

Αναστολείς SGLT-2 και καρδιαγγειακή προστασία

Αικατερίνη Τρικκαλινού, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Ανδρέας Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Γζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχει γνωστό ότι οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (Sodium-glucose cotransporter, SGLT) 2 μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και κυρίως την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως έχουν δείξει οι μεγάλες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας. Σκοπός της παρούσας εργασίας, συνεπώς, είναι η ανασκόπηση των προτεινόμενων μηχανισμών αυτού του οφέλους. Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στο ρόλο των αναστολέων SGLT-2 στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας με αιμοδυναμικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τη γλυκοζουρία και τη νατριούρηση καθώς επίσης στη βελτίωση της αγγειακής δομής και λειτουργίας. Επιπρόσθετα, γίνεται αναφορά σε στον ρόλο της αναστολής των υποδοχέων SGLT-2 στον ενεργειακό μεταβολισμό του μυοκαρδιακού κυττάρου.



Λέξεις ευρητηρίου: Καρδιαγγειακό όφελος, Καρδιακή ανεπάρκεια, Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, Αναστολείς SGLT-2



Παραπομπή

A. Τρικκαλινού, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Α. Μελιδώνης. Αναστολείς SGLT-2 και καρδιαγγειακή προστασία. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(3): 277-289

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (Sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2 έχουν δείξει πρωτοφανή καρδιακά οφέλη σε μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές που αφορούσαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [1-3]. Συγκεκριμένα, στην μελέτη EMPA-REG OUTCOME, 7.020 άτομα με ΣΔ2

που είχαν στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τον αναστολέα SGLT-2 εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο [2]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση του κύριου καταληκτικού συμβάματος (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Ωστόσο, ιδιαίτερα

εντοπωσιακή ήταν η σημαντική και πρώιμη επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στον καρδιαγγειακό θάνατο και στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, με μείωση κατά 38% και 35% αντίστοιχα. [2-4]. Επιπλέον, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μειώθηκε κατά 32%. Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στα ποσοστά εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ουδέτερη. Το ευεργετικό αποτέλεσμα των αναστολέων SGLT-2 στην καρδιακή ανεπάρκεια επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης (μελέτη CANVAS) όπου 10.142 άτομα με ΣΔ2 και είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είτε πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [1]. Συγκεκριμένα, στη μελέτη CANVAS παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση του ποσοστού νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (σχετικός κίνδυνος 0,67 στη μελέτη CANVAS και 0,65 στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME) [5, 6].

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών έφεραν στο επίκεντρο της θεραπευτικής διαχείρισης των ασθενών με ΣΔ2 την καρδιακή ανεπάρκεια [7-10]. Αν και μέχρι σήμερα οι μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ2 βρίσκονταν στο επίκεντρο της διαχείρισης των ασθενών με ΣΔ2, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια από τις πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές του ΣΔ2 και είναι, στην πραγματικότητα, τόσο συχνή (αν όχι συχνότερη) όσο τα ισχαιμικά επεισόδια [11]. Αν και έχουν γραφτεί πολλά για το πώς ο διαβήτης (με τρόπο ανεξάρτητο από την αθηροσκλήρωση) επηρεάζει το μυοκάρδιο, με τη μορφή της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας,

ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζει την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει υπό συζήτηση [12-14].

Τα άτομα με ΣΔ2 με μεγάλη διάρκεια νόσου ενδέχεται να έχουν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες αλλά να παρουσιάζουν επηρεασμένη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας και συνεπώς να έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια [15]. Φαίνεται ότι τα άτομα αυτά ανταποκρίνονται εξίσου καλά στους αναστολείς SGLT-2 όσον αφορά την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας [16-18]. Πράγματι, το παραπάνω επιβεβαιώνεται από μια ανάλυση υποομάδων της μελέτης CANVAS, η οποία κατέδειξε μια παρόμοια μείωση του σχετικού κινδύνου για νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη (σχετικός κίνδυνος 0,64 και 0,68, αντίστοιχα) [17].

Ένα άλλο σημαντικό και αναπάντητο ερώτημα που εγείρεται από τις προηγούμενες μελέτες σχετίζεται με το αν το παρατηρηθέν καρδιαγγειακό όφελος των αναστολέων SGLT-2 αφορά πρωταρχικά άτομα με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart failure with a preserved ejection fraction, HfrEF) ή καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart failure with a reduced ejection fraction, HfrEF). Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό της τάξης του 10% από τους συμμετέχοντες στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, το ευνοϊκό αποτέλεσμα όσον αφορά τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε

τόσο σε άτομα με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας όσο και χωρίς [5, 6]. Δεδομένου ότι δεν υπήρξε ηχοκαρδιογραφική μελέτη ή μέτρηση των επιμέρους βιοδεικτών δεν ήταν δυνατή η παραπάνω κατάταξη των ασθενών. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ2 και HFpEF ή HfrEF είναι υψηλό όπως έχουν δείξει παλαιότερες μελέτες [19].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ SGLT-2

Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί προκειμένου να εξηγήσουν τις ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων SGLT-2 τόσο στα καρδιαγγειακά όσο και στα νεφρικές εκβάσεις [7, 20]. Πρώτον, τα ευεργετικά αποτελέσματα των αναστολέων SGLT-2 είναι ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μείωση της HbA1C, της χοληστερόλης και της αρτηριακής πίεσης δεν φαίνεται να ερμηνεύουν το όφελος των αναστολέων SGLT-2 σε ότι αφορά τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα [22]. Δεύτερον, τα οφέλη τους στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια και τον καρδιαγγειακό θάνατο έχουν παρατηρηθεί σε όλο το φάσμα νεφρικής νόσου, με παρόμοια μείωση του κινδύνου στις κατηγορίες ασθενών με e GFR 30-60 ml/min⁻¹ [1,73 m]⁻², 60-90 ml/min⁻¹ [1,73 m]⁻² και > 90 ml/min⁻¹ [1,73 m]⁻² [23]. Αν και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων SGLT-2 στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος μειώνεται με την ελάττωση του eGFR, τα καρδιαγγειακά οφέλη παραμένουν, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο (οι) μηχανισμός (-οι)

που εμπλέκονται στο γλυκαιμικό έλεγχο και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πιθανών να είναι διαφορετικοί και /ή να ακολουθούν διαφορετική καμπύλη δόσης-απόκρισης. Τρίτον, αξίζει να σημειωθεί ότι το μεταβολικό αποτύπωμα αυτών των παραγόντων φαίνεται να είναι ανάλογο τόσο μεταξύ ατόμων με διαβήτη όσο και αυτών χωρίς διαβήτη. Μελέτες δείχνουν πως η αναστολή των SGLT-2 προκαλεί γλυκοζουρία και νατριούρηση, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της γλυκαγόνης και των κετονών ακόμη και σε άτομα που δεν έχουν διαβήτη [24-26]. Αυτά τα δεδομένα, λοιπόν, υποστηρίζουν ότι τα οφέλη που παρατηρήθηκαν, αφορούν ακόμη και άτομα χωρίς διαβήτη, θεωρία που επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προκλινικών πειραμάτων [27, 28] και τα οποία διερευνώνται και σε μελέτες που εκπονούνται και αφορούν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [29].

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΟΦΕΛΟΥΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ SGLT-2

1. Βελτίωση της συστατικότητας της αρ.κοιλίας μέσω μείωσης του προφορτίου (νατριούρηση, οσμωτική διούρηση) & του μεταφορτίου (μείωση της ΑΠ & βελτίωση της λειτουργίας των αγγείων) [7, 20, 21, 30-38]
2. Βελτίωση του ενεργειακού μεταβολισμού της καρδιάς [39, 40, 44, 45]
3. Αναστολή του ανταλλάκτη NaH στο μυοκάρδιο [46-48]

4. Μείωση της νέκρωσης/ίνωσης των μυοκαρδιακών ινών [51,52, 60]
5. Ευνοϊκή επίδραση στις αδιποκίνες, κυτταροκίνες & στο επικαρδιακό λίπος [55-57].

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2 ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς δράσης των αναστολέων SGLT-2 θεωρείται πως πραγματώνεται μέσω της βελτίωσης των συνθηκών πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας που ακολουθεί τη μείωση του προφόρτιου κυρίως λόγω της διουρητικής και της νατριουρητικής τους δράσης [7, 20]. Η αναστολή των SGLT-2 στο εγγύς σωληνάριο οδηγεί σε νατριούρηση και γλυκοζουρία και η επακόλουθη οσμωτική διούρηση είναι ευνοϊκή, ιδιαίτερα για την καρδιά ενός ατόμου με διαβήτη, η οποία λειτουργεί με μια επηρεασμένη καμπύλη Frank-Starling. Οι αναστολείς SGLT-2 είναι μοναδικοί μεταξύ των διαθέσιμων διουρητικών, καθότι ρυθμίζουν τη λειτουργία του εγγύς σωληναρίου. Η νατριουρητική δράση είναι επίσης ερέθισμα για τη σπειραματοσωληναριακή ανατροφοδότηση, η οποία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα τη αγγειοσυστολή του προσαγωγού αρτηριδίου με συνέπεια τη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Αυτή η διαδικασία μπορεί να εξηγήσει τη σημαντική μακροπρόθεσμη προστασία της νεφρικής λειτουργίας που παρατηρήθηκε με τους αναστολείς SGLT-2. Σημειώτων δε ότι οι

αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης προκαλούν αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριδίου και, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αναστολείς SGLT-2, πιθανότατα δρουν συνεργικά στην ενδοσπειραματική πίεση. Επίσης, αυτή η συνεργική δράση μπορεί να εξηγήσει την αρχική πτώση του eGFR που παρατηρείται στους ασθενείς, η οποία ακολουθείται από μια σταθερή, με την πάροδο του χρόνου, ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία [30].

Αναλύσεις από τη μελέτη EMPA-REG OUTCOME επίσης, δείχνουν ότι η συστολή του όγκου είναι καθοριστικός παράγοντας του καρδιαγγειακού οφέλους που παρατηρήθηκε στη μελέτη. Στην πραγματικότητα, περίπου το 50% του καρδιαγγειακού οφέλους που παρατηρήθηκε στη μελέτη αποδόθηκε στην αιμοσυμπύκνωση που προκαλείται από την εμπαιγλιφλοζίνη [31]. Ένα πρώιμο αιμοδυναμικό όφελος θα εξηγούσε τον πρώιμο διαχωρισμό των καμπυλών Kaplan-Meier που σημειώθηκαν στις κλινικές μελέτες με την εμπαιγλιφλοζίνη και την καναλιφλοζίνη. Συνεπώς, θα μπορούσε η διούρηση να εξηγήσει αυτά τα οφέλη όταν τα κλασικά διουρητικά δεν έχουν επηρεάσει ευνοϊκά την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας; Για παράδειγμα, σε μια μελέτη, διάρκειας θεραπείας 12 εβδομάδων σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης και της υδροχλωροθειαζιδης, σημειώθηκε μείωση στον όγκο του πλάσματος και αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων με τη δαπαγλιφλοζίνη αλλά όχι με τη υδροχλωροθειαζίδη [32]. Σε μια άλλη μελέτη

που συνέκρινε τη δαπαγλιφλοζίνη με το διουρητικό της αγκύλης βουμετανίδη, παρατηρήθηκε μείωση του νατρίου και του διάμεσου υγρού, όμως η δαπαγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με μικρή ή καμία μεταβολή στον ενδαγγειακό όγκο ενώ η βουμετανίδη συσχετίστηκε με μεγαλύτερες μειώσεις στον ενδοαγγειακό όγκο [33]. Η ικανότητα επλεκτικής ελάττωσης του διάμεσου υγρού μπορεί να είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό των αναστολέων SGLT-2 έναντι άλλων διουρητικών μπορεί να περιορίσει την αντανακλαστική νευροορμονική διέγερση που ακολουθεί την ενδοαγγειακή συστολή όγκου που συμβαίνει με τα κλασικά διουρητικά.

Μια άλλη διαφορά μεταξύ των διουρητικών και των αναστολέων SGLT-2 σχετίζεται με τις επιδράσεις τους στα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Ενώ οι αναστολείς SGLT-2 είναι ουρικοσουρικοί, τα διουρητικά της αγκύλης σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος, προκαλώντας διαφορές στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα [34]. Εκτός από τις αλλαγές όγκου, οι αναστολείς SGLT-2 βελτιστοποιούν τις συνθήκες της κοιλιακής πλήρωσης μέσω της μείωσης της πίεσης του αίματος και της αλλαγής της αγγειακής λειτουργίας. Σε πρόσφατη μελέτη, η εμπαγλιφλοζίνη έδειξε ότι μειώνει την κεντρική, τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε 24ωρη καταγραφή, την πίεση παλμού και έχει ευνοϊκή επίδραση στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στα άτομα με ΣΔ2 [35]. Άλλες μελέτες κατέδειξαν ότι οι αναστολείς SGLT-2 βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και τους δείκτες αορτικής

ακαμψίας και ενδέχεται να προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης των καναλιών καλίου και της πρωτεϊνικής κινάσης G [36-38].

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2 ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Θεωρείται ότι οι αναστολείς SGLT-2 μπορούν να βελτιώσουν τον ενεργειακό μεταβολισμό της καρδιάς και να βελτιώσουν την καρδιακή αποτελεσματικότητα και την καρδιακή παροχή [39, 40]. Είναι γνωστό ότι παρουσία διαβήτη ή/και καρδιακής ανεπάρκειας η χρήση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ως υπόστρωμα για την παραγωγή ATP μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση τους, λιποτοξικότητα, μείωση της πρόσληψης ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, και ανάπτυξης διαστολικής δυσλειτουργίας [41]. Οι αναστολείς SGLT-2 είναι γνωστό ότι αυξάνουν ελαφρώς την παραγωγή του β-υδροξυβουτυρικού οξέος, που λειτουργεί ως λιγότερο δαπανηρή πηγή καυσίμου για το μυοκάρδιο στους ασθενείς με διαβήτη [39, 42]. Η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων κετόνης θεωρείται ότι προκύπτει από την αύξηση των επιπέδων γλυκαγόνης και πιθανώς μέσω της μείωσης της απέκκρισης των κετονικών σωμάτων από τους νεφρούς. Η βασική ιδέα είναι ότι το β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι μια υπέρκαυσιμη ύλη που οξειδώνεται στην καρδιά κατά προτεραιότητα σε σχέση με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη, και ότι οι κετόνες όχι μόνο βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία στην ανεπαρκή καρδιά, αλλά

και ότι αυξάνουν την μηχανική της απόδοσης [43]. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από προκαταρκτικές μελέτες σε χοίρους, που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, και οι οποίες αποδεικνύουν ότι η εμπιαγλιφλοζίνη αυξάνει την κατανάλωση κετόνης και μειώνει την κατανάλωση γλυκόζης στην καρδιά και την παραγωγή γαλακτικού οξέος [44]. Άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι η επαγόμενη, από τους αναστολείς SGLT-2, αύξηση στα επίπεδα του β-υδροξυβουτυρικού οξέος οδηγεί σε βελτίωση της μιτοχondριακής παραγωγής ενέργειας [40] παρέχοντας έτσι μια εναλλακτική πηγή καυσίμου για το ανεπαρκές μυοκάρδιο. Η αποικοδόμηση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, είναι γνωστό ότι παραβλάπεται στην καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να συνεισφέρει στην μυοκαρδική δυσλειτουργία [45].

ΑΝΑΣΤΟΛΗ SGLT-2 ΚΑΙ ΑΜΕΣΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ Na^+/H^+ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ.

Μια αναδυόμενη υπόθεση είναι ότι οι αναστολείς SGLT-2 μπορούν να αναστείλουν απευθείας την ισομορφή 1 του ανταλλάκτη Na^+/H^+ (Na^+/H^+ exchanger, NHE) 1 στο μυοκάρδιο [46, 47]. Η ενεργοποίηση του NHE1 έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κυτταροπλασματικό νάτριο και ασβέστιο και έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζεται σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας. Πρόσφατα, οι Baartscheer et al., έδειξαν ότι ο αναστολέας SGLT-2, εμπιαγλιφλοζίνη, αναστέλλει τον μυοκαρδιακό NHE και, μέσω αυτού του

μηχανισμού, μειώνει το κυτταροπλασματικό νάτριο και ασβέστιο αυξάνοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα μιτοχondριακού ασβεστίου [48]. Δεδομένου ότι οι υποδοχείς SGLT-2 δεν εκφράζονται στην καρδιά, οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν στο NHE των μυοκαρδιακών κυττάρων παραμένουν ασαφείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι θεωρείται ότι οι αναστολείς SGLT-2 προάγουν τη νατριούρηση με μείωση της δραστηριότητας του NHE3 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο [49]. Είναι γνωστό πως ο NHE3 διαμεσολαβεί την επαναπρόσληψη νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Επίσης, η έκφραση του NHE3 είναι αυξημένη στην καρδιακή ανεπάρκεια και συνεπώς η αναστολή του NHE3 μπορεί να χρησιμεύσει ως πρόσθετος μηχανισμός αποκατάστασης της ομοιοστασίας του νατρίου του σώματος και να μειώσει την καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, η αναστολή των NHE1 και NHE3 μπορεί να είναι ένας κοινός καρδιο-νεφρικός μηχανισμός μέσω του οποίου αυτοί οι παράγοντες προλαμβάνουν και/ή θεραπεύουν την καρδιακή ανεπάρκεια [46].

ΑΝΑΣΤΟΛΗ SGLT-2 ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η καρδιακή ίνωση θεωρείται ευρέως ως ένα κοινό τελικό μονοπάτι μέσω του οποίου αναπτύσσεται η καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό γενικά περιλαμβάνει την δομική αναδιαμόρφωση της καρδιάς λόγω της εναπόθεσης πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας από τους καρδιακούς ινοβλάστες, με αποτέλεσμα την μείωση της κοιλιακής ενδοτικότητας και την επιτάχυνση της

ανάπτυξης της καρδιακής ανεπάρκειας [50]. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα σε μοντέλα αρουραίων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου αποδεικνύουν ότι η δαπαγλιφλοζίνη παρουσιάζει ευνοϊκή επίδραση στην καρδιακή ίνωση καταστέλλοντας τη σύνθεση του κολλαγόνου μέσω αύξησης της ενεργοποίησης μακροφάγων M2 και αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών [51].

Άλλες πειραματικές μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινους καρδιακούς ινοβλάστες κατέδειξαν πως η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τη διαμεσολαβούμενη από το TGF-β1 ενεργοποίηση των ινοβλαστών και μειώνει την κυτταρικά επαγόμενη αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας όπως μετράται με το δείκτη ευθυγράμμισης της ίνας κολλαγόνου. Στην ίδια σειρά μελετών, οι συγγραφείς κατέδειξαν πως η εμπαγλιφλοζίνη κατέστειλε την έκφραση κομβικών προ-ινωτικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου τύπου I, της ακτίνης α, του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού και της μεταλλοπρωτεΐνης 2.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ SGLT-2 ΚΑΙ ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ

Η τροποποιημένη παραγωγή και/ή δράση των αδιποκινών έχει προταθεί ως ένας κοινός μηχανισμός μέσω του οποίου αναπτύσσεται η καρδιαγγειακή νόσος και η αντίσταση στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα σε καταστάσεις παχυσαρκίας [53]. Η έκτοπη εναπόθεση λίπους με τη μορφή περιαγγειακού και επικαρδιακού λίπους έχει εμπλακεί στη γένεση της καρδιακής

ανεπάρκειας, εν μέρει μέσω τροποποιημένης παρακρινικής ρύθμισης των αδιποκινών στο μυοκάρδιο [54]. Έχει, επίσης, προταθεί ότι οι αναστολείς SGLT-2 πιθανόν να ασκούν την ευεργετική τους επίδραση, εν μέρει, αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ των προ- και αντι-φλεγμονωδών αδιποκινών. Πρόσφατα, αναφέρθηκε πως οι αναστολείς SGLT-2 μειώνουν τα επίπεδα της αδιποκίνης λεπτίνης, που μπορεί να έχουν παθοφυσιολογικό ρόλο στη ρύθμιση του νατρίου καθώς και στην καρδιακή φλεγμονή και την ίνωση [55]. Πράγματι, σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, η καναγλιφλοζίνη μείωσε τα επίπεδα της λεπτίνης ορού κατά 25% και αύξησε τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης κατά 17%, συγκριτικά με τη σουλφονουλουρία γλιμεπιρίδη [56]. Σημαντική μείωση στη κυτοκίνη IL-6, αλλά όχι στο TNF-α, επίσης, παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Άλλες μελέτες κατέδειξαν πως η δαπαγλιφλοζίνη μειώνει τον όγκο του επικαρδιακού λιπώδους ιστού, ο οποίος συμμετέχει στην ανάπτυξη και τη φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας [57].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε αυτήν την ανασκόπηση έγινε περιγραφή ορισμένων από τους πιο βασικούς μηχανισμούς που μπορεί να εξηγήσουν τα σημαντικά καρδιοπροστατευτικά οφέλη των αναστολέων SGLT-2, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στον ενδαγγειακό όγκο και τη διούρηση και του μεταβολισμού του μυοκαρδίου. Ωστόσο, εκκρεμούν μεγάλες κλινικές μελέτες που αφορούν πληθυσμούς

ασθενών με HFrEF και HFpEF προκειμένου να δώσουν απαντήσεις σχετικά με τις ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων

SGLT-2 στο μυοκάρδιο και βρίσκονται σε εξέλιξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:2117–2128.
3. Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia.* 2018; 61:1712–1723.
4. Fitchett D, Butler J, van de Borne P et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2018; 39:363–370.
5. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016; 37:1526–1534.
6. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
7. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:939–940.
8. Jorsal A, Wiggers H, McMurray JJV. Heart failure: epidemiology, pathophysiology, and management of heart failure in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2018; 47:117–135.
9. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:843–85.
10. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>

11. Greene SJ, Vaduganathan M, Khan MS et al. Prevalent and incident heart failure in cardiovascular outcome trials of patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.*2018; 71:1379-1390.
12. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018; 122:624-638.
13. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015; 36:1718-1727.
14. Farkouh ME, Verma S. Prevention of heart failure with SGLT2 inhibition: insights from CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol.* 2018 (in press)
15. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6:e005539.
16. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. 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; 136:249-259.
17. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018; 137:323-334.
18. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Lower cardiovascular risk associated with SGLT-2i in >400,000 patients: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol.*2018 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
19. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55:2154- 2162.
20. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ.) SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016; 59:1333-1339.
21. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation.* 2017; 136:1643-1658.

22. Fitchett D, McKnight J, Lee J et al. Empagliflozin (EMPA) reduces heart failure irrespective of control of blood pressure (BP), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and HbA1c. *Diabetes*. 2017; 66:A312–A313 Abstract.
23. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018; 137:119–129.
24. Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E et al. Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2017; 66:1999–2006.
25. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S et al.) Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 15:613–621.
26. Seman L, Macha S, Nehmiz G et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective sglt2 inhibitor, induces dosedependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013; 2:152–161.
27. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC: Basic Translational Sci*. 2017; 1:347–354.
28. Shi X, Verma S, Yun J et al. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: clues to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Mol Cell Biochem*. 2017; 433:97–102.
29. Butler J, Hamo CE, Filippatos G et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:1390–1400.
30. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17:5.
31. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018; 41:356–363.
32. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15:853–862.

33. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20:479–487.
34. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:e007046.
35. Striepe K, Jumar A, Ott C et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2017; 136:1167–1169.
36. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17:1180–1193.
37. Li H, Shin SE, Seo MS et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018; 197:46–55.
38. Solini A, Giannini L, Seghieri M et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16:138.
39. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39:1108–1114.
40. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab.* 2016; 24:200–202.
41. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90:207–258.
42. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017; 77:65–72.
43. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH et al.) Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6:e005066.
44. Santos-Gallego CG, Ibanez JAR, San Antonio R et al. Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71:A674 Abstract.

45. Kappel BA, Lehrke M, Schutt K et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017; 136:969– 972.
46. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1025–1029.
47. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺ /H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018; 61:722–726.
48. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺ /H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60:568–573.
49. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12:78–89.
50. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14: 49–60.
51. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017; 104:298–310.
52. Kang S, Verma S, Teng G et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: novel translational clues to EMPA-REG Outcome. *Can J Cardiol*. 2017; 33:S169 Abstract.
53. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288:H2031–H2041.
54. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:889–902.
55. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 <https://doi.org/10.1111/dom.13229>.
56. Timothy Garvey W, Van Gaal L, Leiter LA et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>.

57. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:6.

REVIEW

SGLT-2 inhibitors and cardiovascular protection

Aikaterini Trikkalinou, Athanasia K. Papazafiropoulou, Andreas Melidonis

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 inhibitors have been demonstrated to reduce cardiovascular events, particularly heart failure, in cardiovascular outcome trials. Here, we review the proposed mechanistic underpinnings of this benefit. Specifically, we focus on the role of SGLT-2 inhibitors in optimising ventricular loading conditions through their effect on diuresis and natriuresis, in addition to reducing afterload and improving vascular structure and function. Further insights into the role of SGLT-2 inhibition in myocardial metabolism and substrate utilisation are outlined.



Keywords: Cardiovascular effects, Heart failure, type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors



Citation

A. Trikkalinou, A.K.Papazafiropoulou, A. Melidonis. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular protection. *Scientific Chronicles* 2019; 24(3): 277-289

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, E-mail: pathan@ath.forthnet.gr