

Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου- γλυκόζης 2

Θεοδώρα Β. Λούφα¹, Δημήτριος Παππάς¹, Γεώργιος Βαρσάμης², Αλεξάνδρα Κωνσταντινίου¹,
Αικατερίνη Μαραγκού¹, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος¹, Αιμιλία Λαζάρου¹, Αικατερίνη Κουτσή¹, Χένια
Ποιμενίδη¹, Κλάρα Ίσσου¹, Ανθούλα Ευσταθιάδου¹, Θωμαΐς Καλογήρου¹, Αθανάσιος Φόρτης¹

¹Β Παθολογικό Τμήμα & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

²Κέντρο Υγείας Βάρης

Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2

Th. V. Loufa¹, D. Pappas¹, G. Varsamis², A.Konstadinou¹, Ai. Maragou¹, F-G. Ramfos¹,
Ai. Lazarou¹, Ai. Koutsi¹, X. Pimenidi¹, K. Issou¹, A. Efstathiadou¹, Th. Kalogirou¹, At. Fortis¹

¹2st Dept. of Internal Medicine & Outpatient Diabetes Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Health Center Varis

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση
Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λούφα
Λυκούργου - 34
Καλλιθέα ΤΚ.17676
email: atloufa@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2 (ΣΔτ2) είναι γνωστόν ότι λαμβάνει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Η εκτιμώμενη συνολική επίπτωση στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 14,35% κατά τα έτη 2011-2012 και του προδιαβήτη 38%, υποδεικνύοντας την σοβαρότητα του φορτίου της νόσου. Ποσοστό 50% των διαβητικών ασθενών θα καταλήξουν από καρδιαγγειακά συμβάματα και πάνω από 40% θα εμφανίσουν χρόνια νεφρική νόσος. Ο ΣΔτ2 είναι εξελισσόμενη νόσος που απαιτεί πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων για να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος. Ωστόσο παρά τις υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές το ποσοστό των ασθενών με ΣΔτ2 το οποίο επιτυγχάνει τους θεραπευτικούς στόχους είναι μικρό καθιστώντας αναγκαίες νέες κατηγορίες φαρμάκων που να στοχεύουν στις

παθογενετικές διαταραχές του ΣΔτ2.

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 του εγγύς σωληναρίου (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) είναι μια νεότερα αντιδιαβητική κατηγορία φαρμάκων που έχουν ως μηχανισμό δράσης να μειώνουν την υπεργλυκαιμία χωρίς την παρέμβαση της ινσουλίνης. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στον μηχανισμό δράσης τους, στις ενδείξεις χορήγησης, στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στα καρδιαγγειακά οφέλη, στην επίδρασή τους στην νεφρική λειτουργία και άλλα πιθανά μεταβολικά πλεονεκτήματα.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2, θεραπεία, συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2, αναστολείς.

ABSTRACT

Type 2 diabetes, it is known, has attained the status of a global pandemic. 50% of diabetic's patients will end up with cardiovascular events and over 40% will develop chronic kidney disease. T2DM is an progressive disease that requires multiple classes of drugs to achieve the glycemic goal. However, despite existing antidiabetic treatments, the proportion of patient's with T2DM achieving therapeutics targets is small, necessitating new classes of drugs that target pathogenic disorders of T2DM. Sodium-glucose cotransporter inhibitors

2 are a newer antidiabetic class of drugs which have a mechanism of action to reduction hyperglycemia without insulin intervention.

In this review we will discuss about their mechanism of action, indications for administration, side effect, cardiovascular benefits, their effect on renal function and other potential metabolic benefits.

Key words: diabetes mellitus type 2; therapy; sodium-glucose cotransporter 2; inhibitors

Εισαγωγή

Το 2013, σύμφωνα με τον IDF (International Diabetes Federation), 382 εκατομμύρια είχαν διαβήτη και αυτό το νούμερο εκτοξεύεται στα 592 εκατομμύρια το 2035. Το ετήσιο συνολικό οικονομικό κόστος παγκοσμίως για τον ΣΔτ2 εκτιμάται ότι είναι 825 δισεκατομμύρια και είναι η κύρια αιτία της καρδιαγγειακής και της τελικής νεφρικής νόσου^{1,2}.

Για δεκάδες ετών, οι θεραπείες για τον ΣΔτ2 κυρίως στόχευαν στην μείωση της γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων με την υπόθεση ότι εντατική στρατηγική μείωσης της γλυκόζης θα οδηγούσε σε μείωση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Αυτή η προσέγγιση άλλαξε με τα αποτελέσματα καρδιαγγειακών μελετών όπως η ACCORD-(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), η ADVANCE-(Action in Diabetes and Vascular Disease) και η VADT-(Veterans Affairs Diabetes Trial) οι οποίες δεν κατέδειξαν σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔτ2. Ακόμα μεταanalύσεις αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι μερικές θεραπευτικές στρατηγικές μπορεί ακόμα να είναι βλαβερές εξ αιτίας σημαντικών ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως η υπογλυκαιμία και η αύξηση του σωματικού βάρους.

Πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων είναι σήμερα διαθέσιμες για την θεραπεία του ΣΔτ2 (ινσουλίνη, μετφορμίνη, σουλφονουριδίες, γλιταζόνες, DPP-4 αναστολείς, αγωνιστές υποδοχέων GLP-1). Παρ' όλα αυτά, σημαντικές παρενέργειες περιορίζουν την χρήση τους σχετικά με το καρδιαγγειακό όφελος και μερικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας^{3,4}.

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης του εγγύς σωληναρίου-2 (Sodium Glucose Co-Transporter -2 Inhibitors -SGLT2i) στηρίζονται στην θεραπευτική στρατηγική να μειώνουν το φορτίο γλυκόζης στο αίμα, εκκρίνοντας την διηθούμενη γλυκόζη από τους νεφρούς στα ούρα και παρεμποδίζοντας την πρόσληψη της γλυκόζης διαίτης από το έντερο. Αυτή η νέα κατηγορία φαρμάκων αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τον πληθυσμό με υψηλό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε

διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς όπως επίσης για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και με μη-αλκοολική λιπώδη στεατοηπατίτιδα^{5,6}.

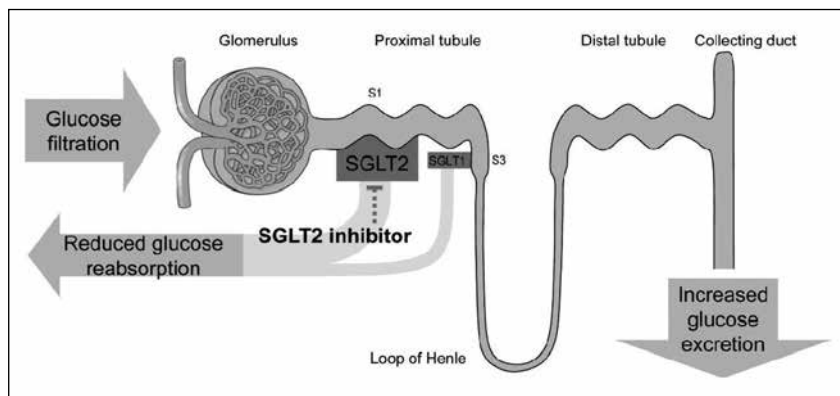
1. Μηχανισμός δράσης

Η γλυκόζη διηθείται στα νεφρικά σπειράματα καθημερινά σε ποσότητα 180gr και επαναρροφάται μαζί με νάτριο στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο. Αυτό επιτυγχάνεται με την βοήθεια παθητικών μεταφορέων γλυκόζης και με τους ενεργείς συμμεταφορείς SGLT2. Η ποσότητα της εναπομείνουσας γλυκόζης γίνεται δια μέσου του συστήματος των μεταφορέων SGLT1 που εδράζουν στο ευθύ τμήμα του κατιόντος εγγύς σωληναρίου και συμμετέχουν ολιγότερο από 10% στην επαναρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης. Με τους αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων αναστέλλεται η δράση της πρωτεΐνης στους νεφρούς του συμμεταφορέα νατρίου - γλυκόζης η οποία καλείται υπότυπος 2. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα να μη συσσωρεύεται και να αποβάλλεται με τα ούρα. Οι SGLT1 πρωτεΐνες εκφράζονται και στο λεπτό έντερο (εικ.1).

Ο πρώτος αναστολέας SGLT2 ήταν η φλοριζίν που ανακαλύφθηκε το έτος 1835 από τον φλοιό των ριζών, φύλλων, βλαστών και φρούτων των δένδρων που παράγουν μήλα από Γάλλους χημικούς. Σύντομα ανευρέθηκε ότι αυξάνει την έκκριση της γλυκόζης στα ούρα στους υγιείς. Λόγω της μη εκλεκτικής φύσης της προκαλούσε σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα. Βάσει του μορίου φλοριζίνης οι ερευνητές ανέπτυξαν από του στόματος ειδικούς αναστολείς του SGLT2 και SGLT1 για να αποφύγουν τις γαστρεντερικές παρενέργειες και που να έχουν αντιδιαβητική δράση⁷. Λόγω του μηχανισμού δράσης ο κίνδυνος για υπογλυκαιμίες είναι πολύ μικρός αφού δεν επηρεάζεται η παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας⁸.

Οι αναστολείς που κυκλοφορούν και είναι εγκεκριμένοι από τον FDA (Food and Drug Administration) είναι τρεις και είναι:

• Empagliflozin-Jardiance



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης των SGLT2 αναστολέων στην θεραπεία του ΣΔτ2. Glomerulus=σπείραμα, Glucose filtration=Διήθηση γλυκόζης, Reduced glucose reabsorption=μειωμένη επαναρρόφηση γλυκόζης, SGLT2=Sodium Glucose Co-Transporter-2=Συμμεταφορείς Νατρίου-Γλυκόζης -2, Proximal Tubule=Εγγύς σωληνάριο, Distal Tubule=Άπω σωληνάριο, Loop Henle=Αγκύλη Henle Collecting Duct=Αθροιστικό σωληνάριο, Increased glucose excretion=Αυξημένη έκκριση γλυκόζης.

Ανακτηθέν: Robert G Moses, Stephen Colagjuri, Carol Pollock. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes AMJ 2014;7 :405–415

- Dapagliflozin- Forxiga (ΗΠΑ-Farxiga)
- Canagliflozin- Invokana

Η empagliflozin έχει την μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2. Υπάρχουν και άλλες ίδιες χημικές ενώσεις υπό επεξεργασία όπως η “ertugliflozin” και μόνο στην Ιαπωνία η “Ipragliflozin”, “Luseogliflozin” και “tocogliflozin” που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο προσεχές μέλλον⁹.

2. Δράση αναστολέων SGLT2

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν χρήσιμη επιλογή στους παχύσαρκους, όπου είναι επιθυμητή η απώλεια βάρους. Έχει αναφερθεί από κλινικές μελέτες ότι μπορεί να προκύψει σε διάστημα 18-104 εβδομάδων απώλεια βάρους 1 έως 4 κιλά και έχει υποστηριχθεί ότι οφείλεται σε μείωση του όγκου πλάσματος, αλλά έχει καταδειχθεί ότι 2/3 του απολεσθέντος βάρους έχει χαθεί από τον λιπώδη ιστό ιδίως από τον κοιλιακό λιπώδη ιστό^{10,11}. Σε περίπτωση σύγχρονης χορήγησης με ινσουλίνη μπορεί να εξασθενήσει την πρόσληψη βάρους.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς ασθενείς θεωρείται ότι οφείλεται στην διουρητική δράση και στην ελάττωση του όγκου πλάσματος αλλά είναι αποδεκτή και η ανασταλτική τους δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Λόγω της ωσμωτικής διούρησης μπορεί να επέλθει μείωση του όγκου πλάσματος με αποτέλεσμα αύξηση της ουρίας του αίματος, αίσθημα δίψας και ορθοστατική υπόταση αλλά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι μικρό (<3%). Επιπλέον μπορεί να αυξήσουν την HDL-C και την LDL-C, ο λόγος που αυξάνεται η LDL-C είναι άγνωστος. Επίσης προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του ουρικού οξέος επι-

φέροντας ουρικοζουρία, για τον μηχανισμό της οποίας χρειάζονται μελλοντικές μελέτες^{12,13}.

Έλεγχος γλυκόζης: Σε μια μετα-ανάλυση καταδείχθηκε μείωση της HbA1c στις 24 εβδομάδες και της γλυκόζης νηστείας¹⁴. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη 1.450 ασθενών η μείωση της HbA1c που επιτεύχθηκε με την καναγλιφλοζίνη 100mg ήταν 0,65%, με την καναγλιφλοζίνη 300mg ήταν 0,74%¹⁵. Η νταπαγλιφλοζίνη όταν προσετέθει σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη και σουλφονουλουρία μειώθηκε η HbA1c κατά -0,86% στις 24 εβδομάδες¹⁶.

Η εμπαγλιφλοζίνη σε διάστημα 78 εβδομάδων σε μελέτη τυχαίοποιημένη διπλή -τυφλή κατέδειξε μείωση της HbA1c κατά -0,5±0,1% με 10mg ενώ με 25mg κατά -0,6±0,116. Η χαμηλή τιμή γλυκόζης και η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την χρήση των SGLT2 βελτιώνει την λειτουργία των β-κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔτ2 με αποτέλεσμα περαιτέρω βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου^{3,17}.

3. Ανεπιθύμητες παρενέργειες

Ουρογεννητικές λοιμώξεις είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Συνήθεις λοιμώξεις συμπεριλαμβάνουν αιδοιοκολπίτιδες στις γυναίκες όπως επίσης βαλανίτιδες και βαλανοποσθιτιδες στους άνδρες. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων είναι 2πλάσιες φορές στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφορά με μεταξύ των τριών SGLT2. Οι λοιμώξεις μπορεί να προληφθούν με την δέουσα υγιεινή και με την χρήση αντιμυκητιασικής θεραπείας. Οι λοιμώξεις προκαλούνται από την αυξημένη έκκριση της γλυκόζης^{18,19}.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αναφέρεται από μελέτες ότι έχουν μικρότερη αύξηση συγκριτικά με τις λοιμώξεις γεννητικών οργάνων αλλά σαφώς υποστηρίζεται η αύξηση των αυτών σε ασθενείς που ελάμβαναν SGLT2²⁰⁻²². Πάντως, σε μια πρόσφατη μεταανάλυση 50.880 ασθενών πασχόντων από ΣΔτ2 που δημοσιεύτηκε το 2018 δεν καταδείχθηκε αύξηση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συγκρινόμενο το αποτέλεσμα μεταξύ των τριών SGLT2 και placebo²³.

Τον Μάιο του 2015 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) εξέδωσε οδηγίες για τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης διαβητικής κετοοξέωσης με την χρήση των SGLT2. Πιθανοί μηχανισμοί είναι ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα τα οποία ακολουθούν το ερέθισμα της γλυκόζης μειώνονται με την χρήση SGLT2 ενώ η γλυκαγόνη πλάσματος αυξάνεται. Η σχετική υποϊνσουλιναιμία δεν παρεμποδίζει την αναστολή της λιπόλυσης με αποτέλεσμα αυξημένη ποσότητα ελευθέρων λιπαρών οξέων να εισέρχονται στην κυκλοφορία. Σε κατάσταση νηστείας και με χαμηλή ινσουλίνη η περίσσεια ποσότητα των ελευθέρων λιπαρών οξέων οδηγεί στην κετογένεση. Οι περιπτώσεις που αναφέρουν διαβητική κετοοξέωση (ΔΚΟ) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν SGLT2 αυξάνουν, οδηγώντας τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς να εκδίδουν ενημέρωση με την πιθανότητα πρόκλησης (ΔΚΟ) εξ' αιτίας της αναφερόμενης δράσης, όπου λόγω απουσίας έκδηλης υπεργλυκαιμίας μπορεί να διαλάβει η υπάρχουσα ΔΚΟ²⁴. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 που έχουν χαμηλό C-πεπτιδίο έχουν υψηλότερο δείκτη κινδύνου ΔΚΟ²⁵. Αναφέρεται ότι ασθενείς που αναπτύσσουν ΔΚΟ, έχουν εκτεθεί σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις, όπως χειρουργική επέμβαση (Stress)²⁵. Δεν πρέπει πάντως η επαγρύπνηση για την ΔΚΟ να περιορίζεται σε υποπληθυσμό με συννοσηρότητες γιατί μπορεί να προκύψει ανά πάσα στιγμή κατά την διάρκεια χρήσης των SGLT2²⁶⁻²⁸.

Διάφορες μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν ότι οι SGLT2 αλλοιώνουν την ομοιοστασία φωσφόρου και ασβεστίου και μπορεί να προκαλέσουν κατάγματα οστών²⁹⁻³¹.

Η πιθανότητα ακρωτηριασμού κάτω άκρου με την χρήση των SGLT2 έχει μεγάλη ετερογένεια. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος έχει συσχετισθεί με την λήψη της καναγλιφλοζίνης³². Όσον αφορά την γάγγραινα Fournier έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στην μελέτη Declare-Timi 58 με την λήψη νταπαγλιφλοζίνης³³.

4. Καρδιαγγειακά οφέλη

Παγκοσμίως περίπου 422 εκατομμύρια των ενηλίκων έπασχαν από διαβήτη το 2014 σε σύγκριση με τα 108 εκατομμύρια το 1980. Η συνολική επίπτωση του διαβήτη έχει σχεδόν διπλασιασθεί από το 1980 ανοδικά από 4,7% στο 8,5% στο πληθυσμό των ενηλίκων και μεταξύ

αυτών σε ποσοστό πάνω από 50% η θνητότητα είναι από καρδιαγγειακά νοσήματα^{34,35}.

Η ύπαρξη του διαβήτη 2πλασιάζει έως 5πλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και 60%-80% αυξάνει η πιθανότητα της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς που έχει επιβεβαιωθεί καρδιακή ανεπάρκεια^{36,37}.

Παρ' όλο που η παρέμβαση στον τρόπο ζωής είναι το κλειδί του πρώτου βήματος στην θεραπευτική διαχείριση του διαβήτη το πλείστον των διαβητικών ασθενών τελικά θα χρειασθούν φαρμακευτική αγωγή. Πριν το τέλος του 1950 οπότε θεσπίστηκαν και τα διουρητικά μόνο η ινσουλίνη και οι σουλφονουλορίες ήταν διαθέσιμες. Από το 1980 και μετά η μετφορμίνη ήταν η πρώτη επιλογή υπογλυκαιμικού δισκίου για τον διαβήτη τύπου 2 εκτός των περιπτώσεων ασθενών πασχόντων από νεφρική ή ηπατική νόσο³⁸.

Η αντιδιαβητική αγωγή συχνά έχει επιβλαβείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι θειαζολιδίνες συσχετίζονται με οίδημα, νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακή θνητότητα σε ορισμένο υποσύνολο ασθενών^{39,40}.

Οι σουλφονουλορίες συνδέονται με υπογλυκαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο⁴¹. Από το 2008, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) των Η.Π.Α και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicine Agency-EMA) συνέστησαν ότι όλα τα αντιδιαβητικά δισκία που θα κυκλοφορούν στο εξής πρέπει να αποδεικνύουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια.

Η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας ήταν η EMPA-REG OUTCOME στην οποία οι δύο δόσεις (empagliflozin 10mg-20mg) συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (38% μείωση του σχετικού κινδύνου), των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια (35% μείωση του σχετικού κινδύνου) και της ολικής θνητότητας (38% μείωση του σχετικού κινδύνου).

Η εμπαγλιφλοζίνη έχει ένδειξη και στην Ευρώπη και Αμερική για την μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων σε ασθενείς με ΣΔτ2 ασχέτως από την επίδρασή της στην ρύθμιση της γλυκόζης. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνουν την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας^{42,43}.

Αργότερα μετά την δημοσίευση της EMPA-REG OUTCOME ανακοινωθήκαν τα αποτελέσματα της μελέτης CANVAS η οποία σχετιζόταν με την καναγλιφλοζίνη. Φάνηκε πως η δράση της καναγλιφλοζίνης στο

καρδιαγγειακό δεν διαφέρει από της εμπαγλιφλοζίνης. Η χορήγηση της ωστόσο αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων όπως επίσης και το ποσοστό των καταγμάτων χωρίς να έχει τεκμηριωθεί μηχανισμός που να τα εξηγεί. Και η μελέτη DECLARE-TIMI 18 που είχε να κάνει με τη νταπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και μείωση νοσηλειών από καρδιακή ανεπάρκεια με επιπρόσθετες ενδείξεις για πιθανή νεφροπροστασία⁴⁴.

Το Δεκέμβριο του 2016 το FDA⁴⁵ εξέδωσε νέα ένδειξη χορήγησης για την εμπαγλιφλοζίνη που συνιστούσε μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και η οποία ένδειξη επιβεβαιώθηκε ενωρίς το 2018 από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία⁴⁶ με ειδική σύσταση αναφέροντας: Σε ασθενείς με μακροχρόνια υποθεραπεία ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο η προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης θεωρείται ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα όταν προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία συχνή συννοσηρότητα στον Διαβήτη με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Οι αναστολές SGLT2 όπως έχει καταδειχθεί από τις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί αλλά φαίνεται να συμβάλλουν. Α) Αιμοδυναμικοί μηχανισμοί. Β) Αλλαγές στην χρήση των καρδιακών υποστρωμάτων. Γ) Αποκατάσταση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Δ) Ακόμα ωσμωτική διούρηση που προέρχεται από τον διάμεσο χώρο οδηγεί σε ανακούφιση της κυκλοφορικής συμφόρησης.

Από τις τρέχουσες μελέτες η Emperor-Reduced/Preserve ελέγχει εάν είναι δυνατόν οι αναστολές SGLT2 να έχουν αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και σε άτομα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης μη διαβητικά. Η Dapa HF κατέδειξε αποτελεσματικότητα σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα όσον αφορά την βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και της θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Αυτή η προοπτική της κλινικής αποτελεσματικότητας αναμένεται να αποδειχθεί με μεγάλες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη⁴⁷.

5.Νεφρική προστασία

Μετα ανάλυση των κλινικών μελετών (EMPA-REG OUTCOME), (CANVAS), (CREDENCE), (DECLARE-TIMI 58) αναφέρει ότι με την χορήγηση των SGLT-2 μειώνεται ο κίνδυνος της αιμοδιάλυσης, της μεταμόσχευσης ή του θανάτου εξαιτίας νεφρικής νόσου στα άτομα που πάσχουν από ΣΔτ2 και παρέχουν προστασία από οξεία νεφρική νόσο. Από αυτά τα δεδομένα αναδεικνύονται σημαντικές αποδείξεις που υποστηρίζουν την χρήση των SGLT2 στην πρόληψη των μειζόνων νε-

φρικών συμβαμάτων^{48,49}. Πιθανόν η νεφροπροστατική τους δράση να μη έχει να κάνει με τον γλυκαιμικό έλεγχο και με ανεξάρτητους παράγοντες όπως με την μείωση της αρτηριακής πίεσης και με άμεση νεφρική επίδραση. Η μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και η μείωση της αλβουμινουρίας που προκαλούν φαίνεται να συμβάλλουν εις την νεφροπροστασία^{50,51}.

Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (Dapa-CKD) και EMPA-kidney) έχουν ήδη αρχίσει για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της νταπαγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης στην νεφρική έκβαση και στην καρδιαγγειακή θνητότητα.

6.Χρήση και σε άλλες χρόνιες παθήσεις ανεξάρτητα από την παρουσία Διαβήτη

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος, χαρακτηρίζεται από εύρος διαταραχών με υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση). Ο όρος μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα προσδιορίζει υποομάδα του μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος όπου η στεάτωση υπάρχει με βλάβη των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή (στεατοηπατίτις) με ή χωρίς ίνωση. Η ύπαρξη της ίνωσης και η αυξημένη τιμή των τρανσαμινασών συνδέεται με υψηλό ποσοστό ηπατικής ανεπάρκειας με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος⁵². Η ύπαρξη του μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος έχει κακή πρόγνωση και συνδυάζεται με καρδιαγγειακά συμβάντα⁵³.

Ο ΣΔτ2 συνδέεται στενά με ηπατική θνητότητα λόγω μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος και μη -αλκοολικής στεατοηπατίτιδος. Μελέτες που ήθελαν να εκτιμήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των SGLT2 είχαν καταδείξει την ελάττωση της των τρανσαμινασών σε ασθενείς με ΣΔτ2. Αρχικά το αποτέλεσμα αυτό είχε αποδοθεί στην ελάττωση του βάρους σώματος και στην μείωση της A1 γλυκοζυλιωμένης Hb. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των ηπατικών ενζύμων ήταν ανεξάρτητα από την μείωση του σωματικού βάρους⁵⁴⁻⁵⁷.

Με την πιθανότητα άλλων μηχανισμών, πρόσφατα, έχει φανεί ότι η χορήγηση της καναγλιφλοζίνης σε παχύσαρκους μυς συνοδεύεται από μείωση της αρτηριακής ακαμψίας και από αλλαγή στο μικροβίωμά τους. Αναμένεται να αποδειχθεί εάν υπάρχουν τέτοια ευεργετικά αποτελέσματα και στον ανθρώπο⁵⁸.

Συμπέρασμα

Η μελέτη της λειτουργίας των SGLT2 είναι καινοτόμος και συνεχιζόμενη. Αν και αρχικά προτάθηκαν ως αντιδιαβητικά φάρμακα η έρευνα έχει καταδείξει ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών δράσεων. Η αποτελεσματικότητα της δράσης των SGLT2 έχει βρεθεί ότι εξαρτάται από τον ανεύρεση του μεταφορέα στους νεφρούς και την αναστολή του, με συνέπεια την πρόκληση της γλυκοζουρίας

και νατριούρησης. Φαίνεται, ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανεύρεση νέων φυσιολογικών μηχανισμών στην καρδιά και στους νεφρούς. Η αποσαφήνιση των παθολογιοφυσιολογικών μηχανισμών, υπόσχεται στο απώτερο μέλλον ανακάλυψη νέων πιο σφαιρικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την από κοινού αντιμετώπιση της γλυκαιμίας και συγχρόνως τον έλεγχο των μακροαγγειακών, μικροαγγειακών επιπλοκών και μεταβολικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. L. Guariguata, D. R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J. E. Shaw. IDF Diabetes Atlas. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:137–149
2. NCD Risk Factor Collaboration 2016; Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387:1513–1530
3. Daniel F Hsia, Owen Grove, William T Cefalu. An Update on SGLT2 inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24:73-79
4. Christoph Wanner, Nicolaus Marx SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic disease. *Diabetologia* 2018; 61:2134-2139
5. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60:215–225
6. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20:1109–1125
7. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933; 12:1083–1090
8. Sanjay Kalra. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5:355–366
9. Andre J Scheen. An update on the safety of SGLT2 inhibitors *Expert Opinion on Drug*, ανακτήθην: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieds20>
10. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle H et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Can J Diabetes*. 2013;37: S32.
11. Scheen A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(3):213–25.
12. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014; 37:815–29.
13. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35:391–404
14. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:457–66
15. Daniel F Hsia, Owen Grove and William T Cefalu An Update on SGLT2 inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24:73-79
16. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:457–466
17. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011; 60:890–898.
18. Sanjay Karla Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology *Diabetes Therapy* 2014; 5: 355–366
19. Johnsson Kristina M, Ptaszynska Agata, Schmitz Bridget, Sugg Jennifer, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complicat*. 2013; 27:479–84.
20. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;2 9:1295-303.
21. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19:348–355
22. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:473-8.
23. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55:503-14.
24. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes care*. 2015; 38:1638–42.
25. D’Elia JA, Segal AR, Bayliss GP, Weinrauch LA. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and acidosis in patients with type 2 diabetes: a review of US FDA data and possible conclusions. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10:153-58
26. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia* 2018; 73:1008-18.
27. Kim YG, Jeon JY, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1852-58
28. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017; 60:1385-89.
29. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; 3:8-10.
30. Mannucci E, Monami M. Bone fractures with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: how real is the risk? *Drug Saf* 2017; 40:115-19.
31. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:6673.
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf> (latest access March 20, 2019).
33. Vivoti SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;

380:347-57.

34. Global Report on Diabetes 2016. World Health Organization; 2016:1-88

35. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British J Diabetes Vascular Dis.* 2013; 13:192-207

36. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10:330-6

37. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008; 29:1377-85.

38. Kirby MG. Sixty years of diabetes management in primary care. *British J Diabetes Vascular Dis.* 2013; 12:315-20.

39. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, Giugliano RP, Eckel RH, American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1885-94

40. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of randomized trials. *JAMA.* 2007; 298: 1180-8.

41. Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther.* 2018;9:1431-40.

42. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thureson M, Fenici P, Nathanson D, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:709-717.

43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 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.

44. Stephen D. Wiviott, Itamar Raz, Marc P. Bonaca, Ofri Mosenzon et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2019; 380:347-357

45. FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes December 02, 2016;

46. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes.* 2018; 36: 14-37

47. Carolyn S. P. Lam, Chanchal Chandramouli, Vineeta Ahojja, Subodh Verma. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e013389

48. Kristen Monaco, Staff Writer. Meta-Analysis: SGLT-2 Inhibitors Cut Kidney Failure Risk.-Benefits seen across a «broad range» of type 2 diabetes patients. 2019; September 06. Ανακτήθην από www.medpagetoday/nephrology/diabetes/82013

49. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients

with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854

50. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care.* 2016;39(suppl 2):S165-S171.

51. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134:752-772

52. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:656-665

53. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65:589-600

54. Christoph Wanner & Nikolaus Marx SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia* 2018; 61:2134-2139

55. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H et al. Effect of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47:1072-1078

56. Sumida Y, Yoneda M Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 2018; 53:362-376

57. Naser Eddin Gharaibeh Marie-Noel Rahhal Leili Rahimi Faramarz Ismail-Beigi SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019;12 1001-1012

58. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular function and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:62.