

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΟΥ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ: ΔΙΑΦΑΙΝΟΜΕΝΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΚΑΛΥΨΗ.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ
Διευθυντής Σύνταξης

Προσφάτως έχουν ανακύψει ενδιαφέροντα δεδομένα που αφορούν την συσχέτιση της αντιδιαβητικής αγωγής με την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας στον πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη των ενηλίκων (T2DM).

Σε μετα-ανάλυση της επίδρασης του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης σε σύγκριση με τον λιγότερο έντονο έλεγχο, με βάση τα δεδομένα των μελετών ADVANCE, UKPDS, ACCORDS και VADT, διαπιστώθηκε μιν μείωση της επιπτώσεως εμφράγματος μυοκαρδίου (κατά 15%) σε ασθενείς με T2DM αλλά το αποτέλεσμα στις νοσηλείες είτε θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ουδέτερο.¹

Παρόλο που ο έλεγχος της γλυκόζης στον διαβήτη μπορεί να βελτιώσει τη μικροαγγειακή και τη μακροαγγειακή νόσο, αυτό δεν φαίνεται να μεταφράζεται απαραίτητως σε προστασία έναντι συμβαμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη RECORD, η ροσιγλιταζόνη (rosiglitazone), σε σύγκριση με τη μετφορμίνη (metformin), έδειξε καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης, αλλά ήταν παρά ταύτα ουδέτερη σε σχέση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε πλήρη αντιδιαστολή, ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε με τη ροσιγλιταζόνη.²

Όταν συγκρίνονται οι νεώτεροι αντιδιαβητικοί παράγοντες αναστολείς (διπεπτιδυλοπεπτιδάσης) DPP-4 (-γλιπίνες), οι αγωνιστές του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1R As) και οι αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου-2 (SGLT-2), παρατηρούνται ετερογενείς επιδράσεις σε συμβάντα καρδιακής ανεπάρκειας.

Στην πρώτη κατηγορία, η σαξαγλιπίνη

(saxagliptine) έδειξε περίσσεια συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη SAVOR-TIMI 53, ενώ αντίθετα στην τελευταία κατηγορία, τόσο η εμπραγλιφοζίνη (empaglifozine) όσο και η καναγλιφοζίνη (canaglifozine) έδειξαν μείωση των συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, οι παράγοντες GLP-1RA φαίνεται να είναι ουδέτεροι όσον αφορά συμβάντα καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα παραπάνω πιστοποιούν την αδυναμία συσχέτισεως του αποτελεσματικού ελέγχου του γλυκαιμικού φορτίου με την εκδήλωση είτε έκβαση καρδιακής ανεπάρκειας στον πληθυσμό T2DM.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η κατηγορία των αναστολέων DPP-4 αναδεικνύει ιδιαίτερη ετερογένεια στην ανάδειξη και έκβαση καρδιακής ανεπάρκειας.

Ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης SAVOR-TIMI 53 απέβησαν αρνητικά με αύξηση της νοσηλείας για απορρύθμιση είτε εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπίνη (ποσοστό κινδύνου-HR: 1,80 στις 180 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση και HR: 1,27 στις 720 ημέρες),³ η αλογλιπίνη (alogliptine) αντιθέτως έδειξε συνολική ουδετερότητα τόσο ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου όσο και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (HR: 0,997, 30 μήνες), κατά αναλογία προς την σιταγλιπίνη (sitagliptine), όπως απεδείχθη στην μελέτη TECOS (HR: 1,00).

Συνεπακολούθως, υποδεικνύεται ότι δεν υπάρχει ενιαία δράση κατηγορίας για τους αναστολείς της DPP-4 σε ότι αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα όσο και την εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια καθεαυτή.

Ιδιαίτερως θετική έκβαση όσον αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και επιπλέον

ανάδειξη καρδιακής ανεπάρκειας, προήλθε από τη δοκιμασία EMPA-REG OUTCOME, στην οποία ο αναστολέας συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2) εμπαγλιφλοζίνη βελτίωσε τη συνολική θνησιμότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα όσο και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.⁴

Στη συγκεκριμένη μελέτη τα συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας είχαν προσδιορισθεί ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Εμφανής βελτίωση στο σύνολο των πρωτεύοντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων παρατηρήθηκε σύντομα μετά την αρχική έκθεση στο φάρμακο.

Κατά συνέπεια πρόέκυψε ότι η εμπαγλιφλοζίνη πέραν της συνεισφοράς στην ασφαλή μείωση της γλυκόζης, επιπροσθέτως βελτιώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της αναδείξεως είτε απορρυθμίσεως καρδιακής ανεπάρκειας καθεαυτής.

Ανεξάρτητα από τον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας που εφαρμόσθηκε, η θεραπεία με την εμπαγλιφλοζίνη ήταν ομοιογενώς θετική για την έκβαση. Είναι ενδιαφέρον ότι η προστατευτική δράση αφορούσε τόσο τις υποτροπές σε γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια όσο και την πρωτογενή ανάδειξη αυτής σε ασθενείς χωρίς καταγραφείσα τυπική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την έναρξη της μελέτης,

Πρέπει να επισημανθεί ότι δεν υφίστανται σχετικά δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Στην πλειονότητα των σχετικών μελετών με διαβητικούς ασθενείς περιλαμβάνονται μικρά ποσοστά (5 έως 30%) ασθενών με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR <60 ml /min /1,73 m²).

Συνεπακολούθως, τα τρέχοντα ευρήματα δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δύο ειδικές μελέτες (CREDENCE με καναγλιφλοζίνη και CARMELINA με λιναγλιπτίνη-linagliptine) μελετούν αυτούς ακριβώς τους υποπληθυσμούς, προκειμένου να αξιολογήσουν εάν η προστασία έναντι συμβαμάτων καρδιακής ανεπάρκειας επεκτείνεται και σε ασθενείς με την ιδιαίτερως συχνή αυτή συνδυαστική συννοσηρότητα, ήτοι δια-

βήτη, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά τη σύγκριση της εμπαγλιφλοζίνης και της καναγλιφλοζίνης, τα σχετικά αποτελέσματα στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS είναι ικανοποιητικώς συνεπή.

Κατά συνέπεια, η ευεργετική δράση των αναστολέων SGLT2 στην ανάδειξη και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, διαφαίνεται ως δράση συνολική της συγκεκριμένης φαρμακευτικής ομάδος (class effect).

Όσον αφορά τον πιθανό μηχανισμό της ευεργετικής δράσεως στην καρδιακή ανεπάρκεια, υποδηλώνεται εμμέσως πλην σαφώς, μέσω της καταγραφής αυξήσεως του αιματοκρίτου (έως και 45% χωρίς ωστόσο μεταβολή του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων), μείωση του προφορτίου εκ της επαγομένης διουρητικής δράσεως, λόγω της αυξημένης αποβολής νατρίου και ύδατος που προκαλείται από την αναστολή των υποδοχέων SGLT2.⁵

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στον αιματοκρίτη διερμήνευσε το μεγαλύτερο μέρος της ποσοστιαίας βελτιώσεως συμβαμάτων καρδιακής ανεπάρκειας που παρατηρήθηκε στην μελέτη EMPA-REG OUTCOME.⁵

Οι παράγοντες GLP-1RA έδειξαν μείωση μεν της καρδιαγγειακής θνητότητας και των εμφραγμάτων στις μελέτες LEADER και SUSTAIN-6, αλλά είχαν ουδέτερη παρέμβαση στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά συνέπεια, είναι σαφής η αποσύνδεση του ελέγχου της γλυκόζης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα που φαίνεται να καθορίζονται από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της χορηγούμενης αγωγής μη συσχετιζόμενα με το γλυκαιμικό φορτίο.⁶

Οι παράγοντες GLP-1RA πιστεύεται ότι είναι πλέον αποτελεσματικοί στην πρόληψη της αρτηριοσκλήρυνσεως.

Προκύπτουν βάσει των ανωτέρω διαφοροποιήσεις στην προτεινόμενη αγωγή διαβητικών ασθενών ανάλογα με τον υποκείμενο φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας.

Η εμπαγλιφλοζίνη θεωρείται η προτιμώμενη αντιδιαβητική θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής επιπροσθέτως της μετφορμίνης, ειδικά σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και

καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Με βάση τα δεδομένα της μελέτης LEADER, η λιραγλουτίδη (liraglutide) θεωρείται θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο και σε ασθενείς με αρτηριοσκληρωτική νόσο.⁶

Είναι ενδιαφέρον ότι ευρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες με στοχοποιημένη διαχείριση καρδιακής ανεπάρκειας με βάση την κατηγορία αντιδιαβητικών τύπου SGLT2.

Η μελέτη EMPEROR διερευνά την επίδραση της εμπαγλιφζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF =KE ≤40%) είτε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF =KE ≥40%) σε παράλληλες μελέτες.

Η μελέτη EMPEROR περιλαμβάνει ασθενείς τόσο με όσο και χωρίς T2DM, με άμεση στόχευση το ενδεχόμενο χρήσης της εμπραγλιφλοζίνης ως αυτόνομης θεραπείας καρδιακής ανεπάρκειας.⁷

Παρομοίως, η μελέτη DAPA-HF (νταπαγλιφζίνη-daragliflozin) περιλαμβάνει ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF =KE≤40%), συμπεριλαμβανομένων επίσης ασθενών με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης=eGFR <30 ml/min/1.73m²).⁸

Η στόχευση της μελέτης είναι παρόμοια με την προαναφερθείσα EMPEROR.

Βάσει των ανωτέρω, διαφαίνεται στον σακχαρώδη διαβήτη των ενηλίκων ένα νέο πεδίο τόσο πλέον εξειδικευμένης διαχείρισης του φορτίου γλυκόζης αλλά ταυτόχρονα και επιλεκτικής διαφοροποίησης της αντιδιαβητικής αγωγής με βάση τον καρδιαγγειακό φαινότυπο.

Επιπροσθέτως, καθίσταται ιδιαίτερος ενδιαφέρον το ενδεχόμενο μετεξελιξίας της χρήσεως αντιδιαβητικών παραγόντων της κατηγορίας αναστολέων συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 ως πρωταρχικών θεραπευτικών μέσων στην καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως της συνυπάρξεως διαβητικού υποστρώματος.

Βιβλιογραφία

1. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288-98. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0
2. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al *RECORD Study Team Lancet*. 2009;373(9681):2125-35
3. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, et al *SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1579-88. doi: 10.1161
4. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al *EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526-34.
5. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096.
6. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):391-402. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30033-5.
7. EMPEROR-Reduced: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03057977; EMPEROR-Preserved: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03057951
8. DAPA-HF. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124