

# Σακχαρώδης Διαβήτης και Καρδιακή Ἀνεπάρκεια: Θεραπευτικές στρατηγικές μετὰ τὶς νεότερες μελέτες.

**Ἰωάννης Μ. Ἰωαννίδης**

Παθολόγος με ἐξειδίκευση στὸν ΣΔ, Διευθυντὴς Α΄ Παθολογικῆς Κλινικῆς καὶ Ὑπεύθυνος Ἰατρείου Διαβήτη καὶ Παχυσαρκίας, "Κωνσταντοπούλειο" Γ.Ν. Ν. Ἰωνίας - Πατησίων

## Εἰσαγωγή

**Η** Καρδιακή Ἀνεπάρκεια (ΚΑ) εἶναι ἓνα κλινικό σύνδρομο ποὺ προκαλεῖται ἀπὸ δομικὲς καὶ λειτουργικὲς ἀνωμαλίες, ποὺ περιορίζουν τὴν ἰκανότητα τῆς καρδιᾶς στὴν ἐξώθηση τοῦ αἵματος ἢ τὴν πλήρωσή της.

Συχνότερες αἰτίες τῆς ΚΑ ἀποτελοῦν ἡ στεφανιαία νόσος, ἡ ὑπέρταση καὶ οἱ βαλβιδοπάθειες.

Ἡ λήψη προσεκτικοῦ ἱστορικοῦ, καθὼς καὶ ἡ κλινικὴ ἐξέταση ἐξακολουθοῦν νὰ ἀποτελοῦν τὸ θεμέλιο λίθο στὴ διάγνωση (Πίνακας 1).

Ἡ ἐπιβεβαίωση τῆς διάγνωσης τῆς ΚΑ στηρίζεται στὴν ἠχοκαρδιογραφία καὶ στὴ μέτρηση τῶν ἐπιπέδων τοῦ BNP (B-type Natriuretic Peptide), σύμφωνα με τὸν Πίνακα 2.

## Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) καὶ Καρδιακή Ἀνεπάρκεια (ΚΑ)

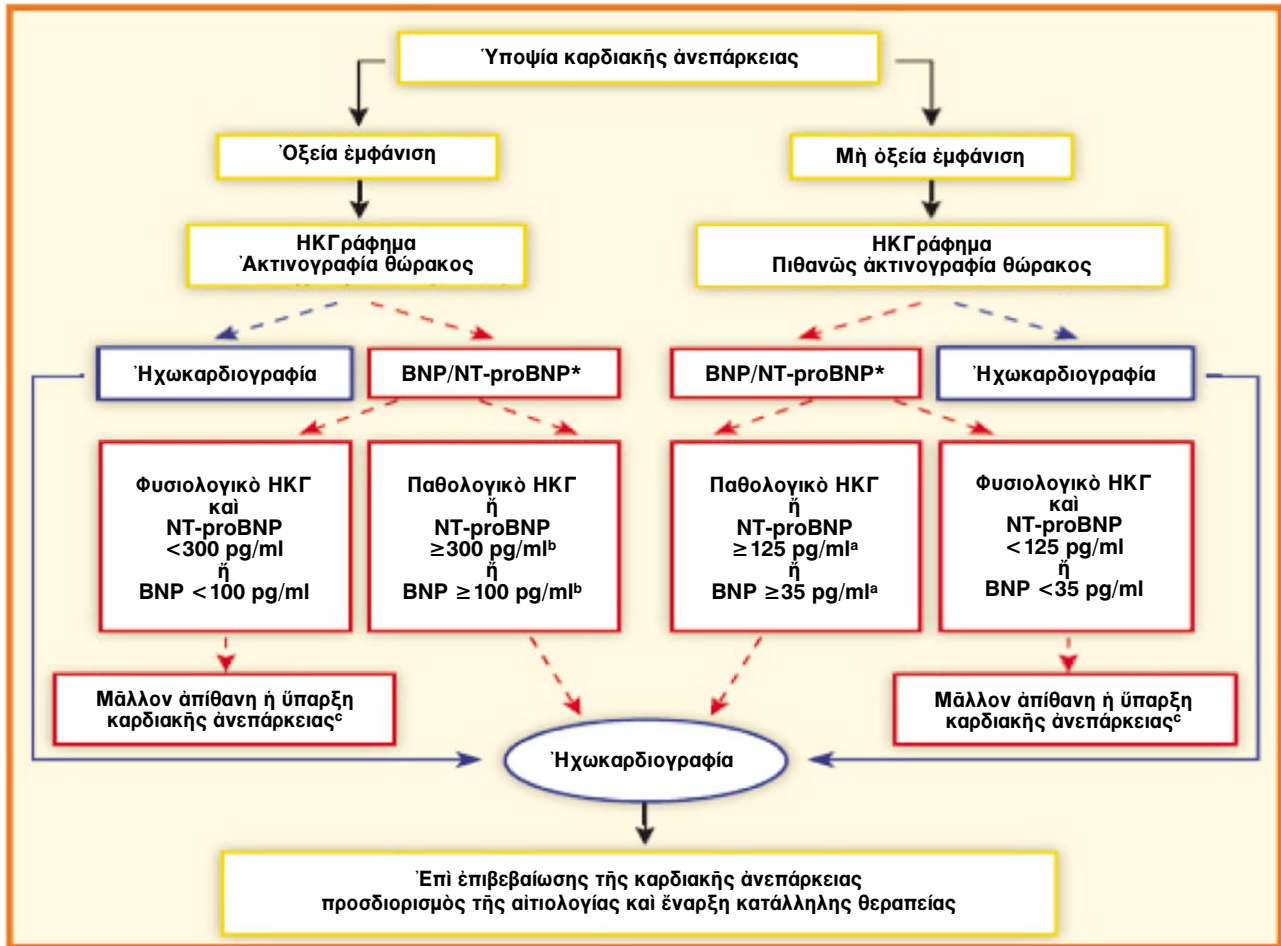
Ἡ ΚΑ εἶναι 2,4 φορές συχνότερη στοὺς ἄνδρες καὶ 5 φορές συχνότερη στὶς γυναῖκες με ΣΔ, σύμφωνα με τὴ μελέτη τοῦ Framingham.<sup>1</sup> Τὰ ἄτομα με ΣΔ καὶ ΚΑ ἔχουν 2πλάσιο κίνδυνο νοσηλείας καὶ θανάτου ἀπὸ ΚΑ σὲ σχέση με τὰ μὴ διαβητικὰ ἄτομα ποὺ πάσχουν ἀπὸ ΚΑ.

Ἀντίστροφα, ὁ συνολικὸς ἐπιπολασμός τοῦ ΣΔ στὰ ἄτομα με ΚΑ εἶναι 20-25%.<sup>2</sup> Αυτό εἶναι ἐξάλλου καὶ τὸ ποσοστὸ τῶν ἀτόμων με ΣΔ στὶς περισσότερες μελέτες ΚΑ (25%). Τὸ ποσοστὸ ἴσως νὰ εἶναι ἀκόμα μεγαλύτερο: Σὲ διεθνή βάση καταγραφῆς ἀσθενῶν (registry) στὴν OPTIMIZE-HF registry, σὲ σύνολο 48.612 ἀσθενῶν ποὺ νοσηλεύ-

Πίνακας 1

Συμπτώματα (Τυπικά)	Σημεῖα (πλέον εἰδικά)
Ὄρθοπνοια	3 <sup>ος</sup> καρδιακὸς τόνος (καλπαστικὸς ρυθμὸς)
Παροξυσμικὴ νυκτερινὴ δύσπνοια	Καρδιακὰ φυσήματα
Μειωμένη ἰκανότητα ἄσκησης	Μετατόπιση καρδιακῆς ὥσης πρὸς τὰ ἔξω
Οἴδημα σφυρῶν	Ἡπατοσφαγιτιδικὸ σημεῖο
Κούραση, αὔξημένος χρόνος ἀποκατάστασης μετὰ ἀπὸ ἄσκηση	Διόγκωση σφαγιτίδων
Λαχάνιασμα	
Συμπτώματα (Λιγότερο τυπικά)	Σημεῖα (Λιγότερο τυπικά)
Ἄνορεξία, σύγχυση, νυκτερινὸς βήχας, αἴσθημα παλμῶν, αὔξηση βάρους (>2 κιλά/ἑβδ.) κ.λπ.	Πλευριτικὸ ὑγρὸ (ἐπικρουστικὴ ἀμβλύτητα), ἥπατομεγαλία, ἀσκίτης, ταχύπνοια, περιφερικὸ οἴδημα

Πίνακας 2. Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας.



τηκαν με ΚΑ, το 42% είχε ΣΔ.<sup>3</sup>

Η συχνότητα της ΚΑ είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ και φτάνει το 39%.<sup>4</sup>

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ στα άτομα με ΣΔ σχετίζεται επιδημιολογικά με την HbA1c (1% αύξηση της HbA1c αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ κατά 12% σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ), αλλά και με την ύπαρξη λευκοματινουρίας. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ είναι η ηλικία, η διάρκεια της νόσου, η χρήση ινσουλίνης, καθώς και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.<sup>5</sup>

Η συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ εξάλλου, μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών ή παρακαμπτήρια επέμβαση επαναιμάτωσης, σε μελέτη παρακολούθησης 13 ετών ανήλθε στο 25% στα άτομα με ΣΔ σε σχέση με το 11% των μη διαβητικών ατόμων.

Η ΚΑ οφείλεται τόσο στη συχνή στα άτομα αυτά **στεφανιαία νόσο** (ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια) **όσο και στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.**<sup>6</sup>

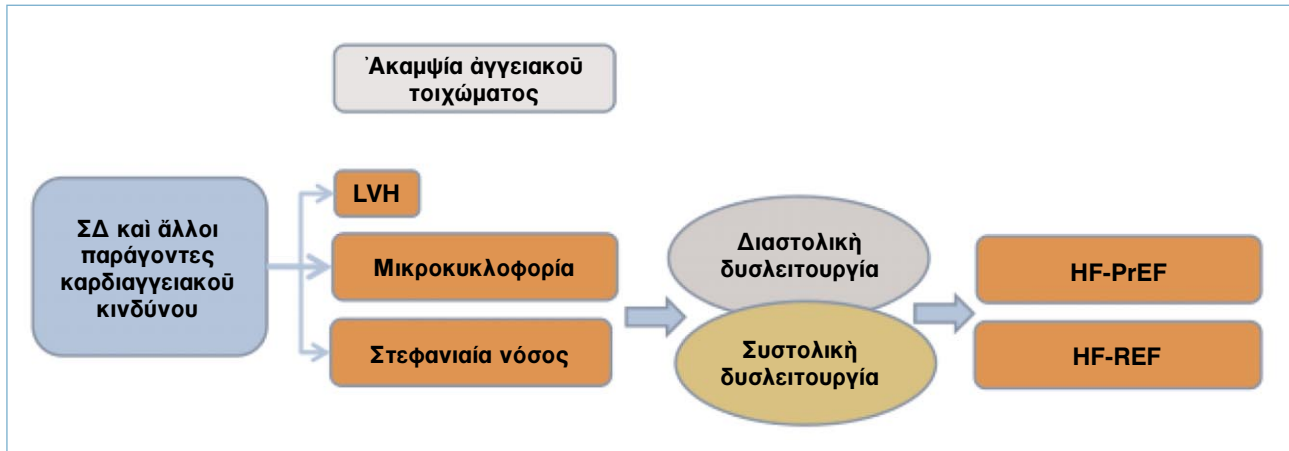
Ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εισήχθη βάσει νεκροτομικών εύρημάτων σε διαβητικά άτομα που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς εμφανή άλλη αιτία: στεφανιαία νόσο ή υπέρταση. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια έχει οριστεί ως η δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας στα άτομα με ΣΔ που δεν σχετίζεται με στεφανιαία νόσο ή υπέρταση. Η ακριβής συχνότητά της δεν είναι γνωστή.

Η ΚΑ υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται στα άτομα με ΣΔ.

Η αιτία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι πολυπαράγοντική<sup>7</sup>:

1. Η **νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος** διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της άρι-

Πίνακας 3. Παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας στα άτομα με ΣΔ.



στερής κοιλίας. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι απαραίτητη τόσο για την αποδοτική συστολή της άριστερης κοιλίας (αύξηση της πρόσληψης άσβεστιού από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο) όσο και για την έπαρκη χάλαση της κοιλίας.

2. Η **δυσλειτουργία των μικρών αγγείων**, καθώς και ο ανώμαλος αγγειακός τόνος των επικαρδιακών αγγείων συμβάλλουν στην αδυναμία του αγγειακού δικτύου να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες<sup>8</sup>. Η δυσλειτουργία αυτή φέρει ως κεντρική διαταραχή τη **διαταραχή σύνθεσης και δράσης του NO (μονοξείδιο άζώτου)**. Το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή και απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία του αγγείου. Παράλληλα με τη διαταραχή στη σύνθεσή του, τα προϊόντα τελικής γλυκώσης αδρανοποιούν το NO και προάγουν αύξημένη σύνθεση ελεύθερων ριζών. Η δυσλειτουργία αυτή χαρακτηρίζει και τη μικροκυκλοφορία στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων. Στη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας συμβάλλει, τέλος, και η μειωμένη έκφραση του αύξητικού παράγοντα του ένδοθηλίου των αγγείων (vascular endothelial growth factor, VEGF).

3. Η **εναπόθεση προϊόντων τελικής γλυκώσης** στο τοίχωμα του μυοκαρδίου επηρεάζει τη διαστολική λειτουργία της άριστερης κοιλίας, οδηγώντας σε μυϊκή άκαμψια (επίδραση στο κολλαγόνο).<sup>9</sup>

4. Η μειωμένη διαθεσιμότητα ή η μειωμένη δράση της ινσουλίνης εμποδίζουν την είσοδο της γλυκόζης εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου. Το

ισχαιμικό μυοκάρδιο βασίζεται στον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης για τη διατήρηση της λειτουργίας του. Η παρεμπόδιση της εισόδου της γλυκόζης εντός του κυττάρου στρέφει τον ενεργειακό μεταβολισμό του μυοκαρδίου προς τα λιπαρά οξέα, τα οποία, όμως, απαιτούν μεγαλύτερη παροχή οξυγόνου, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα επιβίωσης του ισχαιμοῦντος μυοκαρδίου.<sup>10</sup> Στον Πίνακα 3 περιγράφεται σχηματικά η παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας στα άτομα με ΣΔ.

Η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας βασισμένη στην μελέτη PROACTIVE μπορεί να υπολογιστεί από το άθροισμα της μοριοδότησης για τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

Ηλικία > 65 έτη	1 μόριο
Κρεατινίνη >1,5 mg%	4 μόρια
Χρήση διουρητικών	3 μόρια
HbA1c >7,5%	1 μόριο
Διάρκεια νόσου >10 έτη	2 μόρια
LDL χοληστερόλη >175 mg%	2 μόρια
Καρδιακή συχνότητα >75 /λεπτό	2 μόρια
Block άριστερου σκέλους	4 μόρια
Προηγούμενο έμφραγμα	2 μόρια
Μικρολευκωματινουρία	1 μόριο
Block δεξιού σκέλους	3 μόρια
Χρήση πιογλιταζόνης	2 μόρια

Σε σχέση με αυτούς που συγκεντρώνουν άθροισμα μικρότερο ή ίσο του 5 (κίνδυνος 1), οι έχοντες 5 έως 8 πόντους έχουν κίνδυνο 3,5 και όσοι έχουν από 8 και πάνω 10,5.

## Γλυκαιμικός έλεγχος και επίδραση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ σε άτομα με υπεργλυκαιμία. Σε μια από αυτές τις μελέτες παρακολούθηθηκαν ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΚΑ για 2,2 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ συσχέτιστηκε με την HbA1c. Για κάθε 1% αύξηση της τιμής της ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ αυξήθηκε κατά 8% σε αυτήν τη μελέτη.

Σε μια άλλη κοορτή (μελέτη προοπτικής παρακολούθησης κλειστού πληθυσμού) μελετήθηκε ο πληθυσμός ενηλίκων υψηλού κινδύνου, που συμπεριελήφθη σε δυο μεγάλες κλινικές μελέτες. Τα άτομα αυτής της μελέτης δεν ήταν όλα άτομα με ΣΔ. Για 2,4 έτη παρακολούθησης βεβαιώθηκε συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ. Για κάθε 18 mg% αύξηση των επιπέδων γλυκόζης ή συχνότητα αύξησης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια αυξήθηκε κατά 5%.

Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία δεν τεκμηριώνουν όμως αιτιολογική συσχέτιση. Από τη μετα-ανάλυση μελετών παρέμβασης, όσον αφορά στη γλυκαιμική ρύθμιση, δεν αναδείχθηκε μείωση της νοσηλείας για ΚΑ ή της θνητότητας που σχετίζεται με αυτήν. Στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές η καρδιακή ανεπάρκεια δεν ήταν μέρος του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, αλλά ούτε καν προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο.

## Συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας με τον ΣΔ και την έκβαση της ΚΑ.

Η δυσλειτουργία της άριστης κοιλίας, που οφείλεται στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, εκδηλώνεται τόσο με συστολική όσο και διαστολική δυσλειτουργία.<sup>11</sup>

Τα άτομα με ΣΔ έχουν μεγαλύτερη μυοκαρδιακή μάζα άριστης κοιλίας, μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος και μεγαλύτερη αρτηριακή άκαμψια που οδηγεί σε συστολική δυσλειτουργία της άριστης κοιλίας.

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι επίσης συχνή στα άτομα με ΣΔ, ιδίως σε αυτά με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και υπέρταση.

Σε βιοψίες μυοκαρδίου σε άτομα με ΣΔ αναδεικνύονται μυοκαρδιακή ίνωση, έναπώθηση προϋ-

όντων τελικής γλυκίωσης και μεγαλύτερη άκαμψια του μυοκαρδιακού τοιχώματος.

## Πρόγνωση ασθενών με ΣΔ και ΚΑ

Ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΑ, αυτοί με ΣΔ έχουν υψηλότερη θνητότητα. Σε μια μελέτη τα άτομα με ΣΔ και δυσλειτουργία άριστης κοιλίας έχουν αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (σχετικός κίνδυνος 1,6), καθώς και αυξημένη θνητότητα (32% vs. 22%) από κάθε αίτιο σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα της ίδιας μελέτης.

Η 5ετής επιβίωση για τα άτομα με ΣΔ και ΚΑ είναι χαμηλή και φτάνει το 12,5%.

## Φάρμακα και ΣΔ<sup>12</sup>

**Πιογλιταζόνη:** Η πιογλιταζόνη αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη παράλληλα προκαλεί κατακράτηση υγρών (αύξηση επαναρρόφησης νατρίου στα άπω άσπειραμένα σωληνάκια) και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>13</sup> Σημειώνεται, όμως, ότι στις μελέτες της πιογλιταζόνης ή αύξηση της εμφάνισης ΚΑ και νοσηλείων λόγω αυτής δεν συνοδεύτηκε με αύξηση της θνητότητας σε αυτά τα άτομα. Η κατακράτηση υγρών και το περιφερικό οίδημα είναι πιο πιθανό σε υψηλές δόσεις και σε συγχορήγηση ινσουλίνης.

Το οίδημα που σχετίζεται με την πιογλιταζόνη δεν ανταποκρίνεται σε διουρητικά της άγκυλης ή σε θειαζιδικά διουρητικά, αλλά στη διακοπή του φαρμάκου.

Ανταποκρίνεται, επίσης, σε χορήγηση σπρονολακτόνης και άμιλορίδης. Σε άτομα με ΣΔ και ΚΑ ή πιογλιταζόνη αντενδείκνυται [σημείωση: Στις ΗΠΑ σε άτομα με ΣΔ και ΚΑ σταδίου I και II κατά NYHA χορηγείται σε μειωμένη δόση (15 mg x 1) και με στενή παρακολούθηση για το ένδεχο οίδηματος και αύξησης του ΣΒ].

**Μετφορμίνη:** Η μετφορμίνη αποτελεί το πρώτο θεραπευτικό βήμα για τη μεγάλη πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών.<sup>14</sup> Στα άτομα με ΚΑ ο προβληματισμός για την εμφάνιση γαλακτικής όξεως είναι υπαρκτός ειδικά σε συνθήκες αιμοδυναμικής αστάθειας, συνυπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας ή σοβαρών λοιμώξεων που προάγουν την ιστική υποόξδευση. Η χορήγησή της γίνεται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση σε ασθενείς

που περιλαμβάνονται στις πιο πάνω κατηγορίες (νεφρική νόσος, άσταθης κυκλοφορία, φαρμακευτική αγωγή με διουρητικά κ.λπ).

Σε πρόσφατη δήλωση όμοφωνίας, η Αμερικανική και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Έταιρεία τονίζουν: «Η μετφορμίνη, που παλιότερα απαγορευόταν στην καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να χορηγηθεί, αρκεί η δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας να μην είναι σοβαρή, ή κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος να είναι σταθερή και η νεφρική λειτουργία έπαρκής».

Ο κίνδυνος της γαλακτικής όξέωσης είναι πάντως εξαιρετικά μικρός.

**Σουλφονουλορίες:** Οί σουλφονουλορίες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Οί υπογλυκαιμίες σε άτομα με ΚΑ είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες και μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές αρρυθμίες και αίφνιδιο θάνατο.

Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή και με προτίμηση στην γλικλαζίδη που φέρει τεκμηριωμένα λιγότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών.

Από μελέτες καταγραφής από αρχεία ασθενών σε σύγκριση με τη μετφορμίνη συνδέονται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και θνητότητας σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ.

Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι έλλειπουν στοιχεία μεγάλων προοπτικών μελετών που να τεκμηριώνουν ξεκάθαρα αυτήν τη συσχέτιση.

**Ινσουλίνη:** Η χορήγηση ινσουλίνης θεωρείται συχνά η «τελική» θεραπεία και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η άποψη αυτή, όμως, σήμερα αμφισβητείται έντονα. Η χρήση ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ και ΚΑ σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Η παρατήρηση αυτή προέρχεται από επιδημιολογικές μελέτες και ένδεχομένως δεν είναι αιτιολογική (ή χρήση της ινσουλίνης αφορά σε έναν πληθυσμό διαβητικών πιο εύάλωτο, με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και με μεγαλύτερο γλυκαιμικό φορτίο).

Παρ' όλα αυτά, η ινσουλίνη προκαλεί υπογλυκαιμίες που, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι εξαιρετικά επικίνδυνες. Έξάλλου, η χορήγηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, προκειμένου να «υπερνηκωθεί» ή αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγεί σε αυξημένη είσοδο ενεργειακών υποστρωμάτων εντός των μυοκαρδιακών κυττάρων (γλυκόζη και έλεύ-

θερα λιπαρά όξέα), με αποτέλεσμα τη γλυκολιποτοξικότητα και την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Η ινσουλίνη, όταν χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί προσεκτικά (να προτιμηθεί η βασική ινσουλίνη) και να αποφευχθούν οι μεγάλες δόσεις.

#### **DPP-4 αναστολείς (γλιπτίνες, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4)**

Οί αναστολείς του ενζύμου DPP-4 αποτελούν μια κατηγορία αντιδιαβητικών δισκίων ιδιαίτερα δημοφιλή. Είναι φάρμακα εύκολα στη χορήγηση, χωρίς σημαντικές παρενέργειες (δεν αυξάνουν το σωματικό βάρος, δεν αυξάνουν τις υπογλυκαιμίες) και χωρίς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα.

Σύμφωνα με τις οδηγίες των ελεγκτικών οργανισμών και κυρίως του FDA στις ΗΠΑ, όλα τα νέα φάρμακα που επιθυμούν να λάβουν έγκριση κυκλοφορίας στις ΗΠΑ οφείλουν να πραγματοποιούν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας. Έτσι, 3 μόρια αυτής της κατηγορίας, η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη και η σιταγλιπτίνη, έχουν ήδη δημοσιεύσει τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών: Η SAVOR-TIMI για την σαξαγλιπτίνη, η EXAMINE για την αλογλιπτίνη και η TECOS για την σιταγλιπτίνη.<sup>15</sup>

Στις μελέτες αυτές **τεκμηριώθηκε η καρδιαγγειακή ασφάλεια**, όσον αφορά στο σύνθετο καρδιαγγειακό πρωτογενές σημείο, που περιλαμβάνει τον καρδιαγγειακό θάνατο, τα μη θανατηφόρα εμφράγματα και τα μη θανατηφόρα αγγειακά έγκεφαλικά επεισόδια.

Στη μελέτη SAVOR-TIMI, όμως, **παρουσιάστηκε αύξηση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια**. Η αύξηση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν προκαθορισμένο δευτερογενές τελικό σημείο. Η αύξηση της νοσηλείας αφορούσε κυρίως σε άτομα με αυξημένες τιμές BNP στην έναρξη και εμφάνιστηκε τους πρώτους 6 μήνες της μελέτης. Δεν συνδυάστηκε πάντως με αυξημένη θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>16</sup>

Η μελέτη EXAMINE με την αλογλιπτίνη δεν είχε προκαθορισμένο σημείο μελέτης τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ και ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου

**Πίνακας 4. Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με ΣΔ.**

Σύσταση	Τάξη	Έπίπεδο
<b>ΑΜΕΑ</b> συνιστώνται ως θεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής σε όλα τα άτομα με ΣΔ με δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.	I	C
<b>ΑΠΑ</b> έχουν παρόμοια αποτελέσματα στην ΚΑ και μπορούν να δοθούν εναλλακτικά αντί για ΑΜΕΑ (ΟΧΙ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ).	I	C
<b>Β-άποκλειστές</b> (μετοπρολόλη, βισοπρολόλη, καρβεντιλόλη) συνιστώνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής στα άτομα με ΣΔ και ΚΑ.	I	C
Τα <b>διουρητικά</b> , και ιδιαίτερα αυτά της άγκυλης, είναι σημαντικά στη συμπτωματική θεραπεία των διαβητικών ατόμων με κατακράτηση υγρών λόγω της ΚΑ.	IIa	C
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης μπορεί να προστίθενται σε ασθενείς με βαριά ΚΑ. (ΚΕ <35%)	IIa	C

(ασθενείς με δξϋ στεφανιαίο επεισόδιο). Στην post hoc ανάλυση φάνηκε μια άριθμητικά μεγαλύτερη, αλλά όχι στατιστικά σημαντική νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>17</sup>

Τέλος, η μελέτη TECOS ήταν ιδιαίτερα καθησυχαστική όσον αφορά στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>18</sup> Οί νοσηλείες ήταν απόλυτα ισορροπημένες μεταξύ των ομάδων της σιταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα ή σιταγλιπτίνη αποκτά προβάδισμα συνταγογράφησης στην κατηγορία στα άτομα με ΣΔ και ΚΑ.<sup>19</sup>

#### **SGLT-2 αναστολείς (γλιφλοζίνες, αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2)**

Η νέα αυτή κατηγορία φαρμάκων δρα ανεξάρτητα από την ινσουλίνη και μειώνει την επαναρρόφηση γλυκόζης στο έγγυς έσπειραμένο σωληνάριο, προκαλώντας γλυκοζουρία. Η δράση τους συνοδεύεται από μικρή μείωση της συστολικής πίεσης και του σωματικού βάρους, ενώ συνδέεται με μικρή αύξηση τόσο της LDL όσο και της HDL χοληστερόλης.

Τα φάρμακα αυτά δεν είναι αποτελεσματικά και δεν χορηγούνται σε άτομα με νεφρική νόσο σταδίου III έως IV (eGFR <60 ml/min).

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι ή δαπαγλιφλοζίνη, ή έμπαγλιφλοζίνη και ή καναγλιφλοζίνη (τά δυο πρώτα κυκλοφορούν ήδη και στη χώρα μας). Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μεγάλης προοπτικής, τυχαιοποιημέ-

νης, διπλής τυφλής μελέτης EMPAREG<sup>20</sup> με τη χορήγηση έμπαγλιφλοζίνης στις δόσεις τόσο των 12,5 mg όσο και των 25 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (καρδιακοί θάνατοι, μη θανατηφόρα έμφράγματα, μη θανατηφόρα ΑΕΕ) κατά 14%, με κύριο όδηγό αυτής της μείωσης τη μεγάλη μείωση της θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια (38%).

Παράλληλα, από την ανάλυση των προκαθορισμένων δευτερογενών σημείων παρουσιάστηκε μια σημαντική μείωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια (35% λιγότερες). Οί δράσεις του φαρμάκου έγιναν έμφανεis από τον 3<sup>ο</sup> μήνα (νωρίς!)

#### **Άγωνιστές των υποδοχέων GLP-1**

Τα ενέσιμα αυτά φάρμακα αποτελούν επίσης μια ενδιαφέρουσα νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και συνοδεύονται συχνά από απώλεια σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα της μελέτης ELIXA με την λιξισενατίδη ανακοινώθηκαν πρόσφατα, αλλά δεν έχουν ακόμα δημοσιευτεί. Δεν υπήρξε άνησυχία για την καρδιαγγειακή ασφάλεια ή τη νοσηλεία για ΚΑ. Αποτελέσματα άλλων παραγόντων, όπως της λιραγουτιδης με τη μελέτη LEADER, αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

### **Θεραπεία των ατόμων με ΣΔ και ΚΑ**

#### **A. Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας**

Η θεραπεία της ΚΑ στα άτομα με ΣΔ περι-

γράφεται στον Πίνακα 4 και δεν διαφέρει από την αντίστοιχη θεραπεία μη διαβητικών ατόμων.<sup>21</sup>

## B. Θεραπεία του ΣΔ

Στά άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια χρειάζεται αυστηρότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά όταν αλλάζει ή δόση φαρμάκων, όπως τα διουρητικά ή τα φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-άλδοστερόνης.

Η χορήγηση μετρορμίνης αποτελεί και στά άτομα αυτά την 1<sup>η</sup> επιλογή με τις ακόλουθες προϋποθέσεις: Έπαρκής νεφρική λειτουργία και προσαρμογή της δόσης. Στην καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις και αποφεύγονται γενικά δόσεις πάνω από 1.500 mg ημερησίως.

Αν η μετρορμίνη δεν είναι καλά ανεκτή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία είτε ένας **DPP-4 αποκλειστής** (κατά σειρά προτεραιότητας ή σιταγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη, που έχουν μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας χωρίς αύξηση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια. Η σαξαγλιπτίνη πρέπει να αποφεύγεται, ενώ για τη βιλδαγλιπτίνη υπάρχουν στοιχεία καρδιαγγειακής ασφάλειας από μετα-ανάλυση και όχι προοπτική μελέτη) **είτε η έμπαγλιφλοζίνη** (είτε μια άλλη γλιφλοζίνη, αν θεωρήσει κανείς τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG δράση κατηγορίας και όχι δράση φαρμάκου).

Αν η μετρορμίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί λόγω νεφρικής νόσου, τότε και οι γλιφλοζίνες αποκλείονται. Σε αυτήν την περίπτωση οι DPP-4 αναστολείς σε προσαρμοσμένη δόση αποτελούν τη θεραπεία επιλογής.

Αν η μονοθεραπεία με μετρορμίνη αποδειχθεί ανεπαρκής, για το 2ο θεραπευτικό βήμα ισχύει ότι και για το πρώτο βήμα με τους DPP-4 και τους SGLT-2 αναστολείς.

Στά άτομα με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια **ο στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης είναι ηπιότερος και βρίσκεται συνήθως γύρω στο 7,5% (τιμή HbA1c).**

**Οι υπογλυκαιμίες σε αυτά τα άτομα πρέπει να αποφεύγονται.** Αν χρειαστεί η χρήση σουλφονυλουρίας, προτιμάται η γλικλαζίδη και με προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης.

Αν, τέλος, χρειαστεί ινσουλίνη, χρησιμοποι-

είται αρχικά βασική ινσουλίνη και σε μικρές δόσεις με επίσης προσεκτική τιτλοποίηση.

Στά άτομα με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια και έκδηλη παχυσαρκία ή χρήση των GLP-1, σε άναμνη των αποτελεσμάτων και άλλων μελετών, πρέπει να σταθμιστεί και με την αύξηση των σφύξεων που προκαλούν ιδίως οι μακράς δράσης αγωνιστές.

## Βιβλιογραφία

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34:29.
2. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27:1879.
3. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007; 154:277.e1.
4. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668.
5. Dei Cas A, Khan SS, Butler J et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015 Feb;3(2):136-45.
6. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010; 53:1331.
7. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115:3213.
8. Rossen JD. Abnormal microvascular function in diabetes: relationship to diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7:133.
9. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products and myocyte resting tension. *Circulation* 2008; 117:43. *Lancet.* 2015 May 23;385(9982):2107-17.
10. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J.* 2014;78(3):576-83.
11. Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, et al. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes.
12. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Life Sci.* 2013 Mar 28; 92(11): 601-8.
13. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003; 108:2941.

14. 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.
15. Son JW, Kim S. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J*. 2015 Oct;39(5):373-83.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
17. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369: 1327-1335.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
19. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-697.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; September 17,2015DOI: 10.1056/NEJM oa1504720.
21. Girerd N, Zannad F, Rossignol P. Review of heart failure treatment in type 2 diabetes patients: It's at least as effective as in non-diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2015 Aug 3. pii: S1262-3636(15)00090-7.



«Άνθη σε κινέζικο βάζο»

*Emma Desportes de la Fosse*