



Ο ρόλος των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου- γλυκόζης 2/SGLT2 στην αρτηριακή υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χ. Γράσσο¹ Κ. Λιόδη¹ Α. Πιτταράς¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών σε αυτή. Μετά την ανακάλυψη του ρόλου του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) στην ομοιοστασία της γλυκόζης, η αναστολή του αποτελεί έναν νέο υπογλυκαιμικό μηχανισμό και έχει γίνει ελκυστικός θεραπευτικός στόχος. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές στον σακχαρώδη διαβήτη όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και ο καρδιαγγειακός θάνατος εμφανίζονται 3-4 φορές περισσότερο στον διαβητικό ασθενή και οι μελέτες που σχεδιάστηκαν κατέδειξαν τη χρησιμότητά τους στην καρδιαγγειακή προστασία. Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σε διαβητικούς αλλά και μη, αποτελούν πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και τη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και έμμεσα ήπια αντιπυρετασική δράση.

Λέξεις-κλειδιά: συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή προστασία, υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) είναι μια πρωτεΐνη χαμηλής συγγένειας, που εκφράζεται στο αρχικό τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και είναι υπεύθυνη για την επαναρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας γλυκόζης (80%-90%) στο επίπεδο του σπειράματος¹. Οι αναστολείς SGLT2 θεωρούνται ως μια νέα κλάση υπογλυκαιμικής αγωγής, η οποία οδηγεί σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της αυξημένης γλυκοζουρίας.^{2,3}

Εκτός από την κύρια δράση στην επαναρόφηση της γλυκόζης, οι SGLT2 αναστολείς εμποδίζουν την επαναρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται με τους SGLT2i θα μπορούσε να είναι

συνδυασμένο αποτέλεσμα της χρόνιας νατριουρητικής, καθώς επίσης και της ωσμωτικής διούρησης. Έτσι, η αυξημένη απέκκριση νατρίου στα ούρα επάγει τη μείωση του δραστικού όγκου αίματος, οδηγώντας σε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Σε πρόσφατη μελέτη υπογραμμίστηκε το πιθανό άμεσο νατριουρητικό αποτέλεσμα αυτής της τάξης φαρμάκων⁴. Άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι συμμετέχουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω της χρήσης των SGLT2i, συμπεριλαμβάνουν την αναδιαμόρφωση (remodeling) των νεφρών, τη μείωση της αρτηριακής σκληρίας, την ελάττωση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της σωματικής σύνθεσης με μείωση της λιπώδους μάζας.¹ Τέλος, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς επίσης και της δραστηριότητας του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης,

¹Τμήμα Προληπτικής Καρδιολογίας – Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ» ²Υπερτασικό Ιατρείο Ασκληπιείο Βούλας

✉ **Αλληλογραφία:** Χάρης Γράσσο, Επιστημονικός Συνεργάτης Καρδιολόγος – Υπερτασικό Ιατρείο Ασκληπιείο Βούλας • Διός 7 Μεγίσσια Αττικής • Τηλ.: 6932416496 • E-mail: harigrass@yahoo.gr

μέσω αύξησης της μεταφοράς του νατρίου στην πυκνή κηλίδα στο επίπεδο του νεφρού, αποτελούν δύο καθοριστικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης.^{5,6}

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μια σειρά μελετών έδειξε πως οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να προσφέρουν αξιοσημείωτη καρδιαγγειακή προστασία, επιφέροντας μείωση στους καρδιαγγειακούς θανάτους και παράλληλα επιφέροντας ελάττωση του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια.^{7,8} Μια από τις σταθερότερες μη υπογλυκαιμικές δράσεις των αναστολέων των SGLT2 είναι η μείωση των επιπέδων της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ένας μηχανισμός που αδιαμφισβήτητα διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην επίτευξη καρδιαγγειακού οφέλους αυτής της νέας τάξης φαρμάκων. Θα πρέπει ακόμη να σημειωθεί πως η ανασκόπηση μιας σειράς μελετών σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανέδειξε μια μείωση της τάξεως των 4-10 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης.^{9,10}

Ένας αριθμός προγενέστερων μελετών ανέδειξε πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να ελαττώσει αξιοσημείωτα τους δείκτες καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας. Η μελέτη των Tikkanen και συν. διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης στην αρτηριακή πίεση χρησιμοποιώντας την 24ωρη συνεχή περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε περισσότερους από 800 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι ήταν νορμοτασικοί ή είχαν υπέρταση σταδίου 1. Παρατηρήθηκε σε μια σημαντική ελάττωση της συστολικής, καθώς επίσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή κατά 4/2 mmHg, σε σχέση με την ομάδα του placebo στο σκέλος των 25 mg της εμπαγλιφλοζίνης.¹¹ Επιπροσθέτως, οι Clar και συν. υπέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση, που κυμαινόταν από -1,3 έως -7,2 mmHg σε ασθενείς που ελάμβαναν 10 mg, ενώ οι Rosenstock και συν. ανέφεραν μια μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε απάντηση στη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη, που κυμαινόταν από -0,9 mmHg με τα 50 mg ημερησίως έως -4,9 mmHg με 300 mg ημερησίως (σε σύγκριση με το -1,3 mmHg με το placebo και -0,8 mmHg με τη σιταγλιπίνη αντίστοιχα).^{12,13}

Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση 27 τυχαιοποιημέ-

νων κλινικών μελετών (RCTs) κατέδειξε πως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι SGLT2 αναστολείς μειώνουν τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4 mmHg (95% CI, -4,4 έως -3,5) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 1,6 mmHg (95% CI, -1,9 έως -1,3).¹⁴ Επίσης, οι Baker και συν. δημοσίευσαν μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών, placebo-ελεγχόμενων μελετών, συμπεριλαμβάνοντας 2.098 ασθενείς, συλλέγοντας πληροφορίες για τα αποτελέσματα των αναστολέων των SGLT2 στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Σε αυτή τη μετανάλυση, οι αναστολείς SGLT2 μείωσαν αξιοσημείωτα τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή κατά 3,76 mmHg (95% CI, -4,23 έως -2,34, $I^2=0,99$) και κατά 1,83 mmHg (95% CI, -2,35 έως -1,31, $I^2=0,76$) αντιστοίχως, ενώ επήλθαν αξιοσημείωτες μειώσεις στην ημερήσια και -σε μικρότερο βαθμό- στη νυκτερινή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η ανάλυση μάλιστα των αποτελεσμάτων της ανωτέρω μελέτης ανέδειξε πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή είναι ημερήσιο φαινόμενο-ιδιότητα αυτής της τάξης φαρμάκων.¹⁵

Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση 43 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και 22.528 ασθενείς από τον Mazidi και συν. αναφέρθηκε σημαντική μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση μετά από θεραπεία με SGLT2 αναστολείς [σταθμισμένη διαφορά μέσης τιμής -2,46 mm Hg (95% CI -2,86 έως -2,06)], ενώ το αντίστοιχο αποτέλεσμα στη διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν -1,46 mm Hg (95% CI -1,82 έως -1,09).¹⁶ Επιπλέον, στη μετα-ανάλυση των Γεωργιανός και Agarwal, όπου εμπεριέχονται επτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες -δύο εκ των οποίων με χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης ως συγκριτικού φαρμάκου- συγκρίθηκαν οι SGLT2 αναστολείς με το placebo, αναφορικά με τα δεδομένα της 24ωρης συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Στην μετα-ανάλυση αυτή αναφέρθηκε πως η αλλαγή από το baseline στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ των SGLT2 αναστολέων και του placebo ήταν -3,62 mmHg (95% CI -4,23, -2,94) και στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση -συμπεριλαμβανομένων των πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών- ήταν -1,70 mmHg (95% CI -2,13, -1,26).¹⁷

Η αξιοσημείωτη πτώση της αρτηριακής πίεσης, πιθανά συμμετέχει στην καρδιαγγειακή προστασία που φάνηκε στις μελέτες των νέων αυτών αντιδια-

βητικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOT) της κατηγορίας ήταν η EMPA-REG OUTCOME. Σε αυτή τη μελέτη λοιπόν, συμμετείχαν 7,020 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD). Η ανωτέρω μελέτη κατέδειξε πως η εμπαγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo ως προς τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Η μελέτη κατέδειξε μάλιστα μια μείωση της τάξεως του 14% στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR, 0,86; 95% CI, 0,74–0,99), κυρίως οδηγούμενο από την κατά 38% μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου (HR, 0,62; 95% CI, 0,49–0,77).¹⁸ Η εμπαγλιφλοζίνη είχε ακόμη ένα ουδέτερο αποτέλεσμα στο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και ως αποτέλεσμα η ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης θεωρείται ευρέως πως θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στην μείωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια (HR, 0,65; 95% CI, 0,50–0,85). Επιπλέον, μειώθηκαν τόσο η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και οι νοσηλείες από όλες τις αιτίες μεταξύ των ασθενών με και άνευ καρδιακής ανεπάρκειας στο baseline.^{19,20}

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη CANVAS έδειξε πως η καναγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, η επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνέβη σε 26,9 συμμετέχοντες ανά 1.000 ασθενοέτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι των 31,5 συμμετεχόντων ανά 1.000 ασθενοέτη στην ομάδα του placebo.²¹ Παράλληλα, η καναγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο των νοσηλείων από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο κατά 22% (HR, 0,78; 95% CI, 0,67–0,91). Το όφελος της καναγλιφλοζίνης εμφανίζεται να είναι όμοιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και σε εκείνους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

Επίσης, σε σύγκριση με το placebo πάντοτε, η καναγλιφλοζίνη ελάττωσε το πρωτογενές καταλη-

κτικό σημείο, τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και την πρόοδο στην αλβουμινουρία σε αμφοτέρως τις ομάδες σύγκρισης. Η μείωση που παρατηρήθηκε στον καρδιαγγειακό θάνατο ή στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζονται να είναι μεγαλύτερες μεταξύ εκείνων με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας [hazard ratio (HR) 0,61, 95% confidence interval (CI) 0,46–0,80], έναντι εκείνων άνευ ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,87, 95% CI 0,72–1,06).²²⁻²⁴

Η DECLARE-TIMI 58 μελέτη θεωρείται ως η μεγαλύτερη CVOT μελέτη ασφάλειας, με βάση τον χρόνο και τον αριθμό των ασθενών. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παράλληλα εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράλληλους κινδύνου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο για την νταπαγλιφλοζίνη έναντι του placebo ήταν 8,8% vs. 9,4% (HR 0,93, 95% CI 0,84–1,03). Η νταπαγλιφλοζίνη δείχτηκε πως είναι ανώτερη στη μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου των νοσηλείων από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο κατά 17% (HR, 0,83; 95% CI, 0,73–0,95)²⁵, ενώ ήταν και μη κατώτερη (αλλά συγχρόνως και μη ανώτερη) στη μείωση του σημείου των μειζόνων καταληκτικών σημείων (MACE) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (60% των ασθενών δεν πάσχει από εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο). Υπήρξε ακόμη ένα ωφέλιμο αποτέλεσμα στα νεφρικά συμπτώματα.

Μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), η νταπαγλιφλοζίνη μείωσε τις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια, την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, καθώς και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Ωστόσο, αυτός ο πληθυσμός αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Πάντως, είναι σπουδαίο να σημειωθεί πως οι μελέτες CANVAS PROGRAM και DECLARE-TIMI 58 συμπεριέλαβαν ασθενείς με και χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο – ASCVD (30% στην CANVAS και 60% στην DECLARE δεν έχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο).²⁶

Η μελέτη DAPA-HF αποτέλεσε την πρώτη μελέτη που έδειξε πως η νταπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη του placebo στην πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου και στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ή άνευ σακχαρώδους διαβήτη. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει

την νταπαγλιφλοζίνη έναντι του placebo σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, των νοσηλειών από καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσα επίσκεψη λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας απαντά σε 16,3% των ασθενών στο σκέλος της νταπαγλιφλοζίνης, σε σύγκριση με το 21,2% στην ομάδα του placebo [HR (95%CI) 0,74 (0,65-0,85), $p < 0,001$], ήτοι 26% μείωση του σχετικού κινδύνου.²⁷ Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι η μείωση σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, ανεξαρτήτως της ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη ή όχι. Για ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η νταπαγλιφλοζίνη ήταν ωφέλιμη, καθώς συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, το όφελος ήταν σταθερό μεταξύ όλου του ηλικιακού φάσματος, σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, μεταξύ του εύρους των baseline λειτουργικών δοκιμασιών και ανεξαρτήτως της θεραπείας υποβάθρου της HFrEF, εμπεριέχοντας τις νεότερες και περισσότερο προηγμένες θεραπείες (ARNI/ICD/CRT).²⁸

Η μελέτη EMPEROR-Reduced έδειξε πως η εμπταγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo στην βελτίωση των συμβάντων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μεταξύ ασθενών με συμπτωματικά σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (HFrEF EF $\leq 40\%$), πάνω από τη βασική θεραπεία υποβάθρου, όπως αυτή προτείνεται από τη θεραπευτική αγωγή των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ανεξαρτήτως της παρουσίας του σακχαρώδους διαβήτη. Όπως και στην DAPA-HF, η πλειοψηφία των ασθενών (50,2%) δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη είχαν κατά μέσο όρο σοβαρότερου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια έναντι εκείνων της DAPA-HF, με ένα μέσο κλάσμα εξώθησης 27% έναντι 31%, έναν μέσο όρο επιπέδων NT-proBNP 1.907 έναντι 1.437, ενώ περισσότερο ποσοστό από 70% των ασθενών της EMPEROR-Reduced είχε ένα κλάσμα εξώθησης στο 30% ή λιγότερο.

Έτσι, όπως στην DAPA-HF, η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου και οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά λιγότερες στο σκέλος της εμπταγλιφλοζίνης σε σύγκριση με το placebo (19,4% vs. 24,7%, HR 0,75, 95% CI, 0,65 to 0,86, $P < 0,001$). Το όφελος μάλιστα επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης στις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρ-

κεια, ενώ υπήρξε ακόμη ορατό όφελος στα νεφρικά συμβάματα. Η ανωτέρω μελέτη εμπεριέχει όμοια ευρήματα με την DAPA-HF για την νταπαγλιφλοζίνη.

Όσον αφορά στη μελέτη CREDENCE, καταδείχθηκε πως η καναγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo ως προς τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση των ανεπιθύμητων νεφρικών συμβαμάτων, μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της καναγλιφλοζίνης στα νεφρικά συμβάντα μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του γεγονότος πως η καναγλιφλοζίνη παρέχει ουσιαστικό συγκριτικό όφελος. Έτσι, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, η τελικού σταδίου νεφρική νόσος (ESRD), ο διπλασιασμός των επιπέδων κρεατινίνης, νεφρικός καθώς και καρδιαγγειακός θάνατος για την καναγλιφλοζίνη έναντι του placebo ήταν 43,2 vs. 61,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη ($p = 0,00001$).

Η καναγλιφλοζίνη επίσης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών και είναι άκρως σημαντικό πως τα οφέλη διαπιστώθηκε πως δεν συσχετιζόνταν με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) αναφοράς. Ένα όμοιο προστατευτικό αποτέλεσμα στα νεφρικά συμβάντα διαπιστώθηκε με την εμπταγλιφλοζίνη στην EMPA-REG OUTCOME, αλλά η CREDENCE ήταν ειδικώς σχεδιασμένη για να ενταχθούν εξαρχής ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και όχι ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως συνέβη στην EMPA-REG OUTCOME.^{30,31}

Πρόσφατα η μελέτη EMPEROR-PRESERVED, με την εμπταγλιφλοζίνη σε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, κατάφερε να πετύχει και τα τρία προκαθορισμένα κριτήρια και να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο, νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διαβητικούς και μη, και στη συνέχεια με την αντίστοιχη μελέτη DELIVER της νταπαγλιφλοζίνης αναφέρθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν μια ομάδα θεραπευτικών αγωγών με πολυεπίπεδα οφέλη, καθώς αυτά τα αντιδιαβητικά φάρμακα δεν βελτιώνουν μόνο τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά ακόμη καταδεικνύεται η επίδρασή τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

παρέχοντας καρδιαγγειακή προστασία. Επιπρόσθετα καταδεικνύεται ότι δεν περιορίζονται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως αλλά και σε μια πολύ πιο δύσκολη ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως που στην πλειονότητα αποτελούν οι υπέρτασικοί ασθενείς.

SUMMARY

C. Grassos, K. Liodi, A. Pittaras

The role of SGLT2 inhibitors in hypertension and heart failure

Arterial Hypertension 2022; 31: 105-110.

SGLT2 inhibitors are a class of medications with unprecedented benefits, as these novel antidiabetic agents not only improve glycemic control but also have a demonstrated impact on reducing cardiovascular risk factors and reduced also deaths and heart failure hospitalisations, in pts with heart failure and reduced ejection fraction. Suffice to say that an important unanswered question remains whether the benefits of SGLT2 inhibitors is present in patients with HFpEF. At the moment the Emperor Preserved EF trial shows also benefit to reduced cardiovascular deaths and hospitalization for heart failure in pts with and without diabetes.

There are two ongoing SGLT2 inhibitor trials designed to investigate the safety and efficacy of SGLT2 inhibitors in HFpEF patients, DELIVER randomized patients to dapagliflozin or placebo and finally DEFINE randomized patients to dapagliflozin or placebo. These studies are expected to be completed in 2022–2023 and redefine the frontiers between SGLT2 inhibitors and HFpEF.

Key-words: heart failure, SGLT2 inhibitors, hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- DeFronzo RA, Norton L, Abdul Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2016; 13: 11-26.
- Plosker GL Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74: 807-24 pmid: 24831734.
- Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014; 74: 2191-209 pmid: 5389049.
- Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? *J Hypertens* 2015; 33: 2185-97.
- Majewski C, Bakris GL. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Mar; 38(3): 429-30.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA SU): 52 week results from a randomised, double blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
- 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 pmid: 28605608.
- 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 pmid: 26378978.
- Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 330-9 pmid: 24631482.
- Škrtić M, Cherney DZI. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 96-103.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420-8.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2: e001007.
- Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Group CDS. Dose ranging effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, as add on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1232-8.
- Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752-72.
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Dixon. Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24 Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta Analysis. *Journal of the American Heart Association* 6(5) May 2017 DOI: 10.1161/JAHA.117.005686.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017 May 25; 6(6): e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
- Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019 Apr; 42(4): 693-700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Worerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa150472.
- Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial *Circulation* 2019; 138: 1384-95.

20. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2017; 137: 405-7.
21. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
22. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function: Data From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138: 1537-50.
23. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 138: 458-68.
24. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al., on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323-34.
25. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
26. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
27. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141: 100-11.
28. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020; 141: 90-9.
29. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
30. 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* 380: 2019; 380: 2295-306.
31. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetes* 2019; 68: 248-57.
32. Emperor Preserved, Stefan Anker et al. NEJM 14 October 2021, 3385-1451-1461