

ΠΡΑΚΤΙΚΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:
ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟ»
ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΒΟΡΕΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

16-17 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2021

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ: ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Σπύρος Καρράς

Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής ΙΚΥ,
Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού,
Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Πρόσφατα δεδομένα από την κλινική και βασική έρευνα αναδεικνύουν ότι πέρα απο τη στενή επιδημιολογική συνάφεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος καταγράφουν πολυεπίπεδη, αιτιώδη παθογενετική συσχέτιση, με κοινό μεταβολικό και φλεγμονώδες υπόβαθρο, με συνέπεια τη δυσσομοιοστασία του αγγειακού χιτώνα.

Κύριο εκφραστή αυτής της διαταραχής αποτελεί το αγγειακό ενδοθήλιο, αλλά και ο μέσος και έξω αγγειακός χιτώνας και ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός, που συνολικά αποκλίνουν της φυσιολογικής αγγειορυθμιστικής τους δραστηριότητας (ρύθμιση τόνου αγγείου), της διαχείρισης διακίνησης προφλεγμονωδών μορίων διαμέσου καταστολής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών, και της διατήρησης της ισορροπίας μεταξύ προ-θρομβωτικού και προ-ινωδολυτικού ισοζυγίου.

Από την άλλη μεριά, το κύριο παθογενετικό υπόβαθρο για την εμφάνιση γλυκαιμικής δυσσομοιοστασίας, προέρχεται από τη δυσπραγία ομοιοστατικών μηχανισμών, σε επίπεδο έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία.

Η δυσλειτουργία έκκρισης και περιφερικής δράσης της ινσουλίνης ποικίλλει αναφορικά με το γενετικό υπόβαθρο και την παρουσία εξωγενών παραγόντων που πυροδοτούν την εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονώδους ανοσο-απόκρισης, όπως η παχυσαρκία, ευνοώντας τη μακροχρόνια διατήρηση ινσουλινοαντίστασης. Επιπρόσθετα, η απρόσφορα υψηλή παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) αλλά και η υπεργλυκαιμία οδηγούν σε συνθήκες λιπο- και γλυκοτοξικότητας, μέσω διαταραχής της ομοιοστασίας της ενδοκυττάριας διαχείρισης έκκρισης της ινσουλίνης [καταστολή της ενδοπλασματικής αντλίας μεταφοράς ιόντων ασβεστίου – sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA)], της ενεργοποίησης των IP3 υποδοχέων ή της άμεσης επιβαρυντικής επίδρασης στην ομοιοστασία του ενδοπλασματικού δικτύου, διαμέσου της ενεργοποίησης οδού αποπτωτικής πρωτεϊνικής απόκρισης (UPR). Η διατήρηση υπεργλυκαιμίας οδηγεί σε αυξημένη βιοσύνθεση προϊνσουλίνης και νησιδιακών προ-πεπτιδίων αμυλοειδούς (IAAP), αυξάνοντας τη συσσώρευση ινσουλίνης μη φυσιολογικής αναδίπλωσης και την παραγωγή ελεύθερων οξειδωτικών ριζών (ROS), κινητοποιώντας προ-αποπτωτικές σηματοδοτικές οδούς, την αποδόμηση του mRNA της προϊνσουλίνης και επάγουν την έκκριση ιντερλευκίνης-1, που οδηγεί σε στρατολόγηση μακροφάγων και νησιδιακής φλεγμονής.

Κομβικό ρόλο στην παθογένεση των ανωτέρω διαδικασιών διαδραματίζει η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ειδικότερα οι διαδοχικές βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA (mt DNA), που οδηγεί στην περαιτέρω αύξηση σύνθεσης ROS και αδυναμία αδρανοποίησής τους από τους μιτοχονδριακούς αντι-οξειδωτικούς μηχανισμούς. Επιπρόσθετα, οι μακροπρόθεσμες βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA (mt DNA) επηρεάζουν τον ουδό αναγεννητικής ικανότητας του μιτοχονδρίου, με περαιτέρω αύξηση φορτίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την αύξηση σύνθεσης ιόντων υπεροξειδίου (O_2). Η διαταραχή σε επίπεδο αναπνευστικής αλύσου εγκαθιστά έναν φαύλο κύκλο οξείδωσης που διαμέσου των NF- κ B, IRAK-2, IL-8, TNF- α και αυξημένης έκφρασης TLR-2/TLR4, ενεργοποιεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, διαμέσου του φλεγμονοσώματος, με ενεργοποίηση των μακροφάγων, μειώνοντας per se την έκφραση

σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και τη δυνατότητα αγγειοδιαστολής και αντιφλεγμονώδους δράσης του ενδοθηλίου.

Σε επίπεδο λιπώδους και μυϊκού ιστού, η εγκατάσταση ινσουλινοαντίστασης –αναστέλλει τις φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό και–, ειδικότερα, τη σύνθεση γλυκογόνου των μυών, την πρόσληψη γλυκόζης, τη σύνθεση τριγλυκεριδίων (TG), την καταστολή υδρόλυσης ΕΛΟ και γλυκερόλης από την κυκλοφορία και την άμεση αναστολή της λιπόλυσης μέσω αναστολής της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL). Οι διαδικασίες αυτές έχουν ως συνέπεια τη δυσπραγία ηπατικής κάθαρσης χυλομικρών και VLDL1, αύξηση TG και μικρών και πυκνών LDL (sdLDL) και μείωση της HDL. Οι sdLDL υφίστανται διαδοχική γλυκοζυλίωση και οξειδωση, σε περιβάλλον υπεργλυκαιμίας εμφανίζουν χαμηλή συγγένεια με τους υποδοχείς τους, καθίστανται επιρρεπείς στην πρόσληψη από μακροφάγα, παρατεταμένη παραμονή υπενδοθηλιακά, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων, που αποτελούν το πρωταρχικό παθογενετικό σημείο της αθηρωματικής πλάκας.

Σημαντικό ρόλο στη δημιουργία αγγειακών συμβάντων παίζει η μετανάστευση και δραστηριοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα, που αυξάνουν το μέγεθος της πλάκας, λόγω μειωμένης σύνθεσης NO. Ως συνέπεια των ανωτέρω και ενδεχόμενης διαφοροποίησης συγκέντρωσης των μεταλλοπρωτεΐναισών, εντός της πλάκας, επέρχεται η ρήξη αυτής και η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, που οδηγεί στη δημιουργία θρόμβου και απόφραξης του αυλού του αγγείου.

Συμπερασματικά, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος καταγράφουν αμφίδρομη και πολυεπίπεδη, παθογενετική συσχέτιση και απαιτείται επίσης πολυεπίπεδη προσέγγιση από άποψη πρόληψης και αντιμετώπισης στο πλαίσιο καρδιομεταβολικής ιατρικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 6275.
- Pham DV, Park PH.* Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism associated diseases. *Arch Pharm Res* 2020; 43: 997-1016.
- Shah MS, Brownlee M.* Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res* 2016; 118: 1808-29.
- Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L; Early Career Committee.* Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: e90-e95.
- Wautier JL, Wautier MP.* Cellular and Molecular Aspects of Blood Cell-Endothelium Interactions in Vascular Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5315.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μαγδαληνή Χ. Μπρισιτιάνου

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Υπεύθυνη Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού, Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής, ΓΝ Λαμίας

Η στεφανιαία νόσος είναι το κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών ασθενών. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηλείας των ατόμων με διαβήτη και είναι υπεύθυνη για το 60%-70% των θανάτων αυτών. Οι διαβητικοί ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη νοσηλεία τους, αλλά και μετά από αυτήν.

Στη μεγάλη μελέτη MRFIT φάνηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς με οποιονδήποτε από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και σε οποιονδήποτε συνδυασμό αυτών, παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Στη μελέτη "Framingham Study", όπως και σε άλλες πληθυσμιακές μελέτες, φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι διπλάσιος για τους διαβητικούς άνδρες και 5πλάσιος για τις διαβητικές γυναίκες.

Σε άλλη επιδημιολογική μελέτη, φάνηκε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, με αυτόν των μη διαβητικών που είναι ηλικιακά μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια.

Η μελέτη "Framingham Heart Study" κατέδειξε ότι η παρουσία ΣΔ2 στην ηλικία των 50 ετών, συνοδεύεται με έναν κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου της τάξεως του 57% έως 67% σε γυναίκες και άνδρες, με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 8 έως 10 έτη.

Επίσης στους διαβητικούς ασθενείς, είναι συχνή η παρουσία της σιωπηλής ισχαιμίας. Μέχρι και 25% των διαβητικών ασθενών μπορεί να εμφανίσει στεφανιαία νόσο χωρίς συμπτωματολογία. Περίπου το 20%-30% των ασθενών με στεφανιαία νόσο πάσχει από ΣΔ και από τους υπόλοιπους ένα ποσοστό της τάξεως του 70% εμφανίζει πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔ ή διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Άλλωστε στη φάση του προδιαβήτη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ακόμα και 10 χρόνια πριν την εμφάνιση του ΣΔ2.

Από επιδημιολογικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας καθώς και της μεταγευματικής, με καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Στη μελέτη DECODE, όπου συμμετείχαν 25.000 άτομα με δέκα (10) έτη παρακολούθησης, τεκμηριώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνει με την τιμή της δώρης μεταγευματικής γλυκόζης, ανεξάρτητα από την τιμή της γλυκόζης νηστείας. Όταν έγινε προσαρμογή με τις τιμές της γλυκόζης νηστείας η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης εξακολουθούσε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου. Επίσης και η γλυκαιμική μεταβλητότητα φαίνεται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου σε ΣΔ2.

Αν και οι εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου καθώς και οι νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές έχουν μειώσει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σημαντικά, εντούτοις η καρδιαγγειακή θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς παραμένει αυξημένη.

Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών εταιρειών επισημαίνουν τη στενή σχέση μεταξύ διαβήτη και στεφανιαίας νόσου και προτρέπουν στην πρόληψη και την έγκαιρη παρέμβαση για την αποτροπή της εξέλιξης των αγγειακών επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al.* Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients. *Circulation* 2005; 112: 179-84.
- Boudi FB, Ahsan CH, Ali YS.* How does diabetes mellitus affect the risk for coronary artery disease (CAD)? *Medscape* 25.3.2021 <https://www.medscape.com/answers/164163-195524/how-does-diabetes-mellitus-affect-the-risk-for-coronary-artery-disease-cad>
- Kerkmeijer LS, Farhan S, Mehran R, Dangas GD.* Diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: an ongoing battle for an ideal treatment strategy. *Ann Transl Med* 2017; 5: 261.
- Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K.* Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 1): M17-21.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al.* Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2090-5.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Κωνσταντίνος Ζ. Κίτσιος

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ,

Β΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό άνδρες με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ1) διατρέχουν 3-3,6 φορές αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιο θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, ανάγκη επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ο αντίστοιχος κίνδυνος σε γυναίκες με ΣΔ1 αυξάνει κατά 5,9-7,6 φορές. Η συνύπαρξη του ΣΔ1 με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, μικρολευκωματινουρία και πηλημελή γλυκαιμικό έλεγχο συσχετίζεται το ίδιο ισχυρά με καρδιαγγειακά συμβάματα όπως και σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔ2). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας οι ασθενείς με ΣΔ1 ηλικίας <35 ετών με διάρκεια διαβήτη <10 ετών και χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου θεωρούνται ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου. Διάρκεια διαβήτη >10 έτη με συνύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου κατατάσσει τους ασθενείς με ΣΔ1 στην κατηγορία του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, ασθενείς με ΣΔ1 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή βλάβη οργάνου-στόχου ή με συνύπαρξη τριών τουλάχιστον παραγόντων κινδύνου ή διάρκεια διαβήτη > 20έτη θεωρούνται πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Δεδομένα από τη μελέτη DCCT και την επιδημιολογική παρακολούθηση των συμμετεχόντων σε αυτήν για 30 έτη καταδεικνύουν ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία μειώνει κατά 30% τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, στηθάγχης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και ανάγκης επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Ακόμη και σε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο η HbA1c εξακολουθεί να αποτελεί τον σημαντικότερο τροποποιησίμο παράγοντα για την πρόληψη ενός νέου καρδιαγγειακού συμβάματος.

Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με ΣΔ2 έχουν αναδείξει τον ρόλο νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων στη δευτερογενή πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι SGLT-2 αναστολείς εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη και οι GLP-1R αγωνιστές σεμαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη φαίνεται να προσφέρουν επιπλέον του αντιδιαβητικού τους αποτελέσματος όφελος στην πρόληψη μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Λίγες ώς τώρα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μικρής διάρκειας έχουν μελετήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των παραγόντων αυτών ως θεραπεία προσθήκης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔ1. Το επιπλέον γλυκαιμικό όφελος από τη χρήση των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με ΣΔ1 φαίνεται να είναι μικρό (μείωση της HbA1c από -0,23 έως -0,46 ποσοστιαίες μονάδες), συνοδεύεται ωστόσο από μείωση του σωματικού βάρους (-2,86 έως -4,35 Kg) και των αναγκών σε ινσουλίνη (-4,61 έως -10,23 U). Είναι αξιοσημείωτο ότι η προσθήκη SGLT-2 σε ασθενείς με ΣΔ1 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης (2,19 έως 13,2 φορές). Η νταπαγλιφλοζίνη έχει λάβει ένδειξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση της στην ημερήσια δόση των 5 mg ως προσθήκη στην ινσουλινοθεραπεία σε υπέρβαρους (BMI> 27 Kg/m²) ασθενείς με ΣΔ1 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΣΔ1 παρουσιάζουν, ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου και τη συννοσηρότητά τους, ενδιάμεσο έως πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία μειώνει σημαντικά την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΔ1. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για ενδεχόμενα επιπλέον καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ1 από την προσθήκη στην ινσουλινοθεραπεία αντιδιαβητικών παραγόντων με αποδεδειγμένο σε ασθενείς με ΣΔ2 καρδιαγγειακό όφελος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al.* Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014; 130: 1110-30.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group.* Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-years follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-93.
- Bebu I, Schade D, Braffett B, et al.* Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 867-74.
- Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, et al.* Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 822-31.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ

Κύρος Σιώμος

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη, Διδάκτωρ Ιατρικής ΑΠΘ,
Διευθυντής ΤΥΠΕΤ, Θεσσαλονίκη

Η ασπιρίνη αποτελεί ένα από τα παλιότερα φάρμακα με τόσο ευρεία χρήση. Από το 1950 είναι γνωστή η δράση της ως αντιαιμοπεταλιακού ενώ τη δεκαετία του 1980 δόθηκε από τον FDA έγκριση χορήγησης για δευτερογενή πρόληψη και από τότε ως σήμερα η σύσταση του ίδιου οργανισμού είναι η χρήση για πρωτογενή πρόληψη. Ο ρόλος της στη δευτερογενή πρόληψη φαίνεται να είναι τεκμηριωμένος αλλά στην πρωτογενή πρόληψη συνεχίζουμε να έχουμε σοβαρές επιφυλάξεις και ερωτήματα. Στην καθιέρωση των σύγχρονων οδηγιών για διαβητικούς ασθενείς έχουν συμβάλει τρεις μελέτες, οι ASCENT, ASPREE και JPAD.

Η μελέτη ASCENT αφορούσε πληθυσμό διαβητικών όπου χορηγούνταν ασπιρίνη και placebo με τελικό συμπέρασμα την υπεροχή της ασπιρίνης στην πρόληψη αλλά τη σημαντική αύξηση των αιμορραγικών συμβαμάτων με τελικό συμπέρασμα την πρόταση μη χορήγησης για πρωτογενή πρόληψη.

Η μελέτη ASPREE αφορούσε ηλικιωμένους στους οποίους χορηγήθηκε ασπιρίνη για πρωτογενή πρόληψη με τελικό συμπέρασμα τη μη υπεροχή της ασπιρίνης για πρόληψη αλλά από την άλλη σημαντική αύξηση του κινδύνου σημαντικού αιμορραγικού επεισοδίου.

Και οι δυο παραπάνω μελέτες έρχονται σε αντίθεση με τα συμπεράσματα της μελέτης JPAD που αφορούσε Ιάπωνες διαβητικούς ασθενείς με τελικό συμπέρασμα ότι στους ηλικιωμένους προσφέρει πρόληψη με ασφάλεια ενώ στο σύνολο δεν προσφέρει ασφάλεια με εξαίρεση τα θανατηφόρα συμβάματα.

Σημαντικό ρόλο στις σύγχρονες οδηγίες έχει παίξει και η μεταανάλυση της ομάδας ATT που επιβεβαιώνει την υπεροχή στην πρόληψη με αύξηση των αιμορραγιών. Ενώ παλιότερη μεταανάλυση επιβεβαίωσε τη δευτερογενή πρόληψη και το ότι η δοσολογία μπορεί να είναι η ελάχιστη δυνατή αλλά όχι κατώτερη από τα 75 mg.

Ως αποτέλεσμα όλων των παραπάνω η ADA και το 2021 συστήνει για πρωτογενή πρόληψη τη χρήση της ασπιρίνης σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο μετά από ενημέρωση για τους κινδύνους και με πλήρη ενημέρωση του διαβητικού. Δεν συστήνεται για άτομα άνω των 70 ετών ενώ και σε νεότερα άτομα κάτω από 50 και πολύ περισσότερο κάτω από 40 συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση. Για άτομα κάτω των 21 ετών υφίσταται υψηλός κίνδυνος του συνδρόμου Reye και αντενδείκνυται η χρήση του φαρμάκου. Στη δευτερογενή πρόληψη ισχύουν όλες οι οδηγίες συχορήγησης και γενικά χορήγησης όπως και στον γενικό πληθυσμό.

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία κινείται στο ίδιο πλαίσιο συστήνοντας σε διαβητικούς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου τη χορήγηση για πρωτογενή πρόληψη ενώ και στις ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες ισχύουν οι γενικοί κανόνες χρήσης.

Είναι σαφές ότι η ασπιρίνη έχει θέση στη δευτερογενή πρόληψη ενώ στην πρωτογενή είναι καλό και άλλες μελέτες να βοηθήσουν στην επίλυση της αβεβαιότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019; 393: 2155-67.

Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, Buck G, Collins R, Armitage J. ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J* 2018; 198: 135-44.

- McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al., ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1519-28.
- Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2017; 135: 659-70.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl.1).
- Κατευθυντήριες Οδηγίες της ΕΔΕ για τη διαχείριση των ατόμων με ΣΔ – 2020 (6η Έκδοση)

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Χαράλαμπος Α. Μαργαριτίδης

Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) είναι από τις συχνότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη με συχνότητα που φτάνει έως και το 50%. Παρ' όλα αυτά, ακόμα και σήμερα η διάγνυσή της διαλανθάνει. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι παραμένει ασυμπτωματική για μεγάλο χρονικό διάστημα, μέχρι και τα τελικά της στάδια. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της εκτός από την κακή ρύθμιση του ΣΔ είναι η υπέρταση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Το καρδιαγγειακό σύστημα δέχεται νεύρωση και από τα δύο σκέλη του ΑΝΣ: το μεν παρασυμπαθητικό προκαλεί βραδυκαρδία, ελάττωση της δύναμης συστολής και της αρρυθμογόνου δραστηριότητας της αριστερής κοιλίας, ενώ το συμπαθητικό προκαλεί ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Η αυτόνομη νευροπάθεια του καρδιαγγειακού (ΚΑΝ) προσβάλλει και τα δύο σκέλη: η προσβολή του παρασυμπαθητικού προκαλεί ταχυκαρδία ηρεμίας και αυτή του συμπαθητικού αδυναμία περαιτέρω αύξησης του καρδιακού ρυθμού και της ΑΠ, με αποτέλεσμα μειωμένη ανοχή στην κόπωση. Σε προχωρημένη νόσο εμφανίζεται το φαινόμενο της καρδιακής απονεύρωσης με έναν ρυθμό που παραμένει καθηλωμένος στις 100 σφύξεις περίπου. Άλλο σημείο προχωρημένης νόσου είναι η εμφάνιση ορδοστατικής υπότασης, που οφείλεται στη λήμναση αίματος κυρίως στο σπλαγχνικό δίκτυο. Η ΚΑΝ χαρακτηρίζεται από αυξημένη αστάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, αυξημένη συχνότητα μυοκαρδιακής ισχαιμίας και αυξημένη θνητότητα ακόμη και στα αρχικά ασυμπτωματικά στάδια. Σε ό,τι αφορά τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, στα αρχικά στάδια της ΚΑΝ προσβάλλεται κυρίως το παρασυμπαθητικό με αποτέλεσμα να επικρατεί η δράση του συμπαθητικού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, την υπερτροφία των μυϊκών ινών και την εμφάνιση ίνωσης στο μυοκάρδιο, καθώς επίσης και τη διαταραχή της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Κλινικά αυτά εκδηλώνονται με υπερτροφία και αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας. Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει διαταραχή και της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, κυρίως κατά τη διάρκεια της άσκησης. Για τη διάγνωση της ΚΑΝ χρησιμοποιούνται κυρίως οι κλινικές δοκιμασίες του Ewing (δοκιμασία εισπνοής-εκπνοής, Valsalva, handgrip, μεταβολή του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση) και πιο σπάνια απεικονιστικές δοκιμασίες, όπως το σπινθηρογράφημα με I^{123} -MIBG. Όσο πιο πολλά test είναι παθολογικά, τόσο πιο προχωρημένη θεωρείται η νόσος, ενώ η παρουσία ορδοστατικής υπότασης υποδηλώνει σοβαρή ΚΑΝ. Οι πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι αυτές που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου: στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 η μελέτη DCCT/EDIC έδειξε ότι εντατική θεραπεία του ΣΔ μείωσε την εμφάνιση ΚΑΝ και τα οφέλη αυτά διατηρήθηκαν έως και 14 χρόνια από την έναρξη της μελέτης. Παρόμοια στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, η μελέτη STENO 2 έδειξε ότι η εντατική πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των ατόμων αυτών με αυστηρούς στόχους για τη γλυκόζη, την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια μείωσε επίσης την εμφάνιση ΚΑΝ. Από τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων, τα περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για τα φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, όσο και οι αποκλειστές των

υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να βελτιώνουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και ταυτόχρονα έχουν ευεργετική επίδραση και στην ΚΑΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Vinik AI, Erbas T.* Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 279-94.
- Didangelos TP, Veves A.* Treatment of Diabetic Cardiovascular Autonomic, Peripheral and Painful Neuropathy. Focus on the treatment of Cardiovascular Autonomic Neuropathy with ACE Inhibitors. *Current Vascular Pharmacology* 2019; 17: 1-14.
- Dimitropoulos G, Tahranni AA, Stevens MJ.* Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5: 17-39.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-23.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ιωάννης Φ. Στεργίου

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Διαβητολογίας ΑΠΘ, Επιμελητής Α' ΕΣΥ,
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου, ΓΝ «Γ. Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου των διαβητικών ασθενών, με το 80% από αυτά να οφείλονται σε αθηροσκληρωτική νόσο. Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) συνυπάρχουν ενώ το κάθε κλινικό σύνδρομο επιβαρύνει το άλλο.

Η αλληλένδετη σχέση των δύο συνδρόμων επιβεβαιώνεται από την κοινή επιδημιολογική τους συνύπαρξη. Αν συμπεριλάβει κανείς και τους τρεις φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας (με μειωμένο, ενδιάμεσο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) οι ασθενείς με διαβήτη έχουν διπλάσιο ως τετραπλάσιο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίστροφα η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αρκετά υψηλή με ποσοστά που κυμαίνονται από 10%-22%, ενώ σε αυτούς που νοσηλεύονται, το ποσοστό μπορεί να ξεπεράσει και το 40%.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας είναι αυξημένος ακόμη και σε καταστάσεις διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης. Επί εγκατεστημένου ΣΔ ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Για κάθε 1% αύξηση της HbA1c, ο κίνδυνος εμφάνισης υποκλινικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει κατά 16%. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης υποκλινικής καρδιακής ανεπάρκειας μεγαλώνει στους διαβητικούς ασθενείς όσο αυξάνει η ηλικία, η διάρκεια του διαβήτη, οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς και με τη συνύπαρξη συνοδών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, η νεφρική ανεπάρκεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η περιφερική αρτηριακή νόσος.

Οι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας (αγγίζει το 50%), επανεισαγωγών, καθώς και μειωμένη λειτουργικότητα και κακή ποιότητα ζωής σε σχέση με τον μη διαβητικό πληθυσμό. Αντίστοιχα αυξημένα είναι και τα ποσοστά θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ (ενδεικτικά αναφέρονται μελέτες όπως η CHARM και η I-PRESERVE).

Με βάση παλαιότερες μελέτες ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν βελτίωσε την πρόγνωση της ΚΑ (αντίθετα επιβάρυνε την πρόγνωση), με αποτέλεσμα να προτείνεται στόχος HbA1c μεταξύ 7%-7,8%. Τα τελευταία χρόνια οι νεότερες κλινικές μελέτες εστιάζουν κυρίως στη βελτίωση της καρδιαγγειακής ασφάλειας των αντιδιαβητικών θεραπειών και δευτερευόντως στα οφέλη επίτευξης αυστηρών γλυκαιμικών στόχων από επιθετική εντατικοποιημένη θεραπεία.

Η ανάγκη ύπαρξης μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας προ της κυκλοφορίας των νεότερων αντιδιαβητικών θεραπειών από τους εγκριτικούς φορείς τα τελευταία χρόνια έχει αναδείξει την ευνοϊκή επίδραση των νεότερων κατηγοριών φαρμάκων στην καρδιαγγειακή έκβαση. Αυτό οδήγησε και στην αναθεώρηση των κλινικών οδηγιών από τις ιατρικές εταιρείες, δίνοντας προβάδισμα στους SGLT2 αναστολείς και στα GLP1 ανάλογα σε ασθενείς με καρδιοπάθεια.

Η βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς και μακροπρόθεσμα η πρόγνωση της ΚΑ εξαρτάται από την ορθή χρήση της φαρμακευτικής αγωγής.

Σε ό,τι αφορά την αντιδιαβητική αγωγή οι θειαζολιδινεδιόνες θα πρέπει να αποφεύγονται γιατί συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ. Η μεταφορμίνη φαίνεται ότι βελ-

τιώνει την πρόγνωση της ΚΑ εφόσον η νεφρική λειτουργία επιτρέπει τη χρήση της και χορηγηθεί σε ασθενείς με «σταθερή ΚΑ». Από τους DPP-4 αναστολείς οι περισσότεροι έχουν ουδέτερη επίδραση στην ΚΑ, με εξαίρεση τη σαξαγλιπτίνη που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ. Ουδέτερη επίδραση στην ΚΑ έχουν και τα GLP-1 ανάλογα που θεωρούνται ασφαλή στη χρήση στη συγκεκριμένη κατηγορία διαβητικών ασθενών, ενώ νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν πιθανή μακροπρόθεσμη ευνοϊκή επίδρασή τους στην ΚΑ μέσω καθυστέρησης στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου.

Η χρήση των SGLT2 αναστολέων συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών και δεδομένων υποστηρίζει τη χρήση τους ως αγωγή 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διαβητικούς ή μη (EMPAREG-OUTCOME, CANVAS, DECLARE – TIMI 58, CREDENCE, CVD REAL-2, EMPEROR, DAPA-HF). Τα ανωτέρω δεδομένα αντανακλώνται και στις νεότερες οδηγίες των ιατρικών εταιρειών. Η χρήση τους συνδέεται με μείωση των νοσηλείων για ΚΑ κι επιπλέον η χρήση τους φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της ΚΑ καθώς και το σύνολο των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (κυρίως σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης). Μελέτες υπό διενέργεια θα καθορίσουν τον ρόλο της κατηγορίας στο σύνολο των φαινοτύπων της ΚΑ. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν το σύνολο της κατηγορίας των SGLT2 αναστολέων (class effect).

Συμπερασματικά η έγκαιρη διάγνωση και ορθή θεραπεία της ΚΑ στον ΣΔ βελτιώνουν την πρόγνωση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zareini B, Blanche P, D'Souza M, et al. Heart Failure and Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13: e006260.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. *ESC Scientific Document Group*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324.
- ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1)
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al, *CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249-59.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Χριστόδουλος Παπαδόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ,
Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη,
Πρόεδρος Εταιρείας Αθληροσκήρωσης Βορείου Ελλάδος

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει εκθετικά με τον χρόνο και καθώς αυτός σχετίζεται με πολλές και επαναλαμβανόμενες νοσηλίες για οξεία εμφάνιση ή απορύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, ασκεί τρομακτική πίεση στα συστήματα υγείας. Υπολογίζεται ότι 25% των ασθενών που νοσηλεύονται θα επανανοσηλευθεί εντός μηνός και 50% εντός των επόμενων 2 μηνών από την αρχική νοσηλεία.

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία ΚΑ (οξύ πνευμονικό οίδημα) αλλά και ως χρόνια ΚΑ με μια πιο βραδεία εξέλιξη των συμπτωμάτων. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι η εύκολη κόπωση και η δύσπνοια στην κόπωση που επηρεάζει δραματικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Άλλα κοινά συμπτώματα είναι ο παροξυσμικός νυκτερινός βήχας, οι διαταραχές ύπνου, η αυξημένη διούρηση τις νυκτερινές ώρες, ο μετεωρισμός της κοιλιάς, τα οιδήματα στα κάτω άκρα και ο ασκίτης καθώς και διαταραχές των νοητικών και γνωσιακών λειτουργιών. Συνήθως η ΚΑ ταξινομείται σε αριστερή ΚΑ όταν πάσχει η αριστερά κοιλία και σε δεξιά ΚΑ όταν πάσχει κυρίως η δεξιά κοιλία και όπου τα συμπτώματα αφορούν ιδιαίτερα σε εύκολη κόπωση, οιδήματα και ασκίτη και λιγότερο σε δύσπνοια. Στις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας υιοθετήθηκε η ταξινόμηση της ΚΑ σε 3 κατηγορίες με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλιάς: ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF, EF>50%), ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF, EF<40%) και ΚΑ με μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF, EF 40%-49%).

Φαίνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί έναν από τους κυρίαρχους παράγοντες που σχετίζεται με όλες τις μορφές ΚΑ, καθώς μοιράζεται κοινά παθοφυσιολογικά υποστρώματα με αυτήν, όπως είναι η διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή. Ασθενείς με ΣΔ έχουν 2 έως 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα από τον γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν ΚΑ και η ύπαρξη αυτής σχετίζεται στον διαβητικό ασθενή με πολλαπλάσιο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα.

Κριτικής σημασίας για τη διάγνωση της ΚΑ είναι η σωστή λήψη ιστορικού, η λεπτομερής κλινική εξέταση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα νατριουρητικά πεπτιδία (BNP και NT-proBNP), ενώ η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για τη διερεύνηση της υποκείμενης αιτιολογίας. Σημαντική βοήθεια προσφέρουν και άλλες νεότερες και πιο κοστοβόρες απεικονιστικές τεχνικές όπως η κλασική καθώς και η αναίμακτη στεφανιογραφία, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία και σπανιότερα το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου.

Το 2019 δημοσιεύθηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Σακχαρώδη Διαβήτη οι τελευταίες οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με ΣΔ που συμπεριλαμβάνει και αυτούς με ΚΑ. Η μετφορμίνη λοιπόν έχει ένδειξη IIaC για τους ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ, ενώ οι σουλφονυλουρίες και οι γλιταζόνες έχουν ένδειξη III και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε αυτούς τους ασθενείς. Οι DPP4 αναστολείς έχουν ουδέτερη δράση σε αυτούς τους ασθενείς (IIbB) με εξαίρεση τη σαξαλιπίνη που δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται (III). Τέλος, οι GLP1 αγωνιστές έχουν ένδειξη

ΠbA ενώ η κατηγορία των SGLT2 αναστολέων έχει ισχυρή ένδειξη (IA) μετά τα δευτερεύοντα αποτελέσματα των μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών που αφορούσαν σε αυτήν την κατηγορία και έδειξαν σημαντικό και παρόμοιο όφελος στις νοσηλείες για ΚΑ. Οι SGLT2 αναστολείς φαίνεται να διαθέτουν μια πλειοτροπική δράση που αποδίδει όφελος σε διαφορετικά συστήματα. Έτσι η κατηγορία αυτή φαίνεται να συνδέεται με νεφροπροστασία, με ελάττωση του προφορτίου και μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας, με ελάττωση του διάμεσου οιδήματος, βελτίωση του αιματοκρίτη, μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους, εκτροπή του μεταβολισμού του κυττάρου σε πιο αποδοτικά ενεργειακά μονοπάτια, ενώ υπάρχουν δεδομένα κυρίως από *in vitro* μελέτες για αντι-ισχαιμική και αντι-αρρυθμική δράση.

Οι ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ θα πρέπει να πάρουν το όφελος από όλες τις κλασικές θεραπείες (φάρμακα του άξονα) που χρησιμοποιούμε σε ασθενείς με HF_{rEF}. Επομένως θα πρέπει να λάβουν ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, β αποκλειστές και ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Τα τελευταία χρόνια έχουν κερδίσει και όχι άδικα σημαντικό έδαφος τα ARNIs (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη) που πλέον θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ. Δίπλα τους όμως και με την ίδια προτεραιότητα φαίνεται να εγκαθίστανται πλέον και οι SGLT2 αναστολείς που με 2 πρόσφατες μελέτες έδειξαν σημαντικό όφελος σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, επιπλέον της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας και ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ. Οι μελέτες DAPA HF (δαπαγλιφλοζίνη) και EMPEROR Reduced (εμπαγλιφλοζίνη) έδειξαν να προσφέρουν 25% παραπάνω όφελος όσον αφορά στην καρδιαγγειακή θνητότητα και τις νοσηλείες για ΚΑ έναντι του placebo. Κατά συνέπεια στις ερχόμενες οδηγίες εντός του έτους, αναμένεται να πάρουν τη θέση τους ως βασικός πυλώνας στη διαχείριση των ασθενών με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης, δίπλα στα γνωστά φάρμακα του άξονα.

Συμπερασματικά ΣΔ και ΚΑ συχνά συνυπάρχουν και ο συνδυασμός τους χαρακτηρίζεται τοξικός. Έγκαιρη διάγνωση της νόσου και των απορρυθμίσεων που την χαρακτηρίζουν αποτελεί σημαντική δικλείδα ασφαλείας που μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική της ιστορία. Οι νεότερες θεραπείες, ιδιαίτερα οι SGLT2 αναστολείς, θα πρέπει να εντάσσονται έγκαιρα στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Για την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα έως σήμερα και για την ορθότερη διαχείρισή της και θα πρέπει να περιμένουμε νεότερα δεδομένα από τις μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Butler J, Brawnwald E, Gheorghide M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an endpoint in clinical trials. *JAMA* 2014; 312: 789-790.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019; 41: 255-323.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
- McMurray JJV, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Packer M, Anker S, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424.

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ελένη Δ. Μπεκιάρη

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη ΑΠΘ,
Διαβητολογικό Κέντρο – Β΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και παράλληλα ο διαβήτης είναι μια από τις συχνότερες συννοσηρότητες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Στόχος της θεραπείας των ασθενών με ΚΑ είναι εκτός από την ύφεση της συμπτωματολογίας και την παράταση της επιβίωσης, η μείωση του αριθμού των νοσηλείων για ΚΑ. Τα δεδομένα των μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων αντιδιαβητικών φαρμάκων που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνουν ως σκληρό καταληκτικό σημείο τη νοσηλεία για ΚΑ, αλλάζουν το τοπίο στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας των διαβητικών ασθενών με ΚΑ ή υψηλό κίνδυνο για ΚΑ.

Σε ό,τι αφορά την αντιδιαβητική θεραπεία πρώτης γραμμής, σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες η μετφορμίνη παραμένει πρώτη επιλογή, λόγω της μεγάλης εμπειρίας από τη χρήση της, του χαμηλού της κόστους, της καλής αποτελεσματικότητας και των ευνοϊκών επιδράσεων στις καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, όπως τουλάχιστον προέκυψε από τα ευρήματα της UKPDS. Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στα άτομα με ΚΑ, ενώ αντενδείκνυται όταν η νόσος είναι ασταδής, με πολλαπλές νοσηλείες ή όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας ή σε άτομα με eGFR <30 mL/min/1,73m².

Η πογλιταζόνη, ένας PPAR-γ αγωνιστής, αν και αποτελεσματική στην υπεργλυκαιμία με ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ και την υπέρταση, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ, κυρίως λόγω κατακράτησης υγρών και εμφάνισης περιφερικού οιδήματος. Για αυτό τον λόγο δεν συστήνεται σε ασθενείς με διαβήτη και ΚΑ, ενώ ταυτόχρονα απαιτείται ευαισθητοποίηση στην έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων ΚΑ στους ασθενείς που λαμβάνουν πογλιταζόνη.

Οι μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων των DPP4 αναστολέων ανέδειξαν τη συγκεκριμένη αντιδιαβητική κατηγορία ως ασφαλή. Η μελέτη TECOS (σιταγλιπτίνη) έδειξε ουδέτερη επίδραση όσον αφορά τη νοσηλεία για ΚΑ, γεγονός που καθιστά τη σιταγλιπτίνη ασφαλή για χορήγηση σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ. Το ίδιο ισχύει και για τη λιναγλιπτίνη (CARMELINA), ακόμα και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αντιθέτως, τα αποτελέσματα της μελέτης SAVOR-TIMI (σαξαγλιπτίνη) έδειξαν αύξηση του κινδύνου για νοσηλεία από ΚΑ. Επομένως, η σαξαγλιπτίνη πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα υψηλού κινδύνου για ΚΑ. Η αλογλιπτίνη στη μελέτη EXAMINE έδειξε μια τάση αύξησης της συχνότητας νοσηλείας για ΚΑ, ωστόσο αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Συστήνεται προσοχή στη χορήγησή της σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV κατά NYHA, λόγω και της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑ.

Στις μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων των GLP-1 αγωνιστών ELIXA (lixisenatide), LEADER (liraglutide), EXSCEL (exenatide), SUSTAIN-6 (sc semaglutide), PIONEER-6 (po semaglutide), REWIND (dulaglutide) δεν παρατηρήθηκε αυξημένη νοσηλεία για ΚΑ στην ομάδα του φαρμάκου έναντι του placebo. Επομένως, όλοι οι GLP-1 αγωνιστές έδειξαν ουδέτερη επίδραση στον κίνδυνο για νοσηλεία από ΚΑ, γεγονός που τους καθιστά ασφαλή φάρμακα για τους ασθενείς με διαβήτη και ΚΑ.

Οι μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων για την κατηγορία των SGLT2 αναστολέων έδειξαν σημαντική μείωση των νοσηλείων για ΚΑ. Η μελέτη EMPA-REG (εμπαγλιφλοζίνη) έδειξε

ελάττωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ κατά 35% σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Η καναγλιφλοζίνη στη μελέτη CANVAS ελάττωσε επίσης σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 33%, σχετίστηκε όμως με μικρή αύξηση των ακρωτηριασμών σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Η δαπαγλιφλοζίνη στη μελέτη DECLARE-TIMI 58 ελάττωσε σημαντικά ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος και νοσηλεία για ΚΑ) κυρίως λόγω των μειωμένων ποσοστών νοσηλείας για ΚΑ. Στη μελέτη DAPA-HF σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, παρουσία ή απουσία διαβήτη, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ, την ολική θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η χορήγηση καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2 και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σκληρών καρδιαγγειακών εκβάσεων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 20% και τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 39% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (CREDESCENCE). Παρόμοια αποτελέσματα, με σταθερή μείωση της νοσηλείας για ΚΑ, ανέδειξε η μελέτη της χορήγησης και άλλων SGLT2 αναστολέων (σοταγλιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη), τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Λόγω της συνολικά ευνοϊκής επίδρασης στην ΚΑ, η κατηγορία των SGLT2 αναστολέων ουσitίνεται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για ΚΑ ή εγκατεστημένη ΚΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-29.
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes – Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021; 232: 10-22.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-86.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324.
- 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: 487-93.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη, PhD, MSc στη Βιοστατιστική, Επιμελήτρια Α',
Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ», Πειραιάς

Τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών και επιδημιολογικών μελετών έχουν δείξει την παρουσία αμφίδρομης σχέσης μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), με την τελευταία να είναι ιδιαίτερα συχνή στα άτομα με ΣΔ. Μάλιστα, την τελευταία δεκαετία τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών καρδιαγγειακής έκβασης με τη νεότερη κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων, τους αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης, έδειξαν σημαντική μείωση των νοσηλείων για ΚΑ. Πιο πρόσφατα, τα αποτελέσματα μελετών με τη χορήγηση της εμπαγλιφλοζίνης και της δαπαγλοφλοζίνης σε ασθενείς με ΚΑ επιβεβαίωσαν την προστατευτική τους δράση ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ. Ωστόσο, λίγα δεδομένα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση των διαφορετικών φαρμακευτικών κατηγοριών που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των ασθενών με ΚΑ στη γλυκαιμική ρύθμιση και τις διαβητικές επιπλοκές των ατόμων με ΣΔ.

Η δυσμενής επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο των θειαζιδικών διουρητικών καθώς και των β-αποκλειστών είναι γνωστή από καιρό, και μάλιστα οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αποφυγή συγχορήγησής τους σε άτομα με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Όσον αφορά τους αποκλειστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και τους ανταγωνιστές του υποδοχέα II της αγγιοτενσίνης, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν στοιχειοθετούν δυσμενή επίδραση. Αντίθετα, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα II της αγγιοτενσίνης φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι της εμφάνισης αλλά και επιδείνωσης προϋπάρχουσας διαβητικής νεφροπάθειας.

Είναι γνωστό ότι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, σπιρονολακτόνη και επίλερενόνη, προστατεύουν έναντι των βλαβών σε όργανα-στόχους που προκαλούν τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης σε ασθενείς με ΚΑ και διαβητική νεφροπάθεια, αλλά η χρήση τους περιορίζεται λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως της υπερκαλιαιμίας. Αντίθετα, η φινερενόνη, ένας νέος εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της αλδοστερόνης χωρίς να προκαλεί υπερκαλιαιμία ενώ παράλληλα διαθέτει αντιφλεγμονώδεις και αντινωτικές ιδιότητες. Στην πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη FIDELIO-DKD, μια μελέτη φάσης 3, η φινερενόνη μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια ανοίγοντας νέους ορίζοντες στην αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας.

Τελευταία, μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, μίας νεότερης κατηγορίας φαρμάκων για τη διαχείριση ασθενών με ΚΑ, παρουσιάζει επιπρόσθετη ευνοϊκή επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με ΣΔ. Η σακουμπιτρίλη είναι ένας αναστολέας της νεπριλισίνης, η οποία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση του νατριδιουρητικού πεπτιδίου. Είναι γνωστό ότι η διατήρηση των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου φαίνεται ότι λειτουργεί ευνοϊκά στην εξέλιξη της ΚΑ.

Η επίδραση του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε άτομα με ΣΔ και ΚΑ διερευνήθηκε στη μελέτη PARADIGM-HF. Στη μελέτη συμμετείχαν 3.778 άτομα με HbA1c >6,5%, ΚΑ σταδίου II-IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης <40%. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτου κατά 20%. Στα άτομα με ΣΔ η χορήγηση του

συνδυασμού συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c, σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία της ΚΑ με εναλαπρίλη, και μείωσε το ποσοστό των ατόμων που χρειάστηκαν έναρξη ινσουλίνης κατά 29%.

Συμπερασματικά, ο ΣΔ και η ΚΑ μοιράζονται κοινά παθογενετικά μονοπάτια με κυρίαρχο αυτό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν τις πλειοτροπικές δράσεις των νεότερων αγωγών που χρησιμοποιούνται για τον ΣΔ και την ΚΑ ανοίγοντας νέους ορίζοντες στη διαχείριση των ασθενών με ΣΔ και ΚΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Grubić Rotkvić P, Cigrovski Berković M, Bulj N, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors' mechanisms of action in heart failure. *World J Diabetes* 2020; 11: 269-279.

Grimm C, Köberlein J, Wiosna W, et al. New-onset diabetes and antihypertensive treatment. *GMS Health Technol Assess* 2010; 6: Doc03.

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-29.

Esser N, Zraïka S. Neprilysin inhibition: a new therapeutic option for type 2 diabetes? *Diabetologia* 2019; 62: 1113-22.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Ιωάννης Ιωαννίδης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Διευθυντής και Επιστημονικά Υπεύθυνος Α' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου,
ΓΝ Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο Πατησίων», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια σημαντική νοσολογική οντότητα τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Συχνά έχει ως αιτία την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου αλλά και την υπέρταση. Στην εμφάνισή της συμβάλλουν, τέλος, και μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη (υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη / υπερινσουλιναιμία, οξειδωτική καταπόνηση, χρόνια, ήπια φλεγμονώδης κατάσταση).

Η σύγχρονη ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται κυρίως με βάση τη συμπτωματολογία (κλίμακα Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης, NYHA) αλλά ο σημαντικός και για τη θεραπευτική στρατηγική διαχωρισμός βασίζεται στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Έτσι, υπάρχει η καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<40%) και η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (>50%). Για την ενδιάμεση κατηγορία, από άποψη ταξινόμησης, η θεραπεία συνήθως ακολουθεί τη στρατηγική της καρδιακής ανεπάρκειας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Η καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας αλλά και θανάτου στον γενικό πληθυσμό. Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης βασίζεται σε θεραπείες με αποδεδειγμένη ωφέλεια τόσο στη νοσηρότητα όσο και στη θνητότητα. Αυτές οι θεραπείες είναι οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ή ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης / βαλσαρτάνης) και οι αναστολείς των αλατοκορτικοειδών (αλδοστερόνη). Παράλληλα χρησιμοποιούνται διουρητικά (κυρίως της αγκύλης) για ανακούφιση των συμπτωμάτων και αντιμετώπιση της συμφόρησης. Στα θεραπευτικά αυτά όπλα φαίνεται ότι προστίθενται πλέον οι γλιφλοζίνες τόσο στα άτομα με ΣΔ όσο και σε μη διαβητικά άτομα.

Γλιφλοζίνες – Αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου γλυκόζης τύπου 2

Τα φάρμακα αυτά ανήκουν σε μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που μειώνουν την επαναρρόφηση γλυκόζης από τα νεφρικά σωληνάκια. Παράλληλα μειώνεται η επαναρρόφηση νατρίου. Προκαλείται έτσι σημαντική γλυκοζουρία και νατριουρία. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν σημαντικά το διάμεσο οίδημα που συχνά υπάρχει στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια ενώ προκαλούν και αύξηση του αιματοκρίτη. Η αύξηση αυτή οφείλεται τόσο σε αύξηση της αιμοποίησης (αύξηση της ερυθροποιητίνης που εκκρίνεται στο νεφρό) όσο και σε μείωση του όγκου πλάσματος.

Αποτελέσματα μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων σε άτομα με ΣΔ

Τα φάρμακα αυτά όπως και κάθε νέο αντιδιαβητικό φάρμακο όφειλαν να αποδείξουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια σε πληθυσμούς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, σχεδίασαν και πραγματοποίησαν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων: Η εμπαιγλιφλοζίνη τη μελέτη EMPAREG-OUTCOME σε πληθυσμό με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η καναγλιφλοζίνη το πρόγραμμα CANVAS σε πληθυσμό με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και η δαπαγλιφλοζίνη τη μελέτη DECLARE-TIMI σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε εντυπωσιακή μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και μάλιστα χωρίς στη διάρκεια της μελέτης. Το γεγονός αυτό υποδήλωνε μηχανισμό διαφορετικό και ανεξάρτητο από τις ευνοϊκές μεταβολικές επιδράσεις των φαρμάκων αυτών πιθανώς σχετιζόμενο με αιμοδυναμικές δράσεις (νατριούρηση, ωσμωτική διούρηση, μείωση διάμεσου όγκου και όγκου πλάσματος, αναστολή ενεργοποίησης συμπαθητικού νευρικού συστήματος κ.ά). Επειδή όμως τα άτομα με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ποσοστιαία λίγα στην αρχή της μελέτης και δεν είχαν προκαθοριστεί συγκεκριμένα κριτήρια για την επιβεβαίωση της διάγνωσης σχεδιάστηκαν μελέτες με τα φάρμακα αυτά σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Στις μελέτες αυτές συμμετείχαν και άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Αποτελέσματα στοχευμένων μελετών σε άτομα με ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης

Οι μελέτες αυτές σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είναι: Η μελέτη DAPA-HF με τη δαπαγλιφλοζίνη, η μελέτη EMPEROR reduced με την εμπαγλιφλοζίνη και η μελέτη SOLOIST με την σοταγλιφλοζίνη.

Το πρωτογενές τελικό σημείο των μελετών αυτών ήταν η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (ανάγκη νοσηλείας ή επείγουσας επίσκεψης στον γιατρό) και ο καρδιαγγειακός θάνατος.

Η μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια σε όλες τις μελέτες υπήρξε σημαντική τόσο στατιστικά όσο και κλινικά.

Η δαπαγλιφλοζίνη βασισμένη στα στοιχεία της μελέτης DAPA-HF όπου ανέδειξε και μείωση της θνητότητας έχει ήδη εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές (EMA) ως φάρμακο με ένδειξη την καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Στη μελέτη αυτή τα άτομα που συμμετείχαν είχαν eGFR >30 ml/min/1.73 m² και επομένως όσα άτομα τη λαμβάνουν με αυτή την ένδειξη οφείλουν να έχουν νεφρική λειτουργία παρόμοια με αυτή των ατόμων της μελέτης.

Στις τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2021) πλέον συνιστάται σε άτομα με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<45%) η χορήγηση SGLT2 αναστολέα ανεξαρτήτως των επιπέδων της HbA1c.

Τέλος, και οι καρδιολογικές εταιρείες, η μια μετά την άλλη, προτείνουν τη χορήγηση των SGLT2 σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wilkinson MJ, Zadorian A, Taub PR.* Heart Failure and Diabetes Mellitus: Defining the Problem and Exploring the Interrelationship. *Am J Cardiol* 2019; 124: S3-S11.
- Zelniker TA, Braunwald E.* Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422-34.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-29.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al.* 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 772-810.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ευάγγελος Λυμπερόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Αθροσκοκλήρωσης

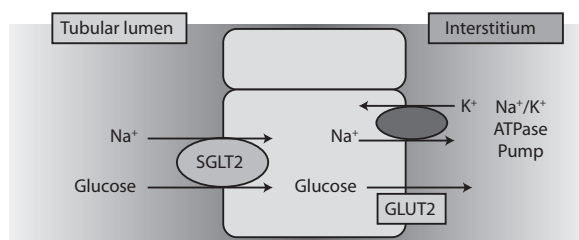
Ανάμεσα στις πολυάριθμες λειτουργίες των νεφρών συμπεριλαμβάνεται ο ρόλος τους στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, οι νεφροί:

1) Παράγουν γλυκόζη. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως νεφρική γλυκονογένεση και αποδίδει καθημερινά περίπου το 20% των συνολικά 70 g γλυκόζης που παράγει ο ανδρώπινος οργανισμός κατά τη νηστεία. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα στον φλοιό των νεφρών.

2) Καταναλώνουν γλυκόζη, περίπου 25 g/ημέρα (10% της ημερήσιας κατανάλωσης). Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα στον μυελό των νεφρών που χαρακτηρίζεται ως υποχρεωτικός γλυκολύτης. Αντίθετα, ο νεφρικός φλοιός καταναλώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα.

3) Επαναρροφούν το σύνολο της γλυκόζης από το νεφρικό σωληναριακό υπερδιήθημα, περίπου 180 g/ημέρα.

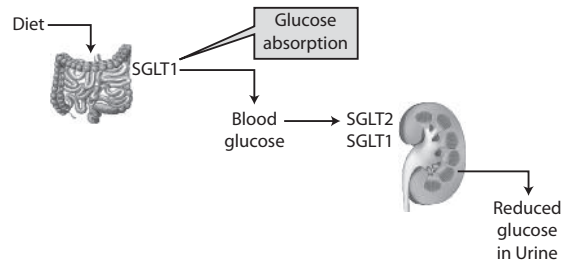
Η σωληναριακή επαναρρόφηση της γλυκόζης γίνεται κατά 90% στο αρχικό τμήμα (S1) του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου διαμέσου των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2). Το υπόλοιπο 10% επαναρροφάται στα απομακρυσμένα τμήματα (S2, S3) του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου διαμέσου των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 1 (SGLT1). Αυτοί οι συμμεταφορείς μεταφέρουν ενεργητικά γλυκόζη και νάτριο από τον αυλό του σωληναρίου προς το εσωτερικό του σωληναριακού κυττάρου. Στη συνέχεια, το νάτριο εξέρχεται ενεργητικά προς τα περισωληναριακά τριχοειδή διαμέσου της αντλίας νατρίου/καλίου, ενώ η γλυκόζη παθητικά διαμέσου των μεταφορέων γλυκόζης GLUT2 στην περίπτωση του SGLT2 και GLUT1 στην περίπτωση του SGLT1 (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Μεταφορά γλυκόζης και νατρίου από τον αυλό του σωληναρίου προς το κύτταρο του σωληναρίου και τον περισωληναριακό χώρο.

Η οικογένεια των SGLT έχει 6 μέλη. Οι SGLT1 βρίσκονται κυρίως στο έντερο και λιγότερο στον νεφρό και είναι υπεύθυνοι κυρίως για τη μεταφορά γλυκόζης και γαλακτόζης από τον αυλό του εντέρου προς το εσωτερικό του εντερικού κυττάρου. Χαρακτηρίζονται ως μεταφορείς με μεγάλη συγγένεια για τη γλυκόζη, αλλά με χαμηλή ικανότητα μεταφοράς. Οι SGLT2 βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στον νεφρό και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση γλυκόζης. Χαρακτηρίζονται ως μεταφορείς με μικρή συγγένεια για τη γλυκόζη, αλλά με μεγάλη ικανότητα μεταφοράς (Εικόνα 2). Η οικογένεια των μεταφορέων γλυκόζης GLUT έχει 12 μέλη.

Η καλοήθης νεφρική γλυκοζουρία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του SGLT2. Παρατηρείται γλυκοζουρία της τάξης του 0,6-200 g/1,73 m²/ημέρα. Όταν η γλυκοζουρία



Εικόνα 2. Ο ρόλος των SGLT2 και SGLT1.

είναι $<100 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{ημέρα}$, η πάθηση είναι γενικά ασυμπτωματική, έχουν ωστόσο αναφερθεί: πολυουρία, ενούρηση, ήπια καθυστέρηση της ανάπτυξης και της ενήβωσης, αυξημένη επίπτωση ουρολοιμώξεων, καθώς και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης λόγω της νατριούρησης. Αντίθετα, όταν η γλυκοζουρία είναι $>100 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{ημέρα}$ μπορεί να συμβούν επεισόδια αφυδάτωσης και κέτωσης στην κύηση ή σε αστία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η γλυκοζουρία από τους αναστολείς του SGLT2 είναι γενικά $<70 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{ημέρα}$.

Μεταλλάξεις του γονιδίου του SGLT1 οδηγούν στο σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης. Αυτή η σπάνια νόσος χαρακτηρίζεται από απειλητικό για τη ζωή διαρροϊκό σύνδρομο που ξεκινά από τη νεογνική ηλικία και υποχωρεί με την αφαίρεση της γλυκόζης και της γαλακτόζης από τη διατροφή.

Το σύστημα νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης είναι αποτελεσματικό για επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα ως περίπου $180 \text{ mg}/\text{dL}$ σε φυσιολογικά άτομα. Όταν η γλυκόζη υπερβεί αυτό το όριο, τότε εμφανίζεται γλυκοζουρία. Ωστόσο, στους ασθενείς με διαβήτη παρατηρείται υπερλειτουργία τόσο των SGLT2, όσο και των GLUT2 μεταφορέων. Το αποτέλεσμα είναι ότι στους ασθενείς με διαβήτη ο ουδός εμφάνισης γλυκοζουρίας είναι μεγαλύτερος, συχνά σε επίπεδα $240 \text{ mg}/\text{dL}$. Έτσι, διατηρείται η υπεργλυκαιμία. Η χορήγηση SGLT2 αναστολέων διορθώνει αυτόν τον παθογενετικό μηχανισμό. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι ο νεφρός συμμετέχει στην υπεργλυκαιμία του διαβήτη διαμέσου αυξημένης νεφρικής νεογλυκογένεσης.

Τέλος, σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας διότι χάνεται η νεφρική νεογλυκογένεση, αλλά και εξαιτίας του γεγονότος ότι τα περισσότερα αντιδιαβητικά φάρμακα αποβάλλονται από τη νεφρική οδό και επομένως αδροίζονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 2018; 61: 2087-97.
- Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(Suppl 1): i3-i12.
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136-42.
- Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F10-8.
- Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 34-42.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Βασίλειος Διακόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Τμήμα,
Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται παγκοσμίως και από 9,3% (463 εκατομμύρια ασθενείς) αναμένεται να φτάσει το 10,9% (700 εκατομμύρια) έως το έτος 2045. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ΧΝΑΤΣ) τόσο στις ΗΠΑ όσο και παγκοσμίως. Ενώ μέχρι προσφάτως η διαβητική νεφρική νόσος θεωρούνταν μια εξελικτική διαδικασία όπου η εμφάνιση της αλβουμινουρίας αποτελούσε το πρώτο και απαραίτητο στάδιο εμφάνισης της νόσου και μετά ακολούθουσε η σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αυτή η άποψη έχει αναθεωρηθεί. Σήμερα γνωρίζουμε πως η διαβητική ΧΝΝ είναι μια ετερογενής νόσος που μπορεί να εκδηλωθεί είτε με τη μορφή της παραδοσιακής πρωτεϊνουρικής διαβητικής ΧΝΝ που χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση της λευκωματουρίας και μεταβολές της σπειραματικής διήθησης ή με τη μορφή της μη πρωτεϊνουρικής που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της σπειραματικής διήθησης χωρίς λευκωματουρία. Ενώ ο επιπολασμός της διαβητικής ΧΝΝ έχει σταθεροποιηθεί στις ΗΠΑ την τελευταία εικοσαετία, κατά την ίδια περίοδο έχει αυξηθεί κατά 5% το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μεμονωμένη μείωση της νεφρικής τους λειτουργίας και μειώθηκε κατά το ίδιο ποσοστό το ποσοστό εκείνων που εμφάνισαν μόνο αλβουμινουρία. Η αναγνώριση του νέου κλινικού φαινοτύπου της διαβητικής ΧΝΝ και η αύξηση του επιπολασμού του, οδήγησαν στην αναγνώριση νέων παθογενετικών μηχανισμών της νόσου.

Ο βασικός μηχανισμός εξέλιξης της ΧΝΝ στη μη πρωτεϊνουρική μορφή φαίνεται πως είναι η μακρο-αγγειοπάθεια, ενώ για την πρωτεϊνουρική ευδύνεται η μικρο-αγγειοπάθεια. Η λευκωματουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ και συνεπώς η πρωτεϊνουρική διαβητική ΧΝΝ εμφανίζει πιο γρήγορη εξέλιξη. Δεδομένα από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες όπως η μελέτη CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) έδειξαν πως η εμφάνιση και εξέλιξη της μη πρωτεϊνουρικής διαβητικής ΧΝΝ δεν οφείλονται στην αυξημένη χρήση ανταγωνιστών του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης αλλά πιθανώς σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης, ενώ το δήλυ φύλο, η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση και η υψηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες επιδείνωσης της νόσου. Εκτός από τους κλασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της διαβητικής ΧΝΝ που περιλαμβάνουν γενετικούς, αιμοδυναμικούς, μεταβολικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, έχουν αναγνωρισθεί και άλλοι νεότεροι που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου. Οι μεταβολικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης, την αύξηση της ενδοκυττάριας παραγωγής αλλά και της έκφρασης των υποδοχέων των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, την ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης και την ενεργοποίηση της παθοφυσιολογικής οδού της εξοσαμίνης, ενώ οι αιμοδυναμικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη συστηματική και ενδοσπειραματική υπέρταση που προκαλείται από τη δράση ουσιών που προκαλούν διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και αγγειοσυσπασση του προσαγωγού.

Οι μεταβολικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, την ανάπτυξη ίνωσης, τη διαταραχή της αυτοφαγίας, τη διαταραχή της λειτουργίας των υποδοχέων των ενεργών συστατικών και ενδοσπειραματική υπέρταση που προκαλείται από τη δράση ουσιών που προκαλούν διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και αγγειοσυσπασση του προσαγωγού.

υποξία προκαλούν δομικές αλλαγές στον νεφρό με αποτέλεσμα την εμφάνιση σπειραματικής υπερτροφίας, τη διεύρυνση του μεσαγγείου, τη σωληναριακή υπερτροφία, τη σπειραματοσκλήρυνση, την ίνωση και τη βλάβη στον διαμεσο-σωληναριακό χώρο. Αποτέλεσμα αυτών των μορφολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων είναι η εμφάνιση αλλά και η εξέλιξη της διαβητικής ΧΝΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al.* US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2020; 75 (Suppl. 1): A6-A7.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al.* Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602-10.
- Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al.* Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 653-61.
- Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al.* Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 1-20.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χριστίνα Μαρία Τρακατέλλη¹, Δέσποινα Τ. Βασιλάκου²

¹ Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας ΑΠΘ, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

² Ειδικός Παθολόγος – Κλινική Διαιτολόγος, Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Συνεργάτης Μονάδας Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας ΑΠΘ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του ΣΔ. Το 2011 αποτελεί τη βασική αιτία νεφρικής δυσλειτουργίας για περίπου 44% του συνόλου των νεφροπαθών. Την ίδια χρονιά 49.677 άτομα όλων των ηλικιών ξεκίνησαν θεραπεία για νεφρική δυσλειτουργία εξαιτίας του ΣΔ.

Οι διατροφικοί στόχοι που τίθενται μετά την ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας είναι πρωτίστως η αποφυγή του πρωτεϊνοδερμιδικού υποσιτισμού, καθώς και η μείωση των μεταβολικών διαταραχών και φυσικά η καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Ο πρωτεϊνοδερμιδικός υποσιτισμός αποτελεί την πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια στο πεδίο της διατροφικής θεραπευτικής. Οι λόγοι ποικίλλουν, αρχικά πιο συχνά οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη λόγω ανορεξίας, ναυτίας αλλά και μεταβολής της γεύσης που επισυμβαίνουν λόγω της νόσου. Η πληθώρα των διατροφικών συστάσεων και οι πολύ αυστηροί περιορισμοί που τίθενται ορισμένες φορές στην υπέρμετρη προσπάθεια προστασίας του ασθενούς, τον οδηγούν στην εξαντλητική μείωση τόσο της ποσότητας, όσο και της ποικιλίας της κατανάλωσης. Στα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρήθηκε αυθόρμητη μείωση πρωτεϊνικής πρόσληψης σε <0,7 g/Kg, ποσότητα χαμηλότερη από τα κατώτερα επιτρεπόμενα όρια. Επίσης, έχουν διαπιστωθεί αλλαγές στον μεταβολισμό λιπών και υδατανδράκων, καθώς και δυσσαπορρόφηση με συνέπεια την απώλεια θρεπτικών συστατικών. Ακόμη, η μεταβολή στην ορμονική απάντηση καθώς και η συχνή μεταβολική οξέωση, αποτελούν αιτίες που οδηγούν στην καχεξία. Τέλος, η χρόνια φλεγμονή δέτει τον ασθενή σε μόνιμο υπερκαταβολισμό.

Οι ανάγκες σε ενέργεια και σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά διαφέρουν μεταξύ των σταδίων της διαβητικής νεφροπάθειας.

Σύμφωνα με μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε από τους Nezu και συνεργάτες, η διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη βελτιώνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης στατιστικώς σημαντικά, σε άτομα με διαβητική νεφροπάθεια. Συγκεκριμένα σε 13 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με 779 άτομα με διαβητική νεφροπάθεια, η ομάδα που ακολούθησε διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη (0,6-0,8 g/Kg σωματικού βάρους) είχε βελτίωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 5,82 ml/min/1,73 m², σε σχέση με την άλλη ομάδα που λάμβανε πρωτεΐνη 1-1,6 g/Kg.

Οι ανάγκες αλλάζουν όταν ο ασθενής ξεκινήσει τη νεφρική υποκατάσταση. Το όριο των 60 ετών χρησιμοποιείται για να διαχωρίσει δύο μεγάλες ομάδες με λίγο διαφορετικές ανάγκες. Συγκεκριμένα οι ενεργειακές ανάγκες έχουν υπολογιστεί στις 35 Kcal/Kg σε όλα τα στάδια της νόσου, για άτομα κάτω των 60 ετών, ενώ για μεγαλύτερους ασθενείς η πρόσληψη 30 Kcal/Kg είναι επαρκής.

Όσον αφορά τις πρωτεϊνικές ανάγκες όσο προχωρούν τα στάδια της νεφρικής νόσου, τόσο μειώνεται η συνιστώμενη ποσότητα πρωτεΐνης που πρέπει να λαμβάνει ο ασθενής, προκειμένου να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου. Στα στάδια 1-2 η κατανάλωση είναι στα επίπεδα περίπου της σύστασης για τον γενικό πληθυσμό, δηλαδή 0,8-1,3 g/Kg, ενώ στα στάδια 3-4 η κατανάλωση περιορίζεται στα 0,6-0,8 g/Kg, πρωτεϊνική σύσταση πολύ χαμηλή, αν αναλογιστεί κανείς ότι ελάχιστα τρόφιμα δεν περιέχουν καθόλου πρωτεΐνη. Όταν ξεκινάει

η υποκατάσταση τα όρια αυξάνονται. Η πρωτεΐνη που λαμβάνεται από όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου, πρέπει κατά 50%-75% να είναι υψηλής βιολογικής αξίας, δηλαδή από ζωικές πηγές, ώστε να λαμβάνονται τα απαραίτητα αμινοξέα. Τέλος, σε υπερήλικα άτομα πρέπει η σύσταση κάθε φορά να αγγίζει το ανώτερο επιτρεπτό όριο, διότι είναι πολύ πιο επικίνδυνο να αναπτύξουν πρωτεϊνοδερμικό υποσιτισμό.

Για τα άλλα δύο μακροθρεπτικά στοιχεία οι συστάσεις είναι κοινές, δηλαδή το 60% των μη πρωτεϊνικών αναγκών πρέπει να λαμβάνεται από υδατανθρακικές πηγές, ενώ το 40% είναι λίπος, με έμφαση στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα πρέπει να περιορίζονται σε ποσοστό μικρότερο του 7% των συνολικών ενεργειακών αναγκών.

Συγκεκριμένες συστάσεις υπάρχουν και για την κατανάλωση καλίου, νατρίου, φωσφόρου και ύδατος. Συχνές είναι οι ανεπάρκειες ασβεστίου, σιδήρου, σεληνίου και ψευδαργύρου.

Εάν αναπτυχθεί πρωτεϊνοδερμικός υποσιτισμός σε οποιοδήποτε στάδιο, ο ασθενής χρίζει εντατικής διατροφικής υποστήριξης. Υπάρχουν διαθέσιμα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνονται τόσο από του στόματος, όσο και με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ή μέσω των φίλτρων του τεχνητού νεφρού.

Τέλος, η διαίτα της διαβητικής νεφροπάθειας οφείλει να είναι πρωτίστως εφικτή και εύληπτη. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι συνήθως οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν μειωμένη όρεξη και βεβαρημένη ψυχολογία. Εκτός από την πρόληψη των επιπλοκών, στόχος είναι και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ο διαιτολόγος αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής ομάδας και οφείλει να προσεγγίζει κάθε ασθενή πλήρως εξατομικευμένα, διότι η σύσταση σε μια τόσο πολυσιχιδή νόσο δεν μπορεί να τυποποιηθεί σε σύνολα κανόνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- American Diabetes Association.* Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14-80.
- Reid J, Noble H, Davenport A, et al.* Defining cachexia in a renal population. *J Ren Care* 2015; 41: 79-80.
- Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, et al.* A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2014; 24: 395-400.
- Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii45-87.
- Leal VO, Moraes C, Stockler-Pinto MB, et al.* Is a body mass index of 23 kg/m² a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Nutrition* 2012; 28: 973-7.
- Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401-14.
- Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al.* Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2013; 3: e002934.
- Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2): S1-140.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al.* Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84: 1096-107.

Η ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΒΑΣΕΙΣ

Ιωάννα Ζωγράφου

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Η Διαβητική Νεφρική Νόσος (ΔΝΝ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Είναι μια μικροαγγειοπαθητική επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αποβολή αλβουμίνης από τα ούρα και προοδευτική ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR: Glomerular Filtration Rate).

Η υπεργλυκαιμία μαζί με τις αιμοδυναμικές διαταραχές, τους γενετικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΔΝΝ. Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που έχει ως συνέπεια το οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή βλάβη. Επιπλέον, ενεργοποιούνται και άλλες ενδοκυττάρια οδοί μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως η οδός των πολυολών, της πρωτεϊνικής κινάσης C και της εξοζαμίνης, ενώ υπάρχει υπερπαραγωγή και αυξημένη συγκέντρωση των τελικών γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGE's). Όλα αυτά οδηγούν σε δομικές μεταβολές των νεφρών και στη διάσπαση της βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος.

Η αλβουμίνη είναι μια υδατοδιαλυτή αρνητικά φορτισμένη πρωτεΐνη και φυσιολογικά λόγω του μεγέθους και του φορτίου της δεν μπορεί να διαπεράσει τη σπειραματική μεμβράνη των νεφρών. Η απέκκρισή της στα ούρα, επομένως, αντικατοπτρίζει την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του νεφρικού σπειράματος. Στη διαβητική νεφροπάθεια λόγω των μεταβολικών και αιμοδυναμικών μεταβολών, τα μόρια της αλβουμίνης διαπερνούν τη βασική μεμβράνη κι έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση της απεκκρινόμενης αλβουμίνης στα ούρα, αρχικά σε μέτρια επίπεδα (30-300 mg/g ή μικροαλβουμινουρία) και στη συνέχεια σε σημαντικά επίπεδα (>300 mg/g ή μακροαλβουμινουρία).

Η παρουσία αλλά και τα επίπεδα της αλβουμινουρίας έχει φανεί ότι αποτελούν προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της ΔΝΝ τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και τύπου 2, ενώ η παρουσία έκδηλης πρωτεϊνουρίας εκτός από ότι υποδεικνύει την παρουσία εγκατεστημένης νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης, αποτελεί και έναν δείκτη γενικότερης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αλβουμινουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στη μελέτη ADVANCE φάνηκε ότι τα επίπεδα της αλβουμινουρίας στην αρχή αλλά και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, ακόμα και χαμηλότερη από τα όρια της μικροαλβουμινουρίας, έχει βρεθεί να προβλέπει τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Φαίνεται να υπάρχει μια συνεχής σχέση μεταξύ της καρδιαγγειακής αλλά και της μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας και του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων η οποία ξεκινάει σε επίπεδα υποκλινικά, ακόμα και από την τιμή 12 mg/g κρεατινίνης.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα από νωρίς τέθηκε το ερώτημα εάν η μείωση της αλβουμινουρίας θα βελτιώνει τις νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις. Όσον αφορά τα νεφρικά συμβάματα φάνηκε πως η μείωση της πρωτεϊνουρίας στο μισό στους 12 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 50% της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουμε με τη μείωση της αλβουμινουρίας και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε post hoc αναλύσεις μελετών με αναστολείς συνμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2i)

φάνηκε πως κάθε μείωση κατά 30% του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης στα ούρα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση τόσο των νεφρικών όσο και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και την ανάγκη για νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Βέβαια οι αναστολείς SGLT-2 δεν είναι τα μοναδικά φάρμακα με ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σημαντική είναι και η επίδραση των αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που έχουν και αυτά τον ρόλο τους στη νεφροπροστασία στα άτομα με ΣΔ (ΑΜΕΑ, ΑRB, ανταγωνιστές αλδοστερόνης).

Φαίνεται επομένως ότι η αλβουμινουρία αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ανεξάρτητο παράγοντα νεφρικού και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο έλεγχος με τυχαίο δείγμα ούρων είναι απαραίτητος σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 από τη στιγμή της διάγνωσης και μετά την πενταετία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B, et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21.
- Afkarian M, Sachs M, Kestenbaum B, et al.* Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *JASN* 2013; 24: 302-8.
- Shuvy M, Zwas D, Lotan C, et al.* Albuminuria: Associated With Heart Failure Severity and Impaired Clinical Outcomes. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36: 527-34.
- Waijjer SW, Xie D, Inzucchi SE, et al.* Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016976.
- Oshima M, Neuen BL, Li J, et al.* Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2925-36.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Βασίλης Τοιμικόδημος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων

Ως χρόνια νεφρική νόσος (XNN) ορίζεται η για πάνω από 3 μήνες μείωση του ρυθμού οπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από 90 ml/λεπτό ή/και η παρουσία δομικής βλάβης του νεφρού. Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Υπολογίζεται πως περίπου 40% των ασθενών με διαβήτη θα εμφανίσει προσβολή του νεφρού κατά τη διάρκεια της ζωής τους, η οποία εκδηλώνεται με μείωση του GFR ή/και λευκωματουρία. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 η παρουσία XNN οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στην παρουσία μιας ιδιαίτερης ιστοπαθολογικής οντότητας που σχετίζεται παθοφυσιολογικά με τον σακχαρώδη διαβήτη και ονομάζεται διαβητική νεφροπάθεια. Αντίθετα, στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η XNN οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια μόνο στο 50% των περιπτώσεων ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς η προσβολή του νεφρού σχετίζεται με την παρουσία συννοσηροτήτων (υπερτασική νεφροσκλήρυνση, νεφροπάθεια της παχυσαρκίας κτλ.) ή οφείλεται σε τελείως άσχετα με τον διαβήτη αίτια (π.χ., IgA νεφροπάθεια).

Η μείωση του GFR σηματοδοτεί μια σειρά από γεγονότα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον σχεδιασμό της αντιδιαβητικής αγωγής: α) η καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής γλυκονογένεσης, γεγονός που καθιστά τους ασθενείς πιο ευάλωτους στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας, β) η τροποποίηση της φαρμακοκινητικής των φαρμάκων που έχουν νεφρικό μεταβολισμό ή απέκκριση οδηγεί στην αναγκαιότητα τροποποίησης της δόσης των χορηγούμενων αντιδιαβητικών φαρμάκων, γ) οι ασθενείς με XNN χαρακτηρίζονται από υψηλό νεφρικό κίνδυνο (κίνδυνο για περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας) αλλά και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, κατά συνέπεια η επιλογή αντιδιαβητικών φαρμάκων που έχουν νεφροπροστατευτικές ή/και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη αυτών των επιπλοκών.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 η μετορμίνη παραμένει η πρώτη γραμμή αντιδιαβητικής θεραπείας σε ασθενείς με διαβήτη και XNN. Ωστόσο, η δόση του φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το GFR (πλήρης δόση αν GFR>45 ml/λεπτό, 1.000 mg/ημέρα σε GFR 30-45 ml/λεπτό, ενώ το φάρμακο πρέπει να διακόπεται αν το GFR μειωθεί κάτω από 30 ml/λεπτό). Οι μελέτες CREDESCENCE και DAPA-CKD περιέλαβαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (στην DAPA-CKD συμπεριελήφθησαν και μη διαβητικοί ασθενείς), ελαττωμένο GFR και αλβουμινουρία που τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν SGLT-2 αναστολείς (καναγλιφλοζίνη και νταπαγλιφλοζίνη, αντίστοιχα) ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα των μελετών ήταν παρόμοια, δείχνοντας πως τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας μειώνουν σημαντικά την εξέλιξη της XNN στους ασθενείς με διαβήτη, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε και σημαντική μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας (με την καναγλιφλοζίνη και την νταπαγλιφλοζίνη, αντίστοιχα). Κατά συνέπεια, οι SGLT-2 αναστολείς αποτελούν την εύλογη επιλογή για τους ασθενείς με διαβήτη και XNN εφόσον το GFR παραμένει πάνω από 30 ml/λεπτό. Αν και τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας χάνουν μέρος της υπογλυκαιμικής τους δράσης όσο μειώνεται το GFR, η νεφροπροστατευτική και καρδιοπροστατευτική τους δράση τα καθιστά φάρμακα επιλογής σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Στην περίπτωση

όπου η προσθήκη του SGLT-2 αναστολέα δεν επαρκεί για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων (που λόγω του κινδύνου της υπογλυκαιμίας δεν θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα επιδεδυτικοί) οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 αποτελούν το επόμενο βήμα. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι ισχυρά αντιδιαβητικά φάρμακα, αλλά μειώνουν και την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με διαβήτη και ΧΝΝ.

Ένα ποσοστό 10%-20% των ασθενών με διαβήτη και μείωση του GFR δεν εμφανίζει αλβουμινουρία. Μέχρι σήμερα ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά δεν έχουν συμπεριληφθεί στις μελέτες που αξιολόγησαν τις νεφρικές επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Αναμένοντας τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-KIDNEY που συμπεριέλαβε τέτοιους ασθενείς τυχαιοποιώντας τους σε εμπανγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ως αντιδιαβητική αγωγή δεύτερης γραμμής σε αυτούς τους ασθενείς την προσθήκη SGLT-2 αναστολέων ή αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 με σκοπό καταρχάς τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Tsimihodimos V, Karanatsis N, Tzavela E, Elisaf M. Antidiabetic Drugs and the Kidney. Curr Pharm Des 2017; 23: 6310-20.*
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-306.*
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436-46.*

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μιχαήλ Δούμας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Η αρτηριακή υπέρταση είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο, καθώς περισσότεροι από 2 στους 3 ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Είναι λοιπόν εμφανές ότι η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών πρέπει να αποσκοπεί στη μέγιστη δυνατή προσφορά νεφροπροστασίας και καρδιοπροστασίας. Στο θέμα αυτό ο ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης είναι κυρίαρχος, καθώς πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από ελάττωση των νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Από κλινικής απόψεως, τα σημαντικά ερωτήματα στην καθημερινή πράξη είναι τρία: α) πότε αρχίζουμε θεραπεία; β) ποια είναι τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης; και γ) ποια είναι η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση;

ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σχεδόν όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όταν η αρτηριακή πίεση είναι >140 mmHg για τη συστολική και/ή >90 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Μόνο η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής όταν η αρτηριακή πίεση είναι >130/80 mmHg στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (όπως είναι οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια), αλλά τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι εξαιρετικά περιορισμένα.

ΕΠΙΠΕΔΑ – ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν διαφορετικά επίπεδα-στόχους για την αρτηριακή πίεση είτε ανάλογα με την ηλικία (Ευρωπαϊκές οδηγίες) είτε ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Αμερικανικές οδηγίες). Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 120 και 130 mmHg στους ασθενείς <65 ετών και μεταξύ 130 και 140 mmHg στους ασθενείς >65 ετών, υιοθετώντας μία πιο επιθετική προσέγγιση στους νεότερους ασθενείς. Οι Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν επίπεδα αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg για τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ για τους ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συνιστούν επίπεδα αρτηριακής πίεσης <140/90 mmHg, υιοθετώντας μια πιο επιθετική στρατηγική για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Ενώ και οι δύο προσεγγίσεις μοιάζουν λογικές, φαίνεται ότι συχνά υπάρχει μία δυσαρμονία μεταξύ τους, καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς που είναι στις περισσότερες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου θα πρέπει να αντιμετωπισθούν επιθετικά σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και συντηρητικά σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης και συμπεριλαμβάνει δίαιτα, απώλεια βάρους, περιορισμό άλατος, άσκηση, διακοπή καπνίσματος και ελάττωση αλκοόλ. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (α-MEA, ARBs) αποτελούν τη θεραπεία πρώτης επιλογής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένη αποβολή λευκώματος στα ούρα, καθώς έχει αποδειχθεί ότι προσφέρουν σημαντική νεφρο-

προστασία, αν και δεν έχει αποδειχθεί η καρδιοπροστατευτική τους δράση στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν υιοθετήσει μία επιθετική στρατηγική και συνιστούν συνδυασμένη θεραπεία από την αρχή, με σταθερό συνδυασμό ενός φαρμάκου του άξονα με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό. Σε περίπτωση μη επίτευξης του στόχου της αρτηριακής πίεσης, συνιστάται σταθερός τριπλός συνδυασμός των προαναφερθέντων φαρμάκων, ενώ ως τέταρτο φάρμακο σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση συνιστάται η σπειρονολακτόνη. Η φινερερόνη, ένας νεότερος αναστολέας των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων φάνηκε ότι εμφανίζει ιδιαίτερα ευνοϊκές επιδράσεις σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και αναμένεται να αντικαταστήσει τη σπειρονολακτόνη στους ασθενείς αυτούς.

Τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα (SGLT-2 αναστολείς και GLP-1 ανάλογα) ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση, έχουν ευνοϊκές δράσεις και σε άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και προσφέρουν σημαντική νεφροπροστασία. Επιπρόσθετα, οι SGLT-2 αναστολείς έχει φανεί ότι εμφανίζουν σημαντική καρδιοπροστατευτική δράση σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- American Diabetes Association.* Standards of medical care 2021. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125-S150.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.* 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al.* 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.
- Whelton P, Carey RM, Aronow WS, et al.* 2017 ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2018; 71: 1269-1324.
- Sarafidis P, Papadopoulos C, Kamperidis V, et al.* Cardiovascular protection with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease: a milestone achieved. *Hypertension* 2021; 77: 1442-55.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Νίκη Κατοίκη

Παθολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Ακαδημαϊκή Υπότροφος,
Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Α΄ Παθολογική Κλινική

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης (HDL) και αυξημένο αριθμό μικρών πυκνών σωματιδίων (small dense particles) χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL) που είναι και ιδιαίτερα αθηρογόνα. Τα επίπεδα LDL χοληστερόλης μπορεί να είναι αυξημένα ή/και φυσιολογικά. Η μικτή αυτή δυσλιπιδαιμία συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με διαβήτη, αναδεικνύοντας τον ρόλο της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας αυτών των ασθενών. Η διαβητική νεφρική νόσος επίσης συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Παθοφυσιολογικά, έχειδει ότι η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει τόσο στην εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε διαταραχές των λιπιδίων, όσο και στην εμφάνιση διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, που μπορεί να προκαλέσει, μέσω οξειδωτικού στρες και φλεγμονής, βλάβες στο νεφρικό σπείραμα, απώλεια ποδοκυττάρων και σπειραματοσκλήρυνση (άρα διαβητική νεφρική νόσο). Υπάρχει επομένως μια αμφοτερόπλευρη συσχέτιση μεταξύ λιποπρωτεϊνικών διαταραχών και νεφρικής δυσλειτουργίας στον ασθενή με διαβήτη, με αποτέλεσμα τη σταδιακή επιδείνωση της αθηροσκληρωτικής και νεφρικής νόσου και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, συμβάλλοντας στην αυξημένη θνητότητα αυτών των ασθενών.

Οι στατίνες αποτελούν την κορωνίδα της υπολιπιδαιμικής αγωγής και έχειδει ότι μπορούν να βελτιώσουν/διατηρήσουν τη νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα, σε προηγούμενες μετα-ανάλυσεις, η χρήση στατινών μείωσε σημαντικά την αλβουμινουρία/πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο. Μάλιστα, το όφελος των στατινών ήταν μεγαλύτερο επί παρουσίας σοβαρότερης νεφρικής δυσλειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια διερευνάται η προστατευτική επίδραση των στατινών στην οξεία νεφρική βλάβη από χορήγηση σκιαστικών, μια διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο.

Η εξετιμίμη φάνηκε επίσης να ελαττώνει την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, υπερχοληστερολαιμία και μικροαλβουμινουρία. Επιπρόσθετα, η συχορήγηση στατίνης-εξετιμίμη μπορεί να προστατεύσει την νεφρική λειτουργία και να μειώσει την εμφάνιση νεφρικών συμβαμάτων σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με την μονοθεραπεία με στατίνη. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

Η φαινοφιβράτη μπορεί να περιορίσει την αλβουμινουρία και τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, όπως φάνηκε σε προηγούμενες πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, μελέτες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μέτρηση των λιπιδίων, τουλάχιστον σε ετήσια βάση, στους ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο (με ελαττωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ή/και εμμένουσα πρωτεϊνουρία) και τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής, με στόχο τη μείωση του καρδιαγγειακού τους κινδύνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η ίδια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2, και πρέπει να συνεχιστεί, ακόμα και όταν ο ασθενής τεθεί σε αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα και υποβάλ-

λονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, η απόφαση για την έναρξη υπολιπιδαιμικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται.

Συμπερασματικά, ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της διαβητικής νεφρικής νόσου είναι σημαντικός. Παράλληλα όμως απαιτούνται ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και επίτευξη ευγλυκαιμίας, με τη χρήση νεφροπροστατευτικών φαρμακευτικών παραγόντων, για την πιο ολοκληρωμένη θεραπεία των ασθενών με διαβητική νεφρική νόσο, στοχεύοντας στη μείωση της καρδιονεφρικής νοσηρότητας και θνητότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP.* Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32: 422-9.
- Russo G, Piscitelli P, Giandalia A, et al.* Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2020; 33: 1001-8.
- Shen X, Zhang Z, Zhang X, et al.* Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2016;15:179.
- Nakamura T, Sato E, Amaha M, et al.* Ezetimibe reduces urinary albumin excretion in hypercholesterolaemic type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Int Med Res* 2012; 40: 798-803.
- Davis TM, Ting R, Best JD, et al.* Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-90.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2 ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ζήσης Ν. Κοντονιάς

Παθολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής ΑΠΘ,

Διαβητολογικό Κέντρο Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Υπολογίζεται ότι περίπου 700 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) αναπτύσσουν κάποια στιγμή νεφρική νόσο. Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ) είναι μικροαγγειακή επιπλοκή, που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Μέχρι πρόσφατα η αντιμετώπιση της ΔΝΝ έχει στηριχθεί στον άριστο γλυκαιμικό έλεγχο και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Για τους ασθενείς χωρίς διαβήτη, η μόνη κατηγορία φαρμάκων που απέδειξε επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, ήταν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και του υποδοχέα 1 της αγγειοτενσίνης (ARBs).

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2) έχουν ανεξάρτητη της ινσουλίνης δράση. Ο κύριος μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή του SGLT2 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρώνα, με επακόλουθη γλυκοζουρία και νατριούρηση. Επίσης, μειώνουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress που προκαλούνται από τη γλυκοτοξικότητα και οδηγούν στη μείωση της σωληναριακής ίνωσης και της βλάβης των ποδοκυττάρων. Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά ασκούν νεφροπροστατευτική δράση και με μηχανισμούς ανεξάρτητους της μείωσης της γλυκόζης.

Οι SGLT2 αναστολείς μειώνουν την αρτηριακή πίεση και αγγειακή σκληρία, μειώνουν το σωματικό βάρος και το σπλαχνικό λίπος, ελαττώνουν το ουρικό οξύ. Αποκαθιστούν τον μηχανισμό της σπειραματοσωληναριακής ανατροφοδότησης μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης νατρίου στην πυκνή κηλίδα. Έτσι, μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση και κατ' επέκταση την αλβουμινουρία και τον ρυθμό μείωσης του GFR. Αυξάνουν την κετογένεση, με αποτέλεσμα μεγάλη ενεργειακή απόδοση από την οξείδωση των κετονοσωμάτων και συνεπώς μείωση της νεφρικής ισχαιμίας. Ακόμη, αυξάνουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης, με αποτέλεσμα μείωση της ίνωσης και αύξηση του αιματοκρίτη. Τέλος, μειώνουν τη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-H}^+$ προκαλώντας νατριούρηση που δεν σχετίζεται με τη γλυκοζουρία.

Οι νεφροπροστατευτικές δράσεις έχουν αναφερθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες. Στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των SGLT2 αναστολέων, της δαπαγλιφλοζίνης, της καναγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης, οι νεφρικές εκβάσεις ήταν δευτερογενείς.

Η μελέτη EMPA-REG κατέδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει την εξέλιξη της μακροαλβουμινουρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (KAN). Αναδείχθηκε, επίσης, μείωση του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, της ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, καθώς και των θανάτων από νεφρικά αίτια κατά 46%.

Η μελέτη CANVAS έδειξε ότι η καναγλιφλοζίνη μειώνει την εξέλιξη της αλβουμινουρίας, καθώς και το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο κατά 40%, σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΑΝ ή με 2 παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ.

Η μελέτη DECLARE – TIMI-58 έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μειώνει το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο κατά 47% σε ασθενείς με ΣΔτ2 με ή χωρίς ΚΑΝ.

Η μελέτη CREDESCENCE είναι από τις πιο σημαντικές, αφού οι νεφρικές εκβάσεις αφορούσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, σε ασθενείς με ΣΔτ2, με ή χωρίς ΚΑΝ. Οι συμμε-

τέχοντες είχαν eGFR>30 και <90 ml/min/1,73 m² και αλβουμινουρία με AUCR>300 mg/g. Η καναγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο, που περιείχε και κίνδυνο ΚΑ θανάτου, κατά 30%. Επιπλέον, είχε ευνοϊκή δράση σε ΚΑ καταληκτικά σημεία πολύ μεγαλύτερη αυτών που παρατηρήθηκαν στις 3 προηγούμενες μελέτες.

Στις μελέτες DAPA-HF (δαπαγλιφλοζίνη) και EMPEROR REDUCED (εμπαγλιφλοζίνη) συμμετείχαν και ασθενείς χωρίς ΣΔτ2. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο αφορούσε εκβάσεις για καρδιακή ανεπάρκεια/ΚΑ θάνατο. Οι νεφρικές εκβάσεις ήταν δευτερογενείς και η εμπαγλιφλοζίνη έδειξε μείωση του ρυθμού επιδείνωσης του eGFR.

Η μελέτη DAPA-CKD έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μειώνει το πρωτογενές σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο, που περιείχε και κίνδυνο ΚΑ θανάτου, κατά 39% και στην υποομάδα των ασθενών χωρίς ΣΔτ2 κατά 50%. Οι ασθενείς παρουσίαζαν αλβουμινουρία με μέσο AUCR 949 mg/g και eGFR 43,1 ml/min/1,73 m². Επίσης, αναδείχθηκε σημαντική ευνοϊκή δράση της δαπαγλιφλοζίνης σε δευτερογενή ΚΑ καταληκτικά σημεία.

Συμπερασματικά, οι SGLT2 αναστολείς είναι μία πολλά υποσχόμενη κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΧΝΝ, αφού έχουν καταδείξει σημαντικές νεφροπροστατευτικές δράσεις, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zinman, B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436-46.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ευάγγελος Φουστέρης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιατρικός Διευθυντής MEDOC: Mediterranean Diabetes and Obesity Clinics

Περίπου 700 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σε παγκόσμιο επίπεδο, σύμφωνα με εκτιμήσεις. Ένας στους 7 ενήλικες στις ΗΠΑ πάσχει από ΧΝΝ, σύμφωνα με το εθνικό νεφρολογικό ίδρυμα της χώρας. Οι περισσότεροι από αυτούς δεν το γνωρίζουν, λόγω της μη ύπαρξης σχετικών συμπτωμάτων.

Η βασική αιτία εμφάνισης ΧΝΝ στον σύγχρονο κόσμο είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, στο πλαίσιο των μικροαγγειακών επιπλοκών του. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί το κυριότερο αίτιο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης. Η εγκατάσταση αυτής της επιπλοκής αυξάνει 3-12 φορές τον κίνδυνο θανάτου σε σχέση με ασθενείς με διαβήτη χωρίς αυτές τις επιπλοκές.

Στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της ΧΝΝ, ισχυρά προστατευτικά δεδομένα έχουμε από τα καθιερωμένα πλέον φάρμακα του άξονα, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης: Οι μελέτες του 2001 RENAAL (για τη λοσαρτάνη) και IDNT & IRMA 2 (για την ιρμπεσαρτάνη) αποτελούν σχετικά χαρακτηριστικά παραδείγματα.

Έκτοτε έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες παρέμβασης στην παθοφυσιολογία της ΧΝΝ, όπως το Ruboxistaurin (PKC-β αναστολέας, 2007), το Avosentan (ανταγωνιστής ενδοθηλίνης, 2010), η Pirfenidone (αναστολέας παραγωγής TGF-β, 2011), η Aliskiren (αναστολέας ρενίνης) κ.ά.: Όλα απέτυχαν στο να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και να μειώσουν τη θνησιμότητα των ασθενών.

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά δεδομένα έχουμε πλέον με τους αναστολείς του SGLT-2 στην πρόληψη εξέλιξης της ΧΝΝ, με τις μελέτες CREDESCENCE & DAPA-CKD να δίνουν σημαντικά δεδομένα προς όφελος των ασθενών. Μάλιστα πολύ πρόσφατα ο FDA των ΗΠΑ έδωσε έγκριση στην νταπαγλιφλοζίνη να επεκτείνει τις ενδείξεις της και για τα άτομα με ΧΝΝ (ανεξαρτήτως παρουσίας διαβήτη). Αναμένουμε στο στο προσεχές μέλλον και τα αποτελέσματα της EMPA-KIDNEY, σχετικά με τη δράση της εμπαγλιφλοζίνης στη ΧΝΝ.

Ένας νέος φαρμακευτικός παράγοντας που αναδύεται ως νεφρο-προστατευτικός είναι η φινερενόνη, ένας τρίτης γενιάς μη στεροειδής εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, σε αντίθεση με τους ήδη υπάρχοντες στεροειδείς αναστολείς σπιρονολακτόνη και επίλερενόνη.

Η μελέτη του καθηγητή Γ. Μπάκρη και των συνεργατών του για τη φινερενόνη, FIDELIO-DKD, ανακοινώθηκε στο έγκριτο περιοδικό *New England Journal of Medicine* το 2020. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη συμπεριελήφθησαν 5.734 ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν:

- Λόγος απέκκρισης λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (UACR) 30-300 mg/gr Creatinine, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 25-60 mL/min/1,73 m² και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή
- UACR 300-5.000 mg/gr Creatinine και eGFR) 25-75 mL/min/1,73 m²

Οι συμμετέχοντες ήταν κατά μέσο όρο 65 ετών με μέση διάρκεια διαβήτη 16,6 έτη. Ένα μικρό ποσοστό ελάμβανε GLP-1 αγωνιστές (6,9%) και SGLT-2 αναστολείς (4,6%). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν στη μέγιστη ανεκτή δόση φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, οι οποίοι διαιρέθηκαν 1:1 σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε 10 ή 20 mg φινερενόνης per os ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo.

Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας ή μόνιμης μείωσης τουλάχιστον κατά 40% του eGFR από την τιμή εισαγωγής στη μελέτη ή θάνατος νεφρικής αιτιολογίας. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της μέσης παρακολούθησης 2,6 ετών, το πρωτογενές καταληκτικό εμφανίστηκε σε 504 από 2.833 ασθενείς (17,8%) στην ομάδα της φινερενόνης και σε 600 από τους 2.841 ασθενείς (21,1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου, 0,82, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 0,73 έως 0,93, $P = 0,001$]. Η μόνιμη μείωση τουλάχιστον κατά 40% του eGFR από την τιμή εισαγωγής στη μελέτη είχε τη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.81 (CI 0.72-0.92), προς όφελος των χρηστών φινερενόνης. Το δευτερογενές καταληκτικό εμφανίστηκε σε 367 ασθενείς (13,0%) και 420 ασθενείς (14,8%) στις αντίστοιχες ομάδες (λόγος κινδύνου, 0,86, 95% CI, 0,75 έως 0,99, $P = 0,03$). Συνολικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η επίπτωση της διακοπής του φαρμάκου λόγω υπερκαλιαιμίας ήταν υψηλότερη για την ομάδα της φινερενόνης από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (2,3% και 0,9%, αντίστοιχα). Όσον αφορά στη μεταβολή της αλβουμινουρίας, παρουσιάστηκε ήδη από το πρώτο τετράμηνο της χορήγησης φινερενόνης μείωση κατά 31% περισσότερο του UACR έναντι εικονικού φαρμάκου.

Περισσότερο φως στην πιθανή καρδιο-προστατευτική δράση της φινερενόνης αναμένεται να δώσει και η μελέτη FIGARO-DKD που έχει ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389: 1238-52.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al., RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., Collaborative Study Group. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al., FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-29.

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Νικόλαος Τεντολούρης

Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Λαϊκό», Αθήνα

Επιδημιολογικά δεδομένα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού έδειξαν ότι η συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη είναι της τάξης του 45%. Η συχνότητα της χρόνιας διαβητικής περιφερικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας (ΔΠΝ) στο σύνολο των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη είναι 30%, όμως αυτή είναι υπερδιπλάσια στα άτομα με ΔΝ, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό (62%) έχει ευρήματα νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Πρόσφατα δεδομένα κατέδειξαν ότι η συχνότητα και η βαρύτητα της ΔΠΝ αυξάνουν με τη διάρκεια της ΔΝ.

Η διάγνωση της ΔΠΝ βασίζεται κυρίως στην κλινική εξέταση (συμπτώματα επώδυνης ΔΝ, επισκόπηση, δείκτης νευρολογικής ανικανότητας), ενώ σε ειδικές περιπτώσεις απαιτείται παραπομπή σε νευρολόγο ή ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος. Για τη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος απαιτούνται ειδικές εξετάσεις ανάλογα με τις ενδείξεις και το σύστημα που προσβάλλεται. Για παράδειγμα, η νευροπάθεια του καρδιακού αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΝΚΑΝΣ) ελέγχεται με τις κλασικές δοκιμασίες κατά Ewing και Clarke, η γαστροπάρεση με μελέτη της κένωσης του στομάχου μετά κατανάλωση ραδιοσημασμένης τροφής, η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης με ουροδυναμικό έλεγχο κ.ο.κ.

Δεν υπάρχει αιτιολογική φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της ΔΠΝ ή της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος και η καλή ρύθμιση του διαβήτη είναι πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη της εμφάνισης και την αναστολή της εξέλιξης αυτής της επιπλοκής. Στους ασθενείς με επώδυνα συμπτώματα ΔΠΝ χορηγούνται φάρμακα όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης) καθώς και τα νεότερα αντιεπιληπτικά (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) που έχουν ένδειξη χορήγησης στον νευροπαθητικό πόνο. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε μικρή ή μέτρια δόση και αυτή τιτλοποιείται μέχρις ότου υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση. Σε μη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία, συνιστάται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες. Οπούχα αναλγητικά χορηγούνται σε εξαιρετικά ανθεκτικές περιπτώσεις πόνου, σε μικρές δόσεις και για μικρό χρονικό διάστημα.

Η ΝΚΑΝΣ εκδηλώνεται ως ταχυκαρδία ηρεμίας, ορδοστατική υπόταση ή σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Μια προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών έδειξε ότι η ΝΚΑΝΣ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της θνητότητας σε άτομα με ΔΝ σταδίου 4 και 5. Για την ταχυκαρδία ηρεμίας χορηγούνται β-αδρενεργικοί αναστολείς ενώ για την ορδοστατική υπόταση συνιστάται ελαστική περίδεση των κάτω άκρων, η ανύψωση της πλάτης του κρεβατιού στην κατάκλιση και η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης βραχείας διάρκειας δράσης το βράδυ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης ή μιδοδρίνης βοηθάει στη συμπτωματική ανακούφιση και βελτιώνει τη διαταραχή. Η γαστροπάρεση αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση προκινητικών παραγόντων (μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη) και με διαιτολογικές συμβουλές. Για τη διαβητική διάρροια συνιστάται η χορήγηση αντιδιαρροϊκών τύπου διφαινοξυλάτης ή ατροπίνης, και η χορήγηση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος. Δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης και συνιστάται προγραμματισμένη ούρηση σε τακτικά διαστήματα και η άσκηση πίεσης στο υπογάστριο κατά τη διάρκεια της ούρησης για την κένωση της κύστης. Σε προχωρημένα στάδια συνιστάται αυτοκαθετηριασμός.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Migdalis IN, Papanas N, Raptis AE, et al., Hellenic Diabetic Nephropathy Study (HDNS) Group.* The prevalence of diabetic chronic kidney disease in adult Greek subjects with type 2 diabetes mellitus: A series from hospital-based diabetes clinics. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166: 108243.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al.* Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-54.
- Tahrani AA, Dubb K, Raymond NT, et al.* Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetologia* 2014; 57: 1249-56.
- Stamboulis E, Voumvouraki K, Zambelis T, et al.* There is No Association between Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Peripheral Neuropathy in Chronic Hemodialysis Patients. *J Clin Neurol* 2010; 6: 143-7.
- Chao CC, Wu VC, Tan CH, et al.* Skin denervation and its clinical significance in late-stage chronic kidney disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 200-6.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Νικόλαος Παπάνας

Καθηγητής Παθολογίας-Σακχαρώδους Διαβήτη,
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου-Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού
Β' Παθολογική Κλινική,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης Διαβητικού Ποδιού

Το διαβητικό πόδι παραμένει κύριο αίτιο νοσηρότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ιδίως σε εκείνους που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι κύριες βλάβες του περιλαμβάνουν δυσίατες εξελκώσεις και ισχαιμικές αλλοιώσεις, οι οποίες μπορεί να επιμολυνθούν και/ή να οδηγήσουν σε σοβαρή γάγγραινα. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των αλλοιώσεων στο διαβητικό πόδι αυξάνουν παράλληλα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ειδικά σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η συχνότητα του διαβητικού ποδιού διπλασιάζεται, ενώ η συχνότητα των ακρωτηριασμών αυξάνεται κατά 6,5-10 φορές, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Κατά το πρώτο έτος από την έναρξη της αιμοκάθαρσης, η συχνότητα ελκών διαβητικού ποδιού αυξάνεται κατά >3 φορές και η συχνότητα ακρωτηριασμών σχεδόν κατά 32 φορές. Οι αντίστοιχες συχνότητες διατηρούνται σε παρόμοια υψηλά επίπεδα κατά τα επόμενα 4 έτη. Σε άλλη μελέτη, ο διάμεσος χρόνος θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με έλκη διαβητικού ποδιού ήταν 7 μήνες.

Ο ρόλος της αιμοκάθαρσης μπορεί να συνοψιστεί στα εξής: α) βαρύτερη νεφρική νόσος, συνήθως και μακρότερης διάρκειας, με αποτέλεσμα την προϋπαρξη σοβαρής αθηροσκλήρωσης, β) ιστική υποξία κατά την αιμοκάθαρση, γ) επιδεινώση της αιμάτωσης των κάτω άκρων λόγω σοβαρής υπότασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας ή αμέσως έπειτα από αυτήν, δ) αλλαγή των προτεραιοτήτων ιατρικής φροντίδας, με παραμέληση του διαβητικού ποδιού.

Στην παθογένεια συμμετέχουν οι κλασικοί τρεις κύριοι μηχανισμοί: η ισχαιμία λόγω περιφερικής αρτηριακής νόσου, η διαβητική νευροπάθεια και η ευπάθεια σε λοιμώξεις. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η παθολογία που οφείλεται σε αυτούς τους μηχανισμούς είναι, κατά κανόνα, σοβαρότερη. Είναι συχνότερη η συνύπαρξη ισχαιμίας και νευροπάθειας, λόγω της βαρύτερης αθηροσκλήρωσης και συχνά τουλάχιστον λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας του σακχαρώδους διαβήτη. Η περιφερική νευροπάθεια επιδεινώνεται από την επιπρόσθετη ουραιμική νευροπάθεια. Η ευπάθεια σε λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθεί λόγω ουραιμικών τοξινών και κακής δρέψης. Οι ανωτέρω διαταραχές είναι ακόμα σοβαρότερες σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού.

Η διάγνωση ακολουθεί τις γενικές αρχές που ισχύουν για κάθε άτομο με διαβητικό πόδι. Πρέπει να γίνει έλεγχος της περιφερικής κυκλοφορίας και διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας με τις καθιερωμένες μεθόδους. Η διάγνωση της λοίμωξης παραμένει κλινική με αναζήτηση σημείων φλεγμονής. Με τις απεικονιστικές εξετάσεις (ακτινογραφία, υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών, νεότερες ραδιονουκλιδικές μέθοδοι) μπορούμε να εκτιμήσουμε την έκταση της λοίμωξης καθώς και την παρουσία τυχόν εν τω βάθει αποστήματος και/ή οστεομυελίτιδας. Οι καλλιέργειες (ιδανικά ιστού) μας βοηθούν στην επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας.

Η θεραπεία ακολουθεί τις γενικές αρχές αντιμετώπισης των παθογενετικών μηχανισμών. Αν χρειάζεται, πρέπει να γίνει αποκατάσταση της περιφερικής κυκλοφορίας, είτε με χει-

ρουργική τοποθέτηση παρακαμπτήριου μοσχεύματος είτε με ενδοαυλική επαναγγείωση. Μπορεί να χρειαστεί περιορισμένος ή εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός ή καθαρισμός με εναλλακτικές μεθόδους. Για την αποσόβηση περαιτέρω μηχανικής καταπόνησης των περιοχών εξέλκωσης χρειάζεται αποφόρτιση με νάρθηκες, ειδικά υποδήματα κ.λπ. Φυσικά η λοίμωξη πρέπει να θεραπεύεται άμεσα και επιθετικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν και επικουρικές θεραπείες (π.χ., αντλία κενού, αυξητικοί παράγοντες, υποκατάστατα δέρματος κ.λπ.).

Το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται στο πλαίσιο έμπειρης ομάδας με τη συνεργασία ειδικοτήτων. Ιδιαίτερα κατά την τελευταία πενταετία και ιδιαίτερα στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, το διαβητικό πόδι μπορεί να χρειαστεί κατεπείγουσα ανάγκη αντιμετώπισης, γεγονός που αυξάνει τις απαιτήσεις τεχνογνωσίας, πόρων και οργάνωσης ειδικών ομάδων.

Τέλος, η εκπαίδευση των ασθενών για τους κινδύνους του διαβητικού ποδιού και για την καθημερινή του φροντίδα είναι απαραίτητη. Στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, τα μέτρα αυτά συμβάλλουν αποτελεσματικά στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του διαβητικού ποδιού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Papanas N, Liakopoulos V, Maltezos E, Stefanidis I.* The diabetic foot in end stage renal disease. *Ren Fail* 2007; 29: 519-28.
- Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, et al.* Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010; 33: 1811-6.
- Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ.* Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 283-90.
- Rubio JA, Jiménez S, Álvarez J.* Clinical characteristics and mortality in patients treated in a multidisciplinary diabetic foot unit. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 241-9.
- Rubio JA, Jiménez S, Lázaro-Martínez JL.* Mortality in patients with diabetic foot ulcers: causes, risk factors, and their association with evolution and severity of ulcer. *J Clin Med* 2020; 9: 3009.

Η ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΝΕΦΡΟ

Πέτρος Θωμάκος

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διαβητολογικό Κέντρο & Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία» Αθήνα

Η υπογλυκαιμία είναι η σημαντικότερη παρενέργεια της θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Η συχνότητά της είναι πολύ υψηλή στον ΣΔ Τύπου 1 και στα άτομα με ΣΔ Τύπου 2, που λαμβάνουν ινσουλίνη ή/και σουλφονουλουρίες. Η επίδραση της υπογλυκαιμίας στη λειτουργία της καρδιάς και των νεφρών είναι αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης, καθώς τα καρδιαγγειακά-νεφρικά νοσήματα έχουν αυξημένο επιπολασμό και επιπλέον αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων με ΣΔ. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενός εκ των κυριότερων αδρενεργικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, βοηθά τον άνθρωπο να αντιλαμβάνεται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, γεγονός που τον ωθεί να καταναλώσει υδατάνθρακες για να τα ανατάξει. Στις περιπτώσεις ατόμων με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, όπου τα αδρενεργικά συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν εντελώς, ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξάνεται κατά 3-6 φορές.

Η αιμοδυναμική απάντηση του καρδιαγγειακού συστήματος στην υπογλυκαιμία συνεπάγεται αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της ελαστικότητας των αγγείων, καθώς και μείωση της διαστολικής και της κεντρικής αρτηριακής πίεσης.

Η υπογλυκαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών. Η παρατεταμένη σοβαρή υπογλυκαιμία εγκυμονεί τον κίνδυνο έκλυσης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στον θάνατο. Κατά τη διάρκεια ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου μπορεί να προκληθεί παράταση του διαστήματος QT, επιπέδωση του επάρματος T και διαταραχές της καρδιακής επαναπόλωσης. Επίσης, ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT σε συνδυασμό με φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη συνεχής καταγραφή γλυκόζης (CGM) σε συνδυασμό με ΗΚΓ, η υπογλυκαιμία συσχετίστηκε με διαταραχή της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV) και επεισόδια καρδιακών αρρυθμιών. Η υπογλυκαιμία μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων, ακόμα και 24 ώρες μετά την εκδήλωσή της. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε συνδυασμό με αύξηση των δεικτών οξειδωτικού stress και φλεγμονής. Κατά την υπογλυκαιμία αναστέλλεται ο μηχανισμός ινωδόλυσης, αυξάνεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα κατά πόσον η συνεχής έκθεση σε υπογλυκαιμικά επεισόδια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος ή λειτουργεί προστατευτικά μέσω ανάπτυξης προστατευτικών μεταβολικών μηχανισμών (preconditioning).

Οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας είναι πολύ σοβαρότερες στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Στα άτομα με μεγάλη διάρκεια νόσου, που παρουσιάζουν αυξημένη σκληρία των αγγείων, η προσαρμογή στις αιμοδυναμικές αλλαγές της υπογλυκαιμίας διαταράσσεται. Στα άτομα με νευροπάθεια του ΑΝΣ η υπογλυκαιμία αποτελεί δείκτη ολικής θνησιμότητας. Ο στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς.

Ο νεφρός παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Εκτιμάται ότι από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μέσω των συμμεταφορών SGLT και GLUT, επαναρροφώνται περίπου 180 γρ. γλυκόζης ημερησίως. Οι νεφροί συνεισφέρουν σε ποσοστό 20%-25% (πε-

ρίπου 2-2,5 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$) στη συνολική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης. Κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας μειώνεται η αιμάτωση των νεφρών και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Επιπροσθέτως, ο ρυθμός της χρησιμοποίησης της γλυκόζης μειώνεται κατά 65% σε σχέση με την ευγλυκαιμία. Σε σχετική μελέτη έχει περιγραφεί ότι κατά τη διάρκεια τεχνητής υπογλυκαιμίας η παραγωγή γλυκόζης από τον νεφρό αυξάνεται από $1,88 \pm 0.7$ σε $3,65 \pm 0.5$ $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$, σε σύγκριση με την ευγλυκαιμία. Η αύξηση της παραγωγής γλυκόζης γίνεται μέσω της νεογλυκογένεσης.

Οι ασθενείς με ΧΝΑ και ΣΔ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η διάρκεια της ΧΝΑ και ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η ελαττωμένη παραγωγή γλυκόζης από τους νεφρούς και η μείωση της κάθαρσης (όταν $\text{GFR} < 15-20 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) και του μεταβολισμού (σε ανεπάρκεια τελικού σταδίου) της ινσουλίνης, συγκαταλέγονται στα αίτια αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΧΝΑ. Η χρήση σουλφονυλουριών σε ασθενείς με ΧΝΑ αντενδείκνυται γιατί μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένες και υποτροπιάζουσες υπογλυκαιμίες, που χρήζουν νοσοκομειακής αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: 67-74.
- Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2021; 64: 963-70.
- Chow E, Bernjak A, Walkinshaw E, et al. Cardiac Autonomic Regulation and Repolarization During Acute Experimental Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2017; 66: 1322-33.
- Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1999; 48: 261-6.
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal Gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-91.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΗΣΟ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μαρία Β. Γραμματίκη

Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο Α' Παθολογικής Κλινικής, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Από το 2005 μέχρι και σήμερα, η μετφορμίνη προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως πρώτης γραμμής φαρμακολογική θεραπεία για τη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔΤ2.

Διανύοντας την περίοδο της «καρδιαγγειακής ασφάλειας των αντιδιαβητικών φαρμάκων» και μετά από τις πρόσφατες δημοσιεύσεις σχετικά με την καρδιοπροστατευτική δράση των νεότερων αντιδιαβητικών σκευασμάτων (GLP-1RA, SGLT2i) είναι αναγκαίο να προσεγγίσουμε εκ νέου τη μετφορμίνη από τη σκοπιά της καρδιαγγειακής ασφάλειας. Μολονότι αρχικά θεωρήθηκε ένα καρδιοπροστατευτικό φάρμακο βάσει των αποτελεσμάτων της UKPDS34, ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων στην υπομελέτη αυτή οδήγησε στην επανεξέταση αυτών των συμπερασμάτων. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μονοθεραπεία με μετφορμίνη έναντι δίαιτας και άσκησης ή λήψης placebo, η μετφορμίνη απέδειξε την καρδιαγγειακή της ασφάλεια εμφανίζοντας θετική αλλά όχι στατιστικά σημαντική επίδραση στις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Στην ιδιαίτερη ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατες μελέτες παρατήρησης, μετά το 2006 και την άρση από τον FDA της μέχρι τότε απόλυτης αντένδειξης της χρήσης της μετφορμίνης σε καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν δείξει σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία στους ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη. Φυσικά τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Με δεδομένο ότι είναι πολύ αμφίβολο να προκύψουν στο μέλλον διπλά τυφλές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων για τη μετφορμίνη και με τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα στοιχεία μπορούμε να πούμε με σιγουριά πως η επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι τουλάχιστον ουδέτερη και η χρήση της στους ασθενείς με ΣΔΤ2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να συνεχίσει να ενθαρρύνεται. Σήμερα, οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις της μετφορμίνης αποδίδονται τόσο στις αποδεδειγμένες μεταβολικές της δράσεις όσο και στις μη μεταβολικές υπο διερεύνηση δράσεις της, απευθείας στο καρδιαγγειακό σύστημα. Για τη διερεύνηση των δράσεων αυτών έχουν πραγματοποιηθεί και συνεχίζουν να πραγματοποιούνται μελέτες με χρήση μετφορμίνης σε ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά χωρίς ΣΔΤ2.

Πολλά νεότερα δεδομένα υπάρχουν και για τη σχέση της μετφορμίνης και της διαβητικής νεφρικής νόσου. Ο κίνδυνος της γαλακτικής οξέωσης που απαγόρευσε τη χρήση της μετφορμίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 έχει απομακρυνθεί και με τις τρέχουσες εκτιμήσεις η σχετιζόμενη με μετφορμίνη γαλακτική οξέωση εκτιμάται ότι συμβαίνει σε <10 περιπτώσεις ανά 100.000 ανδρωποέτη έκθεσης στο φάρμακο. Από το 2016 και την αναθεώρηση των συστάσεων για τη βασιζόμενη στο eGFR χρήση της μετφορμίνης, αυτή μπορεί να συνεχίζεται και στο στάδιο 3B (eGFR 30-44 ml/min/1,73²) με μείωση δόσης στο 50% και monitoring νεφρικής λειτουργίας ανά 3 μήνες. Συνεχίζει να αντενδίδνεται η χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5. Εκτός όμως από την ασφαλή για τους νεφρούς χρήση της, νεότερα δεδομένα in vitro μελετών και μελετών σε πειραματόζωα προσδίδουν στη μετφορμίνη και νεφροπροστατευτικές ιδιότητες, καθώς παρατηρούν ότι η χρήση της μειώνει τη διαμεσοσωληναριακή ίνωση, μειώνει το μέγεθος των κύστεων σε μοντέλα πολυκυστικής

νόσου των νεφρών, προλαμβάνει τη νεφροπάθεια που προκαλείται από νεφροτοξικά φάρμακα και συγκεκριμένα σε μοντέλα διαβητικής νεφρικής νόσου μειώνει τη γλυκοζοεξαρτώμενη απόπτωση των ανδρώπινων ποδοκυττάρων και την αλβουμινουρία. Το 2020 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης παρατήρησης με δεδομένα από περισσότερους από 10.000 ασθενείς με ΣΔΤ2 και νεφρική νόσο όπου επιβεβαιώνουν μερικώς τις παραπάνω παρατηρήσεις καθώς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετφορμίνη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και την εξέλιξη σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔΤ2, ιδιαίτερα σε αυτούς που βρίσκονται στο στάδιο 3B. Τα αποτελέσματα αυτά είναι τόσο ενθαρρυντικά που η χρήση της μετφορμίνης πλέον μελετάται και σε ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίς ΣΔΤ2, στην προσπάθεια ένα παλιό φάρμακο να αποκτήσει νέα ένδειξη και να αξιοποιηθούμε στο έπακρο τις πλειοτρόπες δράσεις της μετφορμίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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* 1998; 352: 854-65.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ.* Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620-9.
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al.* Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA.* Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65: 20-9.
- Giacca A, Solini A, Frontoni S, Del Prato S.* Metformin Benefits: Another Example for Alternative Energy Substrate Mechanism? *Diabetes Care* 2021; 44: 647-54.
- Kwon S, Kim YC, Park JY, et al.* The Long-term Effects of Metformin on Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2020; 43: 948-55.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Γεώργιος Ν. Τσιάντας

Γενικός Αρχίατρος, Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής, 424 ΓΣΝΕ, Θεσσαλονίκη

Η ινσουλίνη είναι ο αρχαιότερος και ισχυρότερος υπογλυκαιμικός παράγοντας που έχουμε στη διάθεσή μας για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Είναι το μόνο φάρμακο που δεν έχει αντενδείξεις και μπορεί να χορηγηθεί σε όλες τις παθολογικές καταστάσεις. Τα δύο μεγάλα μειονεκτήματα της θεραπείας με ινσουλίνη παραμένουν οι υπογλυκαιμίες και η αύξηση του σωματικού βάρους. Βέβαια το μέγεθος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ποικίλλει και εξαρτάται από το είδος και το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας. Για παράδειγμα, οι παλαιότερες ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες συσχετίζονται με περισσότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με τα σύγχρονα μόρια των αναλόγων, ή το σχήμα βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με δισκία επίσης παρουσιάζει λιγότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με τα μείγματα των ινσουλινών. Η χρήση της ινσουλίνης στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι αναγκαιότητα όχι μόνο για τον ΣΔ1 αλλά και για τον ΣΔ2. Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2 έχουμε απώλεια κατά 50% της εκκριτικής ικανότητας των β κυττάρων με προοπτική απώλειας του υπόλοιπου 50% κατά τα επόμενα χρόνια. Παρά το ότι οι σύγχρονοι αλγόριθμοι από το 2007 και μετά προτείνουν την ινσουλινοθεραπεία από το δεύτερο θεραπευτικό βήμα αμέσως μετά τη μετφορμίνη, στην πράξη λόγω των ιδιαιτεροτήτων της παραμένει το έσοχατο θεραπευτικό μέσο στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2.

Η ινσουλίνη αποτελεί σημαντικό μέσο επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων σε ασθενείς με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή και χρόνια νεφρική νόσο. Στο πλαίσιο της εξατομίκευσης και λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες, τις εγκατεστημένες αγγειακές επιπλοκές και την επικινδυνότητα της υπογλυκαιμίας, οι γλυκαιμικοί στόχοι σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσαν να είναι χαλαρότεροι. Η υπογλυκαιμία είναι μια επικίνδυνη κατάσταση γι' αυτούς τους ασθενείς η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο. Στη μελέτη Accord η ομάδα των ασθενών με εντατική ρύθμιση της γλυκόζης και στόχο HbA1c<6 παρουσίασε αυξημένη θνητότητα. Από το 2018 και μετά τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων των μεγάλων μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας, η δέση της ινσουλινοθεραπείας στους θεραπευτικούς αλγόριθμους άλλαξε. Για τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή και χρόνια νεφρική νόσο η έναρξη της ινσουλίνης χρονικά τοποθετείται στο τρίτο θεραπευτικό βήμα μετά τη χρήση μετφορμίνης, SGLT-2 και GLP-1. Η ινσουλινοθεραπεία χαρακτηρίζεται ως μια ασφαλής-ουδέτερη θεραπεία γι' αυτούς τους ασθενείς και η έναρξή της γίνεται όπως πάντα με βασική ινσουλίνη. Οι βασικές ινσουλίνες με την περισσότερο επίπεδη καμπύλη (λιγότερες υπογλυκαιμίες) και τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, είναι η ινσουλίνη glargine 300 U/ml και η ινσουλίνη degludec.

Επίσης αυτές οι δύο ινσουλίνες είναι οι μόνες που διαθέτουν μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας. Στη μελέτη Origin η ινσουλίνη glargine 100 U/ml χορηγούμενη σε πρωτοδιαγνωσθέντες και καρδιαγγειακά επιβαρυσμένους ασθενείς απέδειξε την ουδετερότητα της όσον αφορά το σύνδετο τριπλό καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακός θάνατος –μη θανατηφόρο έμφραγμα–μη θανατηφόρο ΑΕΕ. Στη μελέτη Devote η ινσουλίνη degludec συγκρίθηκε με την glargine 100 U/ml και απέδειξε τη μη κατωτερότητά της όσον αφορά το θέμα της καρδιαγγειακής ασφάλειας. Ο προτεινόμενος τρόπος έναρξης και τιλοποίησης της ινσουλίνης για ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο είναι ο ίδιος με τους υπολοίπους. Η περαιτέρω εντατικο-

ποίηση εφόσον απαιτείται κι αφού ο ασθενής έχει πάρει GLP-1 γίνεται σταδιακά με την προσθήκη γευματικών ινσουλινών πριν από τα γεύματα (σχήματα basal plus και basal bolus). Γνώμη του γραφόντος είναι ότι γι' αυτούς τους ασθενείς το ασφαλέστερο θεραπευτικό σχήμα είναι ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με GLP-1, SGLT-2 και μετφορμίνη. Οι γευματικές ινσουλίνες επειδή αυξάνουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή. Τα δε μείγματα ινσουλίνης θα πρέπει να αποφεύγονται.

Για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Με βάση την παθοφυσιολογία οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη εκκριτική ικανότητα από το β κύτταρο, αυξημένη κάθαρση της ινσουλίνης και μειωμένη παραγωγή γλυκόζης από τον νεφρό. Έτσι στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ επικρατούν οι δύο πρώτες διαταραχές με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία, ενώ στα τελευταία (στάδιο 4 και 5) επικρατούν οι δύο τελευταίες με αποτέλεσμα την υπογλυκαιμία. Στην πράξη θα πρέπει τακτικά να υπολογίζουμε τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης προκειμένου να τροποποιούμε τις δόσεις πολλών φαρμάκων τα οποία είτε δίδονται με μειωμένη δόση, είτε αντενδείκνυνται. Για τον λόγο αυτό η ινσουλινοθεραπεία διαδραματίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση αυτών των ασθενών και αποτελεί μονόδρομο για τα τελικά στάδια ΧΝΝ και την αιμοκάθαρση. Η έναρξη και η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας γίνεται όπως και παραπάνω αναφέραμε με μόνη διαφορά τον υπολογισμό της δόσης. Έτσι για $GFR > 50$ ml/min δίνουμε το 100% της υπολογιζόμενης δόσης. Για GFR μεταξύ 10 και 50 ml/min δίνουμε το 75% και για $GFR < 10$ ml/min δίνουμε το 50%. Στα τελικά στάδια ΧΝΝ και λόγω αντένδειξης χρήσης άλλων κατηγοριών υπογλυκαιμικών φαρμάκων η εντατικοποίηση με σχήματα basal plus και basal bolus είναι πιο πιθανή. Παρ' ότι και τα σχήματα αυτά αυξάνουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας συγκριτικά με το σχήμα basal + δισκία είναι προτιμότερα και περισσότερο ευέλικτα από τη χρήση των μειγμάτων ινσουλίνης. Για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί την πρώτη, αν όχι τη μοναδική, επιλογή. Καθώς βελτιώνεται η ουραιμία, μειώνεται η αντίσταση και αυξάνεται η έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης και έτσι μειώνονται και οι ανάγκες της εξωγενούς χορήγησης. Επίσης κατά την αιμοκάθαρση έχουμε σημαντική απώλεια γλυκόζης η οποία συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Κατευθυντήριες Οδηγίες της ΕΔΕ για τη διαχείριση των ατόμων με ΣΔ – 2020 (6η Έκδοση).
- 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: 487-93.
- The *ORIGIN Trial Investigators*. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.
- Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-70.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ: ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Κυπαρισσία Καρατζίδου

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Ο διαβήτης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με την καρδιαγγειακή νόσο να είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔτ2 και το 45% των θανάτων να οφείλεται στη στεφανιαία νόσο.

Κλινικό περιστατικό: άνδρας 70 χρ., ΣΔτ2 από 15ετίας, ΒΣ=97 kg, BMI=30,9 kg/m², HbA1c=7,6%, MDRD=73 ml/min/1,73 m², λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης 230 mg/g. Τρέχουσα θεραπεία για τον διαβήτη βιλταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50/1.000 mg x2, γλικλαζίδη 60 mg.

Υπόλοιπο ιστορικό: ΧΚΜ από 20ετίας υπό Rivoaxaban 20 mg, 3 ισχαιμικά ΑΕΕ με το τελευταίο το 2014 χωρίς υπολειμματική νευρολογική σημειολογία. Τον 11/2010 STEMI κάτω-πλάγιου τοιχώματος με διενέργεια αγγειοπλαστικής στην περιοσπωμένη αρτηρία.

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της ADA του 2021:

Σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) ή με παράγοντες υψηλού κινδύνου ASCVD (ηλικία > 55 χρ. με στένωση στεφανιαίων ή καρωτίδων ή αρτηριών κάτω άκρων >50% ή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), ασχέτως της τιμής της HbA1c ή της λήψης μετφορμίνης συνιστάται η χορήγηση GLP-1 αναλόγου ή SGLT2-αναστολέα με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος.

Σε μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με αναστολείς SGLT-2 σε ασθενείς ΣΔτ2 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου η εμπαγλιφλοζίνη στη μελέτη EMPAREG μείωσε κατά 13% το πρωτογενές τελικό σημείο (ΠΤΣ: καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ΑΕΕ), την ολική θνητότητα κατά 32%, τον καρδιαγγειακό θάνατο κατά 38%, τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 35% και την επιδείνωση ή νέα εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας κατά 39%.

Η καναγλιφλοζίνη στη μελέτη CANVAS/CANVAS-R μείωσε το ΠΤΣ κατά 14%, τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 33% και είχε ευνοϊκή επίδραση στις νεφρικές εκβάσεις της τάξεως του 40%. Δυστυχώς παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμών των κάτω άκρων (HR=1,97). Στη μελέτη DECLARE-TIMI 58 με τη δαπαγλιφλοζίνη παρατηρήθηκε μείωση κατά 17% στο συμπρωτεύον τελικό σημείο (ΚΔ θάνατος, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια), μείωση κατά 27% στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και όφελος της τάξεως 24% στις νεφρικές εκβάσεις.

Στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των GLP-1 αναλόγων έναντι εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στη μελέτη LEADER με τη λιραγλουτίδη μείωση κατά 13% στο ΠΤΣ, 22% στην ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα και 22% όφελος στις νεφρικές εκβάσεις. Στη μελέτη REWIND με την ντουλαγλουτίδη σε άτομα με ΣΔτ2 που στη μεγάλη τους πλειοψηφία (68,5%) ήταν άτομα πρωτογενούς πρόληψης για καρδιαγγειακή νόσο, δηλαδή είχαν μόνο παράγοντες κινδύνου, υπήρχε μείωση κατά 12% στο ΠΤΣ, σημαντική μείωση κατά 24% στην εμφάνιση ΑΕΕ, και ευνοϊκή επίδραση στις νεφρικές εκβάσεις της τάξεως του 15%.

Με βάση τα ανώτερα δεδομένα αποφασίστηκε η διακοπή της βιλταγλιπτίνης και της γλικλαζίδης στον ασθενή μας, συνεχίστηκε η μετφορμίνη και προστέθηκε εμπαγλιφλοζίνη. Στους 3 μήνες: απώλεια βάρους 3 κιλών, HbA1c 7,2% (από 7,6%). Στη συνέχεια προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία ντουλαγλουτίδη 1xεβδ. με αποτέλεσμα την περαιτέρω απώλεια βάρους 4 κιλών και τη μείωση της HbA1c στο 6,8%.

Συμπερασματικά η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση στον ΣΔτ2 σήμερα συμπεριλαμβάνει, εκτός της βέλτιστης γλυκαιμικής ρύθμισης, και τη μείωση του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου.

Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων έχουν αποδείξει, εκτός από σημαντικό όφελος ως προς τη γλυκαιμική ρύθμιση, σημαντικότερο όφελος μείωσης κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή επιδείνωσης διαβητικής νεφροπάθειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl.1).

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 26; 373: 2117-28.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al., LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR., REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Θεοχάρης Ι. Κουφάκης

Παθολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Ως Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) ορίζεται η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή / και η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Ο ΣΔ αποτελεί το πρώτο αίτιο εξέλιξης σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου στον δυτικό κόσμο, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν 6-12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας για νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν στενή συσχέτιση της νεφρικής δυσλειτουργίας με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου αλλά και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Η κλινική έναρξη της ΔΝ σηματοδοτείται από την «ήπια αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης», όρος που τείνει να αντικαταστήσει τον παλαιότερο «μικρολευκωματινουρία» και η οποία μπορεί με την πάροδο του χρόνου να εξελιχθεί, ειδικά αν δεν ληφθούν έγκαιρα θεραπευτικά μέτρα, όπως η εντατική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης και της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί η ύπαρξη φαινοτύπου ΔΝ ο οποίος χαρακτηρίζεται από την έκπτωση του $eGFR$ ανεξαρτήτως της παρουσίας και του βαθμού λευκωματινουρίας. Ωστόσο η τελευταία, όταν είναι παρούσα, εξακολουθεί να αποτελεί προγνωστικό δείκτη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και κομβικό στόχο των νεφροπροστατευτικών παρεμβάσεων.

Η διάγνωση της ΔΝ γίνεται με τη μέτρηση της κρεατινίνης ορού και τον υπολογισμό του $eGFR$ (με τους τύπους MDRD ή CKD-EPI) καθώς και την ανίχνευση αλβουμίνης στα ούρα. Screening test για τη λευκωματινουρία αποτελεί ο λόγος λευκωματίνης / κρεατινίνης ούρων (ACR) σε τυχαίο δείγμα, ο οποίος πρέπει να διενεργείται αρχικά ετήσια για κάθε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), αλλά και συχνότερα εφόσον διαπιστωθεί η παρουσία παθολογικών τιμών. Τιμές $< 30 \text{ mg/g}$ θεωρούνται φυσιολογικές, $30-300 \text{ mg/g}$ χαρακτηρίζονται ως ήπια αύξηση και $> 300 \text{ mg/g}$ ως σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης. Κατά την αξιολόγηση του ACR θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν αίτια παροδικής λευκωματινουρίας, όπως έντονη σωματική άσκηση, εμπύρετες λοιμώξεις και πρόσφατες υπερτασικές ή υπεργλυκαιμικές αιχμές.

Κλασικές μελέτες, όπως η UKPDS και η ADVANCE, έχουν καταδείξει πως η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της ΔΝ. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ασθενείς με ΣΔ2 και ΔΝ ($eGFR 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και / ή $ACR > 30$ και ειδικά $> 300 \text{ mg/g}$) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με SGLT2 αναστολείς, ανεξαρτήτως της κατάστασης της γλυκαιμικής τους ρύθμισης. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν σε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που δείχνουν ότι εκπρόσωποι της κατηγορίας μπορούν να βελτιώσουν τις νεφρικές εκβάσεις, αλλά και να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ2 και νεφρική νόσο. Τα οφέλη της κατηγορίας φαίνεται να είναι αντίστοιχα σε όλο το φάσμα της ΔΝ, δηλαδή ανεξαρτήτως του βαθμού της αλβουμινουρίας ή της έκπτωσης του $eGFR$. Ωστόσο, η υπογλυκαιμική δράση αυτών των παραγόντων φδίνει σημαντικά και αναλογικά με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Οι GLP-1 αγωνιστές έχουν επίσης καταδείξει μείωση των νεφρικών καταληκτικών σημείων σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες όμως άγονται αποκλειστικά από τη μείωση της λευκωματινουρίας, και συστήνονται ως επιπρόσθετη των SGLT2 αγωνι-

στών θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΔΝ οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν τους γλυκαιμικούς στόχους. Επισημαίνεται ότι σε ασθενείς με ΔΝ μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της μετφορμίνης), ενώ σε περίπτωση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ένδειξη έχουν μόνο η ινσουλίνη και η λιναγλιπτίνη. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, συνεπώς οι γλυκαιμικοί στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται και να είναι λιγότερο αυστηροί. Τέλος, η ρύθμιση της ΑΥ με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει την εξέλιξη της ΔΝ και τον κίνδυνο νεφρικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΔ2.

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση και η ορθή αντιμετώπιση της ΔΝ είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή με ΣΔ2 και απαιτούν ολιστική προσέγγιση και συνολική διαχείριση των παραγόντων κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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: 487-93.
- Ciardullo S, Trevisan R, Perseghin G.* Sodium-glucose transporter 2 inhibitors for renal and cardiovascular protection in US adults with type 2 diabetes: Impact of the 2020 KDIGO clinical practice guidelines. *Pharmacol Res* 2021 166: 105530.
- Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, et al.* Sodium—glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J Hypertens* 2021; 39: 1090-7.
- Koufakis T, Grammatiki M, Kotsa K.* Type 2 diabetes management in people aged over seventy-five years: targets and treatment strategies. *Maturitas* 2021; 143: 118-26.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ

Δημήτρης Ρίχτερ

Καρδιολόγος, Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Γνωρίζουμε την άμεση συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου και πώς ο σακχαρώδης διαβήτης υπερδιπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου τόσο άμεσα με τη βλαπτική επίδραση της γλυκαιμίας στα αγγεία όσο και έμμεσα αυξάνοντας την αρνητική επίδραση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου.

Για τα πρώτα δέκα χρόνια εμφάνισης της διαβητικής νόσου αυτό που μετρά για την αποφυγή των καρδιαγγειακών συμβάντων είναι η καλή ρύθμιση υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, διακοπή καπνίσματος κτλ.

Μετά τα δέκα χρόνια αρχίζει κι εμφανίζεται η σημασία της καλής ρύθμισης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα.

Αυτό που ήταν για πολλά χρόνια άγνωστο ήταν το πώς δρουν τα αντιδιαβητικά φάρμακα στην καρδιά. Το γεγονός πως μειώνουν το σάκχαρο είναι θετικό για την υγεία μας αλλά ως φάρμακα είναι ασφαλή;

Το 2008 υπήρξε προσωρινή ανάκληση ενός αντιδιαβητικού φαρμάκου, της ροσιγλιταζόνης, για αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Τότε το FDA ζήτησε από όλα τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα να διεξάγουν μία μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας στα πλαίσια της άδειας κυκλοφορίας τους στο ευρύ κοινό.

Όταν οι πρώτες γενεές αντιδιαβητικών φαρμάκων εμφάνιζαν απόλυτη καρδιαγγειακή ασφάλεια αισθανόμασταν πολύ ικανοποιημένοι από το γεγονός αυτό.

Στη συνέχεια είδαμε τις δύο νεότερες γενιές φαρμάκων, τους SGLT2 αναστολείς και τους GLP1 αγωνιστές, να αλλάζουν τελείως τα δεδομένα και να προκαλούν μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι δύο αυτές κατηγορίες αντιδιαβητικών δρουν με διαφορετικό τρόπο και πιθανότατα ωφελούν με διαφορετικό τρόπο τους ασθενείς. Οι SGLT2 δρουν αποβάλλοντας γλυκόζη με τα ούρα και έχουν μεγάλο όφελος στη μείωση των θανάτων και νοσηλειών καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και στην πρόληψη αυτής. Αντίθετα οι ενέσιμοι αγωνιστές GLP1 μειώνουν βάρος, πίεση και χοληστερίνη και η ευεργετική τους δράση γίνεται μέσω μείωσης εμφραγμάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Μετά την παρουσίαση των μελετών DECLARE της δαπαγλιφλοζίνης, CANVAS της καναγλιφλοζίνης και EMPAREG της εμπαγλιφλοζίνης (η οποία στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της Στοκχόλμης το 2015 έδειξε τη μείωση των θανάτων καρδιαγγειακής ή οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 38% και 32% αντίστοιχα), ήταν εμφανές το όφελος των φαρμάκων αυτών στη μείωση θανάτων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό που δεν ήταν γνωστό είναι αν τα φάρμακα αυτά θα ήταν εξίσου αποτελεσματικά και σε μη διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Κάτι που απαντήθηκε αρχικά για τη δαπαγλιφλοζίνη, δηλαδή η μείωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τόσο των καρδιαγγειακών θανάτων όσο και της ολικής θνησιμότητας, η οποία ήταν όμοια τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς στη μελέτη DAPA-HF. Αυτό σήμαινε πως τα φάρμακα αυτά δρουν όχι μόνο στους διαβητικούς ασθενείς αλλά και στους μη διαβητικούς με την ίδια αποτελεσματικότητα.

Παρόμοια αποτελέσματα είχαμε και στην EMPEROR της εμπαγλιφλοζίνης με μείωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των καρδιαγγειακών θανάτων.

Μία νέα ένδειξη ως φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας βρέθηκε μέσα από τις μελέτες ασφαλείας των SGLT2 και φαίνεται πως η σημασία τους στη φαρμακολογία θα είναι πολύ σημαντικότερη στη θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης συγκριτικά με τη δέση τους στον φαρμακευτικό αντιδιαβητικό αλγόριθμο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 26; 373: 2117-28.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Packer M, Anker S, Butler J. et al,* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ. ΟΙ ΒΕΒΑΙΟΤΗΤΕΣ**

Ανδρέας Μελιδώνης

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής
Διαβητολογικού – Καρδιομεταβολικού Κέντρου, Metropolitan Hospital, Αθήνα

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι αναμφισβήτητη η μεταβολική πανδημία του 21^{ου} αιώνα λόγω της παγκοσμιοότητάς του, της διαχρονικά αυξανόμενης επιδημιολογικής του εικόνας και των κρίσιμων χρόνιων επιπλοκών του. Από αυτές η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) και η διαβητική νεφρική νόσος (CKD) είναι οι πλέον σημαντικές. Ο ΣΔ σχετίζεται με 2-4 φορές αυξημένο κίνδυνο CVD, ενώ η παρουσία CVD στον διαβητικό ασθενή σχεδόν τριπλασιάζει τον κίνδυνο θνητότητας. Η παρουσία CKD αυξάνει επίσης ιδιαίτερα τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας, έως 6 φορές επί λευκωματινουρίας και έως 15 φορές επί λευκωματινουρίας και μειωμένης σπειραματικής διήθησης (GFR).

Ως εκ τούτου είναι ευνόητο γιατί τα τελευταία χρόνια, στο πλαίσιο οριοθέτησης της αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής, γίνεται ιδιαίτερη επικέντρωση στην τεκμηρίωση του κινδύνου του ασθενούς και τον προσδιορισμό αντιδιαβητικών αγωγών που θα έχουν ενδεχόμενα καρδιαγγειακή και νεφρική προστασία.

Οι μελέτες καρδιαγγειακής προστασίας (CVOTs) όλων των νέων αντιδιαβητικών αγωγών (αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1 ή GLP-1RA, αναστολείς SGLT-2 ή SGLT-2i) προσέφεραν πολλά χρήσιμα δεδομένα για την αξιολόγηση των αγωγών αυτών και τη συμβολή τους στην καρδιονεφρική προστασία.

Έτσι από αυτές τις CVOTs τεκμηριώθηκε:

- > Καρδιαγγειακή ασφάλεια (αλλά όχι καρδιαγγειακό όφελος) από όλους τους αναστολείς DPP-4. Μόνο η saxagliptin συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.
- > Καρδιαγγειακό όφελος-, δηλαδή σημαντική μείωση του πρωτογενούς τελικού καρδιαγγειακού σημείου και των MACE (μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα) με τη χορήγηση των περισσότερων GLP-1RA (liraglutide – μελέτη LEADER, semaglutide – μελέτη SUSTAIN-6, dulaglutide – μελέτη REWIND) στους ασθενείς δευτερογενούς πρόληψης (ασθενείς με γνωστή CVD ή λίαν υψηλού κινδύνου για CVD).
Επίσης, σημαντική μείωση των MACE τεκμηριώθηκε με τη χορήγηση SGLT-2i (empagliflozin – μελέτη EMPEREG OUTCOME, canagliflozin – μελέτη CANVAS).
Η liraglutide από τους GLP-1RA και η empagliflozin από τους SGLT-2i συνδέθηκαν και με σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.
- > Σημαντική μείωση του τελικού νεφρικού σημείου (δευτερογενές καταληκτικό σημείο) με τους SGLT-2i (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, sotagliflozin στις αντίστοιχες CVOTs). Στις μελέτες DAPA-CKD (dapagliflozin vs placebo) και CREDENCE (canagliflozin vs placebo) όπου οι νεφρικές εκβάσεις ήταν πρωτογενές τελικό σημείο επίσης τεκμηριώθηκε η ευνοϊκή νεφροπροστατευτική δράση των SGLT-2i.
Στις CVOTs των GLP-1RA υπήρχε σημαντική μείωση των νεφρικών εκβάσεων με τους GLP-1RA μόνο όταν στο τελικό νεφρικό σημείο συμπεριλαμβανόταν η λευκωματινουρία.
- > Σημαντική μείωση του κινδύνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια με όλους τους SGLT-2i, ανεξάρτητα από το εάν υπήρχε ή όχι ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς. Στις μελέτες DAPA-HF (dapagliflozin vs placebo σε ασθενείς με καρδιακή ανε-

πάρκεια, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης – HFrEF) και EMPEROR (empagliflozin vs placebo στον ίδιο πληθυσμό) τεκμηριώθηκε σημαντική μείωση του πρωτογενούς πλέον τελικού σημείου (νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή CVD θάνατος) στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με HFrEF.

Όσον αφορά τους GLP-1RA διαπιστώθηκε ουδέτερη δράση στον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.

Επειδή δε οι δύο συγκρινόμενες ομάδες (ομάδα παρέμβασης – ομάδα control) στις CVOTs είχαν παρόμοια μέσα επίπεδα HbA1c, παρόμοια δηλαδή γλυκαιμική ρύθμιση (ήταν τέτοιος ο σχεδιασμός των μελετών), είναι προφανές ότι οι ιδιαίτερες πλειοτροπικές, συστημικές δράσεις των GLP-1RA και SGLT-2i συνέβαλαν ιδιαίτερα στα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα.

Ταυτόχρονα βέβαια από την ανάλυση των CVOTs προέκυψαν και άλλα ενδιαφέροντα συμπεράσματα:

> Δεν υπήρξε μείωση των MACE στους ασθενείς πρωτογενούς πρόληψης (στοιχείο στους ασθενείς δηλαδή που είχαν μόνο παράγοντες κινδύνου). Στις αντίστοιχες μεταanalύσεις των SGLT-2i και GLP-1RA αλλά και στις επιμέρους CVOTs, με εξαίρεση την dulaglutide στη μελέτη REWIND, σε καμία CVOT δεν δείχθηκε μείωση των MACE στον πληθυσμό αυτό.

Χωρίς αμφιβολία πάντως τα δεδομένα είναι ισχυρά για την καρδιοεφροπροστατευτική δράση των GLP-1RA και των SGLT-2i τουλάχιστον στους ασθενείς με ΣΔ2 και CV νόσο ή στους ασθενείς με ΣΔ υψηλού κινδύνου για CV νόσο.

Ανάλογα διαμορφώθηκαν και οι κατευθυντήριες οδηγίες ADA, EASD και ΕΔΕ. Σύμφωνα με τις οδηγίες ADA 2021 στους ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική CVD (ASCVD) ή υψηλού κινδύνου (>55 ετών με αγγειακή στένωση >50% ή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), ανεξαρτήτως επιπέδων baseline A1c, ή χρήση metformin, συνιστάται χορήγηση GLP-1RA με τεκμηριωμένο CV όφελος ή εναλλακτικά SGLT-2i.

Στους ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ συνιστάται SGLT-2i επίσης ανεξαρτήτως επιπέδων A1C ή χρήσης metformin.

Στους ασθενείς με CKD συνιστώνται κυρίως οι SGLT-2i και σε δεύτερο βαθμό ή εναλλακτικά GLP-1RA.

Στην ίδια κατεύθυνση προτεραιότητας κινούνται και οι οδηγίες ΕΔΕ 2020.

Είναι προφανές ότι πλέον με τα σημαντικά δεδομένα των CVOTs και τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του ΣΔ της καρδιαγγειακής και της χρόνιας νεφρικής νόσου έχουμε περάσει οριστικά από τη γλυκοκεντρική θεώρηση της αντιμετώπισης του διαβήτη, στην ασθενοκεντρική προσέγγιση, στην καρδιαγγειακή αξιολόγηση και διαστρωμάτωση του ασθενούς και στην επιλογή αντιδιαβητικών αγωγών που θα διασφαλίσουν καρδιαγγειακή και νεφρική προστασία και όφελος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52-60.

Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 203-11.

Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021 Feb; 232: 10-22.

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ2. Κατευθυντήριες οδηγίες 2020 για την διαχείριση του ατόμου με ΣΔ. 2020; 8: 33-51.

American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabete-2021. *Diab Care* 2021; 44 (Suppl.1): s112-124.

**ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΕΣ ΣΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ,
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ**

Απόστολος Γ. Τσάπας

Καθηγητής Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη ΑΠΘ, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου,
Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την επιλογή αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όπως διαμορφώνονται τα τελευταία χρόνια, έχουν καταλήξει σε μία σειρά κοινών συστάσεων για τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, που βασίζονται στην ύπαρξη οριστικών απαντήσεων σε έναν μεγάλο αριθμό κλινικών ερωτημάτων. Εντούτοις, υπάρχει και μία σειρά κλινικών προβλημάτων για τα οποία εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές αβεβαιότητες και διαφωνίες δεδομένης της ύπαρξης αντιφατικών ευρημάτων ή της απουσίας σχετικών δεδομένων από κλινικές δοκιμές υψηλής αξιοπιστίας.

Ένα από τα πιο παλιά (και ακόμη αναπάντητα) ερωτήματα έχει να κάνει με τη θέση της μετφορμίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπό το πρίσμα μάλιστα των νεότερων κανονιστικών οδηγιών που επιτάσσουν την επιλογή θεραπείας σύμφωνα με το καρδιαγγειακό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του κάθε φαρμάκου. Μολονότι η μετφορμίνη είναι ένα από τα παλαιότερα και πλέον χρησιμοποιούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα, τα σχετικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είναι περιορισμένα. Σημαντικότερο εύρημα είναι αυτό της UKPDS 34 η οποία κατέδειξε την ευεργετική επίδραση του εντατικοποιημένου γλυκαιμικού ελέγχου με μετφορμίνη σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τη συμβατική αντιμετώπιση με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Η απουσία όμως σαφών δεδομένων για την καρδιαγγειακή ασφάλεια της μετφορμίνης ανεξάρτητα από τον γλυκαιμικό έλεγχο διατηρεί ακόμη σημαντική αβεβαιότητα γύρω από τη θέση της στον θεραπευτικό αλγόριθμο του διαβήτη τύπου 2. Τις αμφιβολίες αυτές δεν κατάφεραν να διαλευκάνουν τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα από πιο βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές, τα οποία υποδεικνύουν την έλλειψη κλινικά σημαντικών διαφορών από τους άλλους αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες σε σκληρές καρδιαγγειακές εκβάσεις, ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας VA-IMPACT αναμένεται να δώσει απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα.

Ένα άλλο ερώτημα έχει να κάνει με το ποια είναι η βέλτιστη επιλογή ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μεταξύ των GLP-1 αγωνιστών (GLP-1 RAs) και των SGLT-2 αναστολέων (SGLT-2i) στους ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική νόσο. Τα δεδομένα από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζουν ότι η χρήση των SGLT-2i μπορεί να συνδέεται με σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας σε σχέση με τους GLP-1 RAs. Το εύρημα αυτό όμως φαίνεται να καταρρίπτεται με βάση τα αποτελέσματα πολλαπλών άλλων σχετικών συστηματικών ανασκοπήσεων, οι οποίες καταδεικνύουν τον ισότιμο ευνοϊκό ρόλο αμφοτέρων των κατηγοριών για τους ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αναπάντητο όμως παραμένει ακόμη το ερώτημα για τον δυναμικό ρόλο της συγχορήγησης των δύο κατηγοριών και την πιθανότητα αθροιστικής ή συνεργικής δράσης σε σκληρά καταληκτικά σημεία. Δυστυχώς, τα ελάχιστα δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά με τον συνδυασμό των παραπάνω κατηγοριών περιορίζονται στην επίδρασή τους σε σειρά βραχυπρόθεσμων εκβάσεων όπως ο γλυκαιμικός έλεγχος, το σωματικό βάρος και η αρτηριακή πίεση.

Αντίστοιχη αβεβαιότητα διατηρείται για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των κα-

τηγοριών αυτών σε ειδικές κατηγορίες όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, και κυρίως αυτοί άνω των 75 ετών, ή οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Ειδικότερα, για τους ηλικιωμένους ασθενείς τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων αναλύσεων υπο-ομάδων από μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, η οποία επιβεβαιώνει και για τους ασθενείς άνω των 65 ετών την ευεργετική δράση των GLP-1 RAs και των SGLT-2i. Αντίστοιχα δεδομένα από αναλύσεις υποομάδων, καθώς και από μεμονωμένες μελέτες χρησιμοποιούν οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της νεφρολογικής επιστημονικής κοινότητας (KDIGO) για να τεκμηριώσουν τη χρήση των SGLT-2i σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Παρόμοια, σημαντικές αμφιβολίες υπάρχουν και για τις ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των μεμονωμένων ουσιών της κάθε κατηγορίας, και κατ' επέκταση για τη θέση της κάθε ουσίας στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Δεδομένης της έλλειψης αρκετών μελετών που να συγκρίνουν απευθείας φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, τα στοιχεία για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα προέρχονται κυρίως από μετα-αναλύσεις δικτύου με συγκρίσεις σε επίπεδο ουσιών.

Τέλος, ίσως το σημαντικότερο αναπάντητο ερώτημα που παραμένει έχει να κάνει με τη θέση των νεότερων φαρμάκων στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, είτε σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά χωρίς εγκατεστημένη νόσο, είτε σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αβεβαιότητα αυτή αφορά τόσο στη δράση των φαρμάκων όσο και στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και την κλινική σημασία της όποιας επίδρασής τους στην απόλυτη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al.* GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737.
- Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1857-68.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al.* Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.
- Silverii GA, Monami M, Mannucci E.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1052-6.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al.* Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-86.