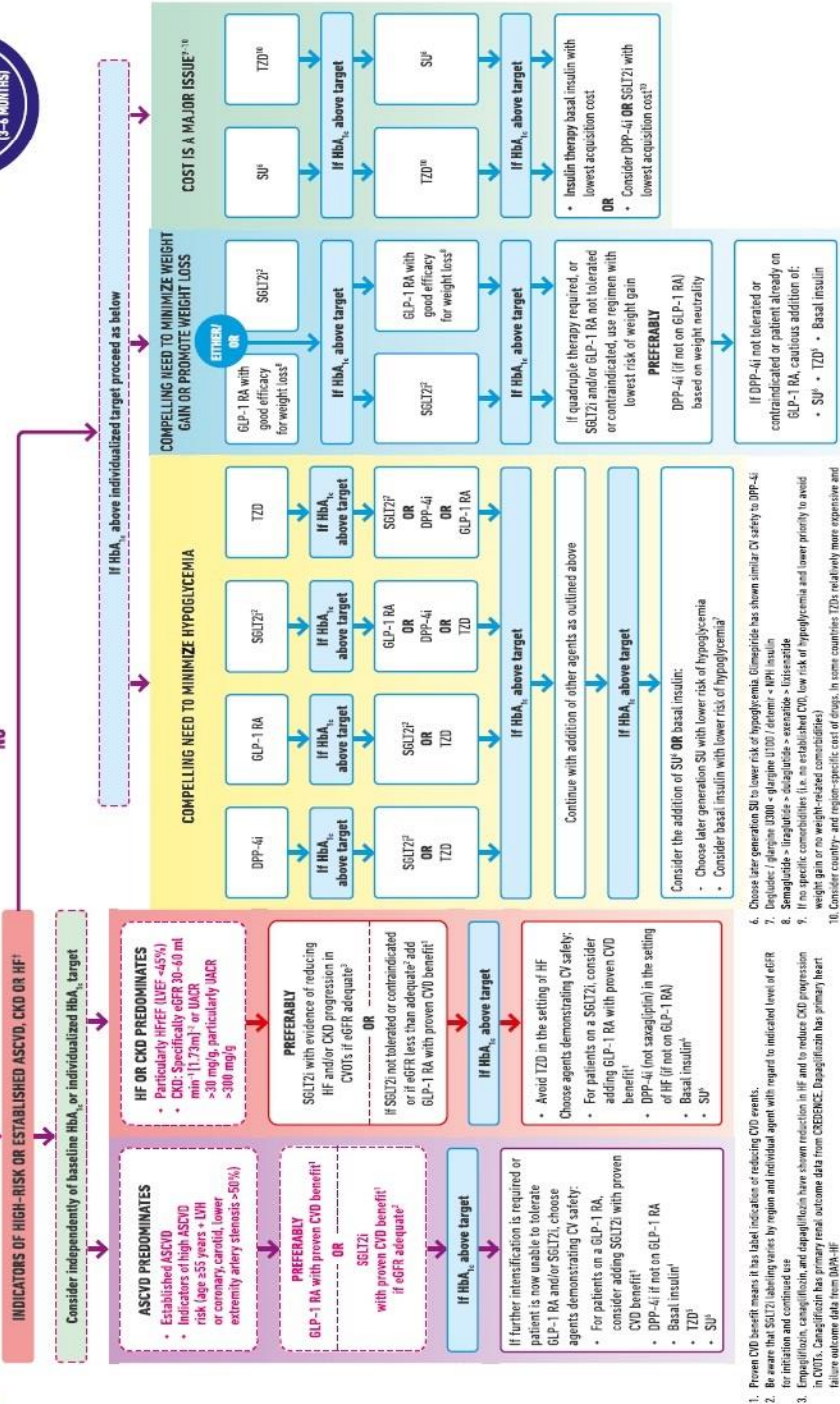
# ADA/EASD 2019

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA, ASSESS AND ADJUST MEDICATION REGIMEN (P-4 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)

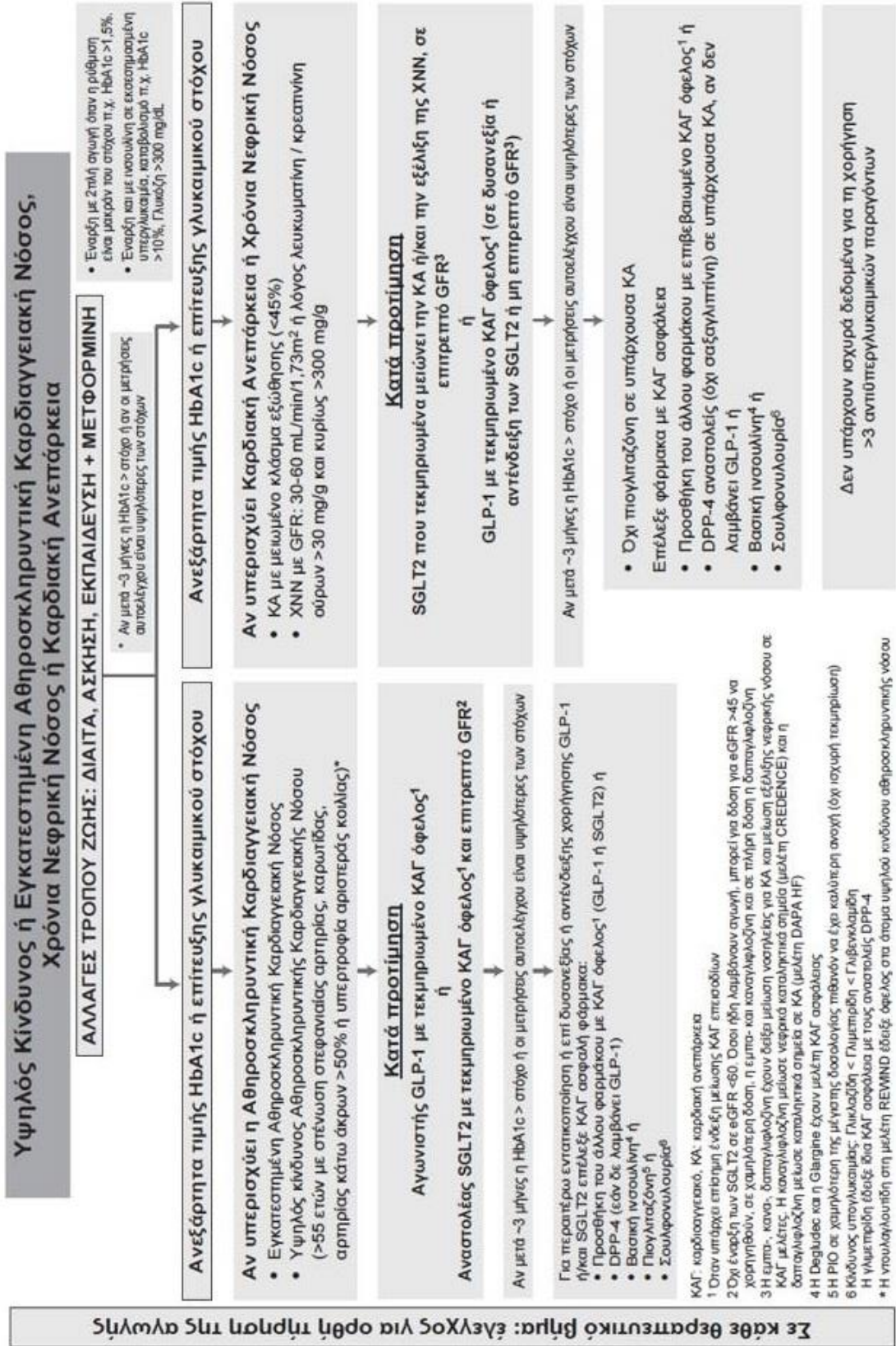
NO



LMI = Left Ventricular Hypertrophy; HFrEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction  
UACR = Urine Albumin to Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

1. Prevent CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
  2. Be aware that SGLT2 inhibiting varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.
  3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CVD progression in CVDs. Canagliflozin has primary renal outcome data from COUROS2. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DELIVER.
  4. Dapaglic and U100 gargline have demonstrated CVD safety.
  5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.
  - † Acted whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
- Updates to the 2018 consensus report are indicated in **magenta** text.
6. Choose later generation SUi to lower risk of hypoglycemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i.
  7. Degludec + glargine U300 + gargine U100 / detemir + NPH insulin
  8. Semaglutide + tirzepatide + dulaglutide + exenatide - tolerable
  9. If no specific contraindications (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-reducer contraindications)
  10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

# Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία 2020





## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1].King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). 2003;12(18):1091-5.
- [2].Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones* (Athens, Greece). 2012;11(1):109-13.
- [3].ΕΔΕ. Σύγχρονη Διαβητολογία: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ "ΣΕΛΙΔΑ". 2019.
- [4].Eknoyan G. A history of diabetes mellitus -- a disease of the kidneys that became a kidney disease. *Journal of nephrology*. 2006;19 Suppl 10:S71-4.
- [5].Bliss M. The history of insulin. *Diabetes care*. 1993;16 Suppl 3:4-7.
- [6].Rollo J. Account of Two Cases of Diabetes Mellitus, with Remarks. *Annals of medicine, for the year* : exhibiting a concise view of the latest and most important discoveries in medicine and medical philosophy. 1797;2:85-105.
- [7].ΕΔΕ. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2020.
- [8].DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
- [9].Association AD. Standards in Medical Care of Diabetes. *Diabetes care*. 2018.
- [10].IDF DIABETES ATLAS. 2019.
- [11].World Health Organization - WHO. Diabetes. Key Facts 2020.
- [12].Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*. 2001;286(10):1218-27.

- [13].Chen L, Pei JH, Kuang J, *et al.* Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental.* 2015;64(2):338-47.
- [14].Lin X, Zhang X, Guo J, *et al.* Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(7).
- [15].Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, *et al.* Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2012;366(13):1209-17.
- [16].Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013;159(8):543-51.
- [17].Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet (London, England).* 2014;383(9933):1999-2007.
- [18].Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, *et al.* 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care.* 2020;43(2):487-93.
- [19].Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England).* 1998;352(9131):854-65.
- [20].Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *Jama.* 2002;287(19):2563-9.

- [21].Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- [22].Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, *et al*. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell metabolism*. 2018;27(1):101-17.e5.
- [23].Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia*. 2017;60(9):1662-7.
- [24].Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, *et al*. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6.
- [25].DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(9):541-9.
- [26].Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, *et al*. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(22):12953-6.
- [27].Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annual review of medicine*. 2002;53:409-35.
- [28].Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, *et al*. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1321-31.
- [29].Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vascular health and risk management*. 2007;3(4):355-70.

- [30].Lewis JD, Ferrara A, Peng T, *et al.* Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes care.* 2011;34(4):916-22.
- [31].Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388-93.
- [32].Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 1997;26(3):539-51.
- [33].Kleinsorge H. Carbutamide--the first oral antidiabetic. A retrospect. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 1998;106(2):149-51.
- [34].Seino S. Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulfonylurea. *Diabetologia.* 2012;55(8):2096-108.
- [35].Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, *et al.* Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;322(12):1155-66.
- [36].Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr., Arai Y. PLASMA INSULIN RESPONSE TO ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1964;24:1076-82.
- [37].Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, *et al.* Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2006;290(3):E550-9.

- [38].Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaün-Martin C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2005;31(3 Pt 1):233-42.
- [39].Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1238.
- [40].Varpuoluoma O, Försti AK, Jokelainen J, *et al*. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(7):1659-61.
- [41].Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al*. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):232-42.
- [42].Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, *et al*. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes care*. 2020:dc201521.
- [43].Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al*. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1317-26.
- [44].White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al*. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1327-35.

- [45].Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, *et al.* Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(1):69-79.
- [46].McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, *et al.* Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart failure*. 2018;6(1):8-17.
- [47].Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
- [48].Bistola V, Lambadiari V, Dimitriadis G, *et al.* Possible mechanisms of direct cardiovascular impact of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors. *Heart failure reviews*. 2018;23(3):377-88.
- [49].Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728-42.
- [50].Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2017;13(4):399-408.
- [51].Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovascular research*. 2018;114(1):12-8.
- [52].Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, Kadokura T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(5):1260-5.
- [53].Farkouh ME, Verma S. Prevention of Heart Failure With SGLT-2 Inhibition: Insights From CVD-REAL. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(22):2507-10.

- [54].Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(12):1581-3.
- [55].Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, *et al*. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(9):e015716.
- [56].Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018;12(1):59-63.
- [57].Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, *et al*. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *Journal of hypertension*. 2017;35(10):2059-68.
- [58].Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17.
- [59].Zhao Y, Xu L, Tian D, *et al*. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(2):458-62.
- [60].Ribola FA, Cançado FB, Schoueri JH, *et al*. Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(1):199-211.

- [61].Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes care*. 2016;39(7):1115-22.
- [62].Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes care*. 2016;39(7):1108-14.
- [63].Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, *et al*. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6.
- [64].Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(6):435-7.
- [65].Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31(2):119-32.
- [66].Heyman SN, Khamaisi M, Rosenberger C, Szalat A, Abassi Z. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Journal of clinical medicine research*. 2017;9(2):176-7.
- [67].Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, *et al*. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):8.



- [68].Briand F, Mayoux E, Brousseau E, *et al.* Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032-8.
- [69].Muskiet MH, van Raalte DH, van Bommel EJ, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(12):928-9.
- [70].Hoher B, Tsuprykov O. Diabetic nephropathy: Renoprotective effects of GLP1R agonists and SGLT2 inhibitors. *Nature reviews Nephrology*. 2017;13(12):728-30.
- [71].DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature reviews Nephrology*. 2017;13(1):11-26.
- [72].Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Primary care*. 1999;26(4):771-89.
- [73].Park CW, Kim JH, Lee JH, *et al.* High glucose-induced intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression through an osmotic effect in rat mesangial cells is PKC-NF-kappa B-dependent. *Diabetologia*. 2000;43(12):1544-53.
- [74].Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes care*. 2006;29(6):1420-32.
- [75].Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney international Supplement*. 2000;77:S3-12.
- [76].Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.

- [77].Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*. 2013;34(31):2436-43.
- [78].Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1227-39.
- [79].Solomon SD, Chew E, Duh EJ, *et al*. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(3):412-8.
- [80].Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003;26(5):1553-79.
- [81].Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*. 2012;11(6):521-34.
- [82].Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, *et al*. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes care*. 2005;28(2):355-9.
- [83].Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
- [84].Icks A, Claessen H, Morbach S, Glaeske G, Hoffmann F. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients with stroke: survival up to 5 years in a health insurance population cohort in Germany. *Diabetes care*. 2012;35(9):1868-75.

- [85].Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* (London, England). 2008;371(9626):1800-9.
- [86].Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(6):580-91.
- [87].Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *The New England journal of medicine*. 2001;344(21):1608-21.
- [88].Kullo IJ, Rooke TW. CLINICAL PRACTICE. Peripheral Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(9):861-71.
- [89].Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):4-14.
- [90].Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2018;41(12):2669-701.
- [91].Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457-71.
- [92].Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.

- [93].Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2019;394(10193):121-30.
- [94].Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(19):1834-44.
- [95].Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(9):841-51.
- [96].Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2018;392(10157):1519-29.
- [97].Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, *et al.* Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2017;377(13):1228-39.
- [98].Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.* Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(23):2247-57.
- [99].Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2117-28.
- [100].Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(4):323-34.

- [101].Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2015;373(22):2117-28.
- [102].Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke.* 2017;48(5):1218-25.
- [103].Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-57.
- [104].Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2018;380(4):347-57.
- [105].Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al.* Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(15):1425-35.
- [106].Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(10):972-3.
- [107].Packer M, Anker SD, Butler J, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(15):1413-24.
- [108].Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(24):2295-306.
- [109].Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(15):1436-46.

- [110].Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2019;7(10):776-85.
- [111].Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal.* 2020;41(35):3346-58.
- [112].Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, *et al.* GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology.* 2020;267(7):2117-22.
- [113].Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology.* 2019;26(4):559-65.
- [114].McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, *et al.* Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA cardiology.* 2020.
- [115].Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet (London, England).* 2019;393(10166):31-9.
- [116].Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al.* Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention

of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022-31.

[117].Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, *et al*. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265-e86.

[118].Tuttle KR, Brosius FC, 3rd, Cavender MA, *et al*. SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes*. 2020.