

Μηχανισμοί καρδιοπροστατευτικής και νεφροπροστατευτικής δράσης των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων

➔ Δημήτριος Αλ. Ζαμπέτας

Παθολόγος, Επιμελητής Α' Παθολογικής Κλινικής, "Κωνσταντοπούλειο" Γ.Ν.Ν. Ιωνίας-Πατησίων

Ιωάννης Μ. Ιωαννίδης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Σακχαρώδη Διαβήτη, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής και Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, "Κωνσταντοπούλειο" Γ.Ν.Ν. Ιωνίας-Πατησίων

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία 5 έτη ανακοινώθηκαν αποτελέσματα μεγάλων μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOts) αντιδιαβητικών φαρμάκων, που ανέδειξαν ωφέλιμες δράσεις στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι ευνοϊκές αυτές δράσεις αφορούν σε αντιδιαβητικούς παράγοντες, που ανήκουν σε δυο μεγάλες κατηγορίες: Τους αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης και νατρίου τύπου 2 (SGLT2) που βρίσκονται στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και τους αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου τύπου 1 (GLP-1).

Οι δράσεις αυτές αφορούν κυρίως στο σύνθετο τριπλό πρωτογενές σημείο, το οποίο και είναι εννιαίο πλέον για αυτές τις μελέτες: Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών παρατηρήθηκε μείωση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (με τους αναστολείς των SGLT2) καθώς και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου (κυρίως με τους αναστολείς των SGLT2).

Η αναζήτηση των μηχανισμών, μέσω των οποίων

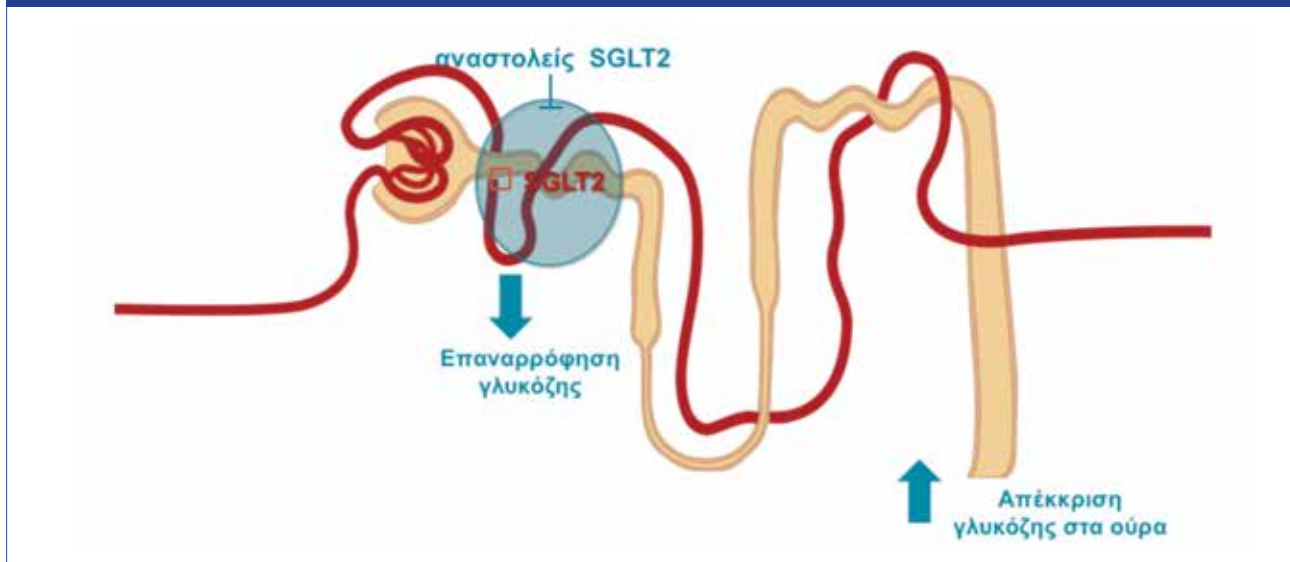
επιτυγχάνεται η ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων αυτών στο καρδιαγγειακό σύστημα, θα βοηθούσε στον καλύτερο σχεδιασμό των μελλοντικών μελετών (επιλογή ατόμων, που με βάση το μηχανισμό θα είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες ωφέλειας), καθώς και στην επιλογή των ατόμων με ΣΔτ2 (Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2) και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (KAN) ή πολύ υψηλό κίνδυνο στα οποία και απευθύνονται.

2. Αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2) - Γλιφλοζίνες

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης, υποτύπου 2 (SGLT2) είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2. Ονομάζονται και γλιφλοζίνες.

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν μια πρωτεΐνη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στους νεφρούς που ονομάζεται SGLT2, η οποία απορροφά την γλυκόζη από τα ούρα πίσω στην κυκλοφορία του αίματος καθώς το αίμα φιλτράρεται στους νεφρούς. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης συνοδεύεται από επαναρρόφηση νατρίου. Η πρωτεΐνη αυτή ευθύνεται για το 90% της επαναρρόφησης της γλυκόζης¹ (Εικόνα 1).

Η αναστολή των συµµεταφορέων SGLT2 µειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης και αυξάνει την γλυκοζουρία



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης αναστολέων συµµεταφορέων νατρίου και γλυκόζης υπότυπου 2.

Με την αναστολή της δράσης της SGLT2, αυτά τα φάρμακα προκαλούν την απομάκρυνση περισσότερης γλυκόζης μέσω των ούρων, µειώνοντας έτσι τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουν εγκριθεί τέσσερις αναστολείς SGLT2: η καναγλιφλοζίνη, η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η ερτουγλιφλοζίνη. Στη χώρα μας είναι διαθέσιμοι οι 3 πρώτοι.

Στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας το όφελος παρουσιάστηκε αρκετά πρώιμα, γεγονός που παραπέμπει την αναζήτηση των πιθανών μηχανισμών σε μη μεταβολικούς παράγοντες.

A. Μηχανισμοί νεφροπροστασίας.

Η σπειραματική διήθηση σε επίπεδο νεφρώνα (SNGFR, single nephron glomerular filtration rate) εξαρτάται από μηχανισμό αντίστροφης ρύθμισης από το νεφρικό σωληνάριο (TGF, tubular glomerular feedback). Η προσαγωγή νατρίου και χλωρίου στα άπω τμήματα του νεφρώνα ρυθμίζει την ενδοσπειραματική πίεση μέσω δράσεων τόσο στο προσαγωγό όσο και στο απαγωγό αρτηρίδιο.²

Η μειωμένη προσαγωγή νατρίου και χλωρίου στην περιοχή ανιχνεύεται από κύτταρα της πυκνής κηλίδας (macula densa) και προκαλεί διαστολή του προσαγωγού και συστολή του απαγωγού αρτηριδίου,

με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση και συνεπακόλουθα διήθηση.

Στα άτομα με ΣΔ η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα όσο και στο προσούρο οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των SGLT2, με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση τόσο γλυκόζης όσο και νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο τμήμα του σωληναρίου.³

Η φαρμακευτική τους αναστολή, πέραν της γλυκοζουρίας προκαλεί και νατριούρηση, αυξάνοντας την ποσότητα νατρίου που ανιχνεύεται από την πυκνή κηλίδα. Το γεγονός αυτό προκαλεί σύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου (μεσολαβείται από την αδενοσίνη), µειώνοντας την ενδοσπειραματική πίεση και προστατεύοντας μακροχρόνια τον νεφρώνα.

Η μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, που προκαλούν αυτά τα φάρμακα, καθώς και η αποκατάσταση της νυχθημερήσιας διακύμανσής της συμβάλλουν στη μείωση του μεταφόρτιου και ίσως συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή προστασία με τη χορήγησή τους.

Η νατριούρηση, που προκαλούν οι γλιφλοζίνες, προκαλεί μείωση του ενδαγγειακού όγκου αλλά κυρίως του όγκου του διάμεσου ιστού. Ενδεικτικά αναφέρεται, ότι σε σύγκριση με ένα κλασικό διουρητικό της αγκύλης, τη βουμετανίδη, η απώλεια

ενδαγγειακού όγκου σε σχέση με το διάμεσο υγρό είναι μικρότερη (150 mL vs 480 mL με την νταπα-γλιφλοζίνη, 510 mL vs 780 mL με τη βουμετανίδη).

Η επιλεκτική αυτή μείωση του διάμεσου οιδήματος είναι ιδιαίτερα ευεργετική και δεν οδηγεί σε σημαντική αντιρροπιστική διέγερση αντιρροπιστικών μηχανισμών, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ).

Όσον αφορά στους μηχανισμούς (δεν είναι ακόμα απόλυτα ξεκάθαροι), φαίνεται πως συμμετέχει η αυξημένη απώλεια ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών (λόγω οσμωτικής διούρησης), καθώς και η μικρή αύξηση των επιπέδων χλωρίου στο αίμα.

Σύμφωνα με τη «θεωρία χλωρίου», τα επίπεδα χλωρίου και όχι νατρίου είναι τα καθοριστικά στον καθορισμό της κατανομής των υγρών μεταξύ ενδαγγειακού και εξωκυττάριου χώρου.

Η αύξηση του χλωρίου με τις γλιφλοζίνες στο αίμα οφείλεται σε τρεις μηχανισμούς:

1. Αυξημένη επαναρρόφηση στο νεφρό λόγω ενεργοποίησης της αλδοστερόνης (λόγω μείωσης της πίεσης).
2. Λόγω μείωσης των HCO_3^- (τα φάρμακα αυτά προκαλούν αύξηση των κετονικών σωμάτων, που οδηγούν σε αντιρροπιστική μείωση των διττανθρακικών).
3. Οι γλιφλοζίνες δρουν και στους ανταλλάκτες νατρίου και υδρογόνου τύπου 3, (Na-H exchanger 3) που ανευρίσκονται ανατομικά παρά τους SGLT2.⁴ Η μείωση της επαναρρόφησης NaHCO_3 προάγει η απορρόφηση χλωρίου.

Η επαναρρόφηση νατρίου και γλυκόζης καταναλώνει περίπου το 80% του οξυγόνου που παρέχεται στο νεφρικό φλοιό. Η αυξημένη επαναρρόφηση, επομένως, που παρατηρείται στα άτομα με ΣΔ, δημιουργεί συνθήκες υποξίας στην περιοχή, που πυροδοτεί μηχανισμούς φλεγμονής και καταστροφής του νεφρικού παρεγχύματος.⁵ Η μείωση, επομένως, της επαναρρόφησης γλυκόζης και νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μειώνει τις συνθήκες πιθανής υποξίας και ασκεί έτσι νεφροπροστατευτική δράση.⁶

Είναι επίσης σημαντικό να επισημανθεί, ότι η αποτροπή εισόδου της γλυκόζης στα σωληναρι-

ακά κύτταρα προστατεύει τα κύτταρα αυτά από την τοξικότητα της γλυκόζης, που πυροδοτείται από πολλούς μηχανισμούς όπως η δημιουργία προ-ϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης και παραγωγής οξειδωτικής καταπόνησης (αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ριζών).

Η έκφραση, για παράδειγμα, NADH οξειδασών (όπως της Nox4) στην κυτταρική μεμβράνη επάγεται από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και επάγει την υπερπαραγωγή οξειδωτικών ριζών. Αυτό το μεταβολικό μονοπάτι, μεταξύ πολλών άλλων, διαδραματίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη διαβητική νεφροπάθεια. Η μείωση της φλεγμονής στο διάμεσο ιστό του νεφρικού φλοιού φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντική τόσο για την αυξημένη ερυθροποίηση (παραγωγή ερυθροποιητίνης) όσο και για τη μείωση προσαγωγών ερεθισμάτων, που επάγουν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

B. Αιμοδυναμικοί μηχανισμοί

Η ανάλυση μεσολάβησης (mediation analysis) των αποτελεσμάτων των μελετών με τις γλιφλοζίνες (τόσο της EMPAREG όσο και της CANVAS pro-gram) έδειξε ότι ένα ποσοστό έως και 50% της ευνοϊκής δράσης μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση του αιματοκρίτη. Η δράση αυτή αποδόθηκε αρχικά στη μείωση του όγκου πλάσματος που ανέρχεται σύμφωνα με νεότερες μελέτες στο 7%. Έγινε όμως αντιληπτό, ότι σημαντική συμβολή στην αύξηση του αιματοκρίτη έχει η αύξηση της ερυθροποιητίνης στο νεφρικό παρέγχυμα και της ερυθροποίησης.⁷

Η ύπαρξη καταπόνησης και φλεγμονής στον διάμεσο ιστό του νεφρικού φλοιού, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή ινοβλαστών, που παράγουν ερυθροποιητίνη σε μυοινοβλάστες που είναι μεταβολικά αδρανείς. Η αποκατάσταση του περιβάλλοντος υποξίας στο νεφρικό φλοιό με τις γλιφλοζίνες αποκαθιστά την ύπαρξη και μεταβολική λειτουργία των ινοβλαστών.⁸

Παράλληλα, η επαναρρόφηση μέρους της γλυκόζης, που δεν απορροφάται από τους SGLT2 από τους SGLT1 που ανευρίσκονται στο απώτερο τμήμα του νεφρώνα, δημιουργούν συνθήκες σχετικής υποξίας στο νεφρικό μυελό, που ενεργοποιούν

τον παράγοντα HIF (Hypoxia Induced Factor). Ο παράγων αυτός προάγει περαιτέρω την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη, πέραν της ερυθροποίησης, συνδέεται και με άλλες ευεργετικές δράσεις, όπως αντιφλεγμονώδεις κλπ.⁹

Παράλληλα, η αποφόρτιση του οργανισμού από την περίσσεια νατρίου, που χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔ τύπου 2, βελτιώνει και την ελαστικότητα του αγγειακού τοιχώματος και μειώνει την ακαμψία του αγγείου. Φαίνεται ότι ένα μεγάλο μέρος της τοιχωματικής ακαμψίας αποδίδεται στην υπερφόρτωση με νάτριο των πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος, που τροποποιεί τις φυσικές του ιδιότητες.¹⁰

Γ. Άμεσες καρδιακές δράσεις¹¹

Στα κύτταρα του μυοκαρδίου δεν εκφράζονται SGLT2. Εκφράζονται όμως SGLT1 (δεν έχουν κλινικό ενδιαφέρον για τις γλιφλοζίνες που κυκλοφορούν και οι οποίες έχουν μεγάλη ειδικότητα για τους SGLT2), καθώς και NHE1 (Sodium Hydrogen Exchanger, type 1) και SMIT1 (Sodium-myoinositol co-transporter-1). Οι γλιφλοζίνες τόσο σε κυτταρικές σειρές όσο και σε ζωικά μοντέλα συνδέονται με αυτούς τους μεταφορείς.

Οι μεταφορείς αυτοί εκφράζονται περισσότερο σε ασθενείς τόσο με ΣΔ όσο και με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Η σύνδεση με αυτούς τους μεταφορείς (κυρίως τους NHE1) μειώνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του νατρίου και ασβεστίου, ενώ αυξάνει την ενδομιτοχονδριακή συγκέντρωση ασβεστίου. Οι δράσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα βελτίωση της σύσπασης της μυοκαρδιακής ίνας. Εξάλλου, ο αποκλεισμός αυτών των μεταφορέων (NHE1) από τις γλιφλοζίνες αποκαθιστά την αντιαποπτωτική δράση των XIAP, BIRC5 (X-linked inhibitor of apoptosis –XIAP- and baculoviral IAP repeat-containing protein 5 -BIRC5, ενδοκυτταρικοί μεσολαβητές που προστατεύουν από την κυτταρική απόπτωση).

Αρκετές ενδιαφέρουσες δράσεις των γλιφλοζινών στο μυοκάρδιο δεν είναι γνωστό αν έχουν ως αφετηρία την σύνδεσή τους με τους γνωστούς συμμεταφορείς ή αφορούν σε ενδοκυτταρικές άμεσες δράσεις.¹²

Σε πειραματικό μοντέλο, όπου η φλεγμονή μέσω παραγόντων όπως ο TNFα παρεμποδίζει την καλή

λειτουργία του μυοκαρδίου (η οποία επάγεται από την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της στεφανιαίας κυκλοφορίας), η χορήγηση εμπαιγλιφλοζίνης αποκαθιστά τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου παρά την ύπαρξη TNFα.

Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα άμεσης δράσης των γλιφλοζινών στην οδό σηματοδότησης sGC-cGMP-PKG [sGC (soluble guanylate cyclase enzyme)-cGMP (cyclic guanosine monophosphate)-PKG (cGMP-dependent protein kinase) pathway], που προλαμβάνει την οξειδωτική βλάβη και την απόπτωση.

Τελευταία πειραματικά δεδομένα αναδεικνύουν εξάλλου, ως μηχανισμό μείωσης της ισχαιμίας μετά από επαναιμάτωση, την ενεργοποίηση από την εμπαιγλιφλοζίνη της AMPK.¹³

Δ. Μεταβολικές επιδράσεις¹⁴

Οι γλιφλοζίνες αυξάνουν τα επίπεδα των κετονικών σωμάτων στο αίμα. Η αύξηση αυτή αποδίδεται σε μείωση του λόγου ινσουλίνης/γλυκαγόνης που προκαλούν. Συμμετοχή στην αύξηση των κετονικών σωμάτων έχουν και άμεσες δράσεις των φαρμάκων αυτών σε μεταβολικές οδούς που προάγουν την κετογένεση.¹⁵

Τα κετονικά σώματα αποτελούν ένα ενδιαφέρον ενεργειακό υπόστρωμα, που χρειάζονται λιγότερο οξυγόνο σε σχέση με τα λιπαρά οξέα, προκειμένου να αποδώσουν την απαραίτητη ενέργεια. Το μυοκάρδιο που ισχαιμεί επομένως έχει περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης, όταν προσφέρεται εναλλακτική πηγή ενέργειας έναντι των λιπαρών οξέων.¹⁶ Παράλληλα η ενεργειακή απόδοση ευοδώνεται και από την καλύτερη οξυγόνωση των ιστών (αύξηση αιματοκρίτη).

Έχει διατυπωθεί η θεωρία της αποκατάστασης του φυσιολογικού κερκάδιου ρυθμού στο μεταβολισμό. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία:

Το βράδυ αυξάνεται φυσιολογικά ο λόγος γλυκαγόνης/ινσουλίνης και αυξάνεται η παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ αρχικά με γλυκογονόλυση και κατόπιν από νεογλυκογένεση. Αυξάνουν επίσης τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) από τη λιπόλυση του λιπώδους ιστού.

Η ηπατική νεογλυκογένεση «καταναλώνει» μέρος

του οξαλοξικού οξέος, επιβραδύνοντας τον κύκλο του Krebs. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το Ακετυλο-CoA, που παράγεται από την β οξείδωση των ΕΛΟ, να στρέφεται στην παραγωγή κετονικών σωμάτων.

Παράλληλα, καθώς ο μεταβολισμός στρέφεται από τη γλυκόζη στα ΕΛΟ, τα επίπεδα πυροσταφυλικού και γαλακτικού μειώνονται και ως απαραίτητα υποστρώματα για τη νεογλυκογένεση αναδεικνύονται τα αμινοξέα (ΑΑ).

Η κατανάλωση των αμινοξέων και η συνακόλουθη πτώση των επιπέδων τους ενεργοποιεί την αυτοφαγία/μιτοφαγία και την αποδόμηση τους από τα λυσοσώματα, για να εξασφαλιστεί η προμήθεια αμινοξέων. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε καθαρισμό του κυττάρου από δυσλειτουργούντα οργανίδια και τη δημιουργία την επομένη μέρα νέων «υγιών».¹⁷

Η χορήγηση γλιφλοζίνης βοηθά στην επίτευξη αυτού του μεταβολικού περιβάλλοντος κατά τη διάρκεια της νύχτας και την προώθηση της αυτοφαγίας. Αντίθετα, σε περιβάλλον υπερिनσουλιαιμίας (όπως, π.χ. με τη χορήγηση βασικής ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2) «εμποδίζεται» η διαδικασία αυτή κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Ε. Δράσεις στην αρτηριακή πίεση και στη δραστηριότητα του ΣΝΣ

Οι γλιφλοζίνες προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση της αποκατάστασης του κερκάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης σε άτομα που έχουν απωλέσει την φυσιολογική πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (non dippers).¹⁸

Η πτώση της ΑΠ με την εμπαγλιφλοζίνη ΔΕΝ συνοδεύεται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Υποδηλώνεται έτσι μια ανασταλτική δράση της εμπαγλιφλοζίνης στη δραστηριότητα του ΣΝΣ.¹⁹

Η δράση στην ΑΠ των γλιφλοζινών είναι μάλιστα μεγαλύτερη στα αρρυθμιστά άτομα (όσον αφορά στην ΑΠ) και στα άτομα με υψηλό ΒΜΙ.

Η μείωση της δραστηριότητας του ΣΝΣ μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς μηχανισμούς. Η μείωση της υπερινσουλιαιμίας είναι ένας τέτοιος μηχανισμός (ως γνωστό η ινσουλίνη διεγείρει στο ΚΝΣ

την δραστηριότητα του ΣΝΣ).

Φαίνεται, όμως, ως σημαντικότερος παράγων η βελτίωση του μικροπεριβάλλοντος του διάμεσου ιστού του νεφρού, που οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση του προσαγωγού νευρικού άξονα, ο οποίος στο ΚΝΣ διεγείρει τη δραστηριότητα του ΣΝΣ.

Οι γλιφλοζίνες μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (HR) σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με κεντρική υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ.

Είναι, μάλιστα, αρκετά πιθανό, ότι μετά την αρχική ωσμωτική διούρηση η μείωση της κατακράτησης υγρών μπορεί να οφείλεται σε μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας στο νεφρό: Η καμπύλη νεφρικής πίεσης-νατριούρησης μετακινείται αριστερά (δηλαδή το νεφρό αποβάλλει περισσότερο νάτριο και νερό για μια δεδομένη πίεση).

ΣΤ. Μείωση του ουρικού οξέος

Οι γλιφλοζίνες μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος, προκαλώντας ουρικοζουρία. Ο μηχανισμός δεν είναι βέβαιος, αλλά πιθανολογείται ότι η γλυκόζη, που δεν απορροφάται από τους SGLT2, ανταγωνίζεται με το ουρικό οξύ για την επαναρρόφηση από τους GLUT9b στο νεφρικό σωληνάριο.

Η μείωση του ουρικού οξέος ασκεί νεφροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές δράσεις: Μείωση NADPH οξειδασών, μείωση οξειδωτικής καταπόνησης, μείωση καταπόνησης ενδοπλασματικού δικτύου, μείωση φλεγμονής, μείωση ίνωσης και αύξηση ακεραιότητας συνοχής των ενδοθηλιακών κυττάρων.

3. Αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 receptors agonists)

Το GLP-1 αποτελεί ενδογενές πεπτίδιο, το οποίο παράγεται στο λεπτό έντερο (από τα ενδοκρινικά κύτταρα L, που ανευρίσκονται κυρίως στον τελικό ειλεό). Το πεπτίδιο αυτό ανήκει στις ινκρετίνες (μαζί με το πεπτίδιο GIP) και προάγει την έκκριση της ινσουλίνης. (Εικόνα 2).

Το ενδογενές GLP-1 διασπάται γρήγορα. Η φαρμακευτική αξιοποίηση της ινσουλινоекκρητικής του δράσης έγινε με τη δημιουργία αναλόγων του μορίου του GLP-1, που αντιστέκονται στη γρήγορη αποδόμησή του. Τα φάρμακα αυτά είναι ενέσιμα και χορηγούνται 1 φορά ημερησίως (λιξιθενάτιδη,

λιραγλουτίδη) ή μια φορά την εβδομάδα (ντουλαγλουτίδη, εξενατίδη LAR, σεμαγλουτίδη).

Η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη σε μελέτες CVOTs έδειξαν καρδιαγγειακή ωφέλεια σε άτομα με ΣΔ.

Αντίθετα, οι μελέτες της λιξισενατίδης και της εξενατίδης LR έδειξαν ασφάλεια αλλά όχι όφελος.

Τα διάφορα μόρια έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους γεγονός που ενδεχομένως συμβάλλει στα διαφορετικά αποτελέσματα.

Υποδοχείς για το GLP-1 υπάρχουν αποδεδειγμένα στο πάγκρεας (β κύτταρα, α κύτταρα, δ κύτταρα) και στο ΚΝΣ (περιοχές υποθαλάμου και προμήκους). Υποδοχείς υπάρχουν και σε κυψελιδικά κύτταρα στο εξωκρινές πάγκρεας.

Επίσης περιγράφονται στο έντερο τόσο σε ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα όσο και στους αδένες του Brunner.

Στον καρδιακό μυ περιγράφονται υποδοχείς μόνο στον φλεβόκομβο και στο μυοκάρδιο των κόλπων. Η ανίχνευση των υποδοχέων γίνεται με ειδικά αντισώματα και δεν είναι πάντα ειδική και ευαίσθητη. Ερευνητικές ομάδες, που προσεγγίζουν με άλλες τεχνικές, αναφέρουν έκφραση του mRNA του υποδοχέα σε όλα τα καρδιακά διαμερίσματα.

Υποδοχείς ανευρίσκονται και στο αγγειακό τοίχωμα τόσο στο ενδοθήλιο όσο και στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Τέλος, υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται σε κύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονή και στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, όπως τα μονοκύτταρα.

Ο κλασικός υποδοχέας GLP-1 (G-protein-coupled) είναι υποδοχέας με 7 διαμεμβρανικές αλυσίδες, με τρεις οδούς ενδοκυττάριας μεταφοράς μηνύματος: ένας κλασικός (PKA, πρωτεϊνική κινάση A) και δυο εναλλακτικοί (PI3K, MAPK). Η σύνδεση ανταγωνίζεται από τον αναστολέα ex-endin 9–39.

Πολλές από τις δράσεις σε ιστούς, στους οποίους δεν έχουν ταυτοποιηθεί κλασικοί υποδοχείς αποδίδονται είτε σε σύνδεση με διαφορετικούς τύπου υποδοχείς (που δεν αναστέλλονται από την exendin 9–39) ή με ενδοκυττάρια δράση θραυσμάτων του καταβολισμού του GLP-1. (Η ενδοκυττάρωση του GLP-1 οδηγεί στον ενδοκυττάριο σχηματισμό πεπτιδίων, που επηρεάζουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία).

A. Δράσεις σε σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²⁰

Οι δράσεις των αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1 στη γλυκαιμική ρύθμιση είναι σημαντικές. Η πτώση της HbA1c, που προκαλούν, είναι συγκρίσιμη και ίσως λίγο μεγαλύτερη από αυτήν της βασικής ινσουλίνης, χωρίς μάλιστα τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών.

Παράλληλα οδηγούν σε απώλεια σωματικού βάρους, που είναι ευνοϊκή όσον αφορά, στην καρδιαγγειακή υγεία.

Τα φάρμακα αυτά επίσης προκαλούν μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, καθώς και μικρή μείωση της LDL χοληστερόλης.²¹

Είναι ενδιαφέρουσα η δράση τους στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας, που συχνά χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔΤ2.

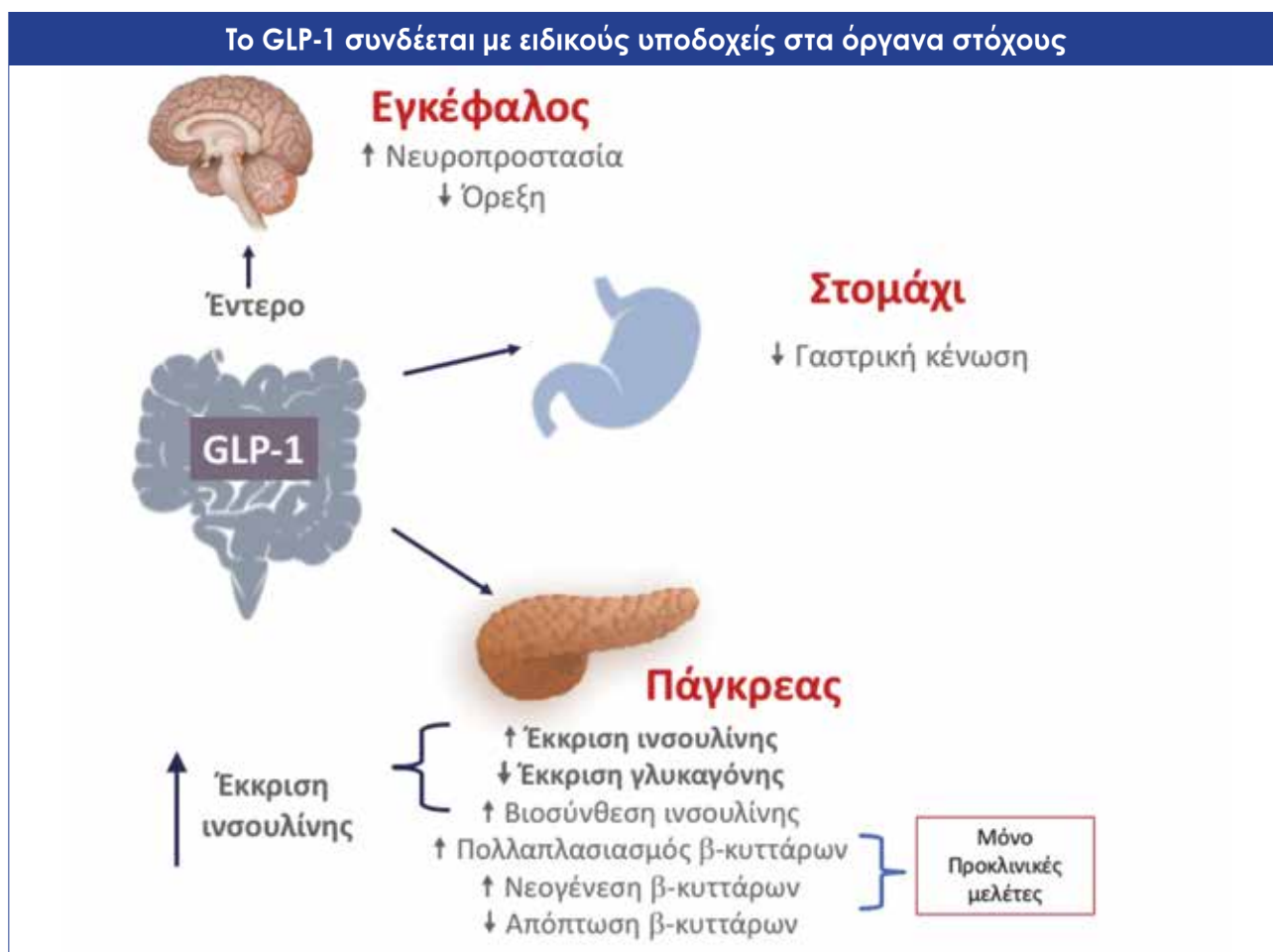
Οι δράσεις αυτές ενδεχομένως συμβάλλουν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

B. Άμεσες δράσεις στο μυοκάρδιο²²

Η δράση των φαρμάκων αυτών στον φλεβόκομβο προκαλεί ταχυκαρδία (δυσμενής δράση), που απαιτεί προσοχή και θεραπεία (έναρξη ή συχνότερα τροποποίηση της δόσης των β αποκλειστών). Η δράση αυτή είναι άμεση, αλλά μεσολαβείται και από κεντρική διέγερση του ΚΝΣ. Παράλληλα, η σύνδεση τους με απολήξεις του παρασυμπαθητικού απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη και νιτρικό οξύ, μειώνοντας το αρρυθμογόνο δυναμικό του μυοκαρδίου.²³

Πειραματικά μοντέλα ετών επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση λιραγλουτίδης μειώνει την έκταση του εμφράγματος, αν χορηγηθεί πριν την πρόκληση οριστικής ισχαιμίας ή και βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης μετά από έμφραγμα και αγγειοπλαστική.

Οι δράσεις αυτές δεν είναι βέβαιο ότι οφείλονται στην άμεση σύνδεση με τον υποδοχέα (υπάρχει αντιπαράθεση αν υπάρχουν υποδοχείς στο μυοκάρδιο, ως έχει ήδη αναφερθεί). Πιθανολογείται ότι συμβάλλει η καλύτερη λειτουργία του δικτύου των στεφανιαίων αγγείων. (Σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων από ανθρώπινα αγγεία, η προσθήκη αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 αναστέλλει την έκφραση του TNFα, καθώς και την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία έκφραση των PAI-1 και VCAM.



Εικόνα 2: Το GLP-1 συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς, προάγοντας την έκκριση ινσουλίνης και τις δράσεις στο ΚΝΣ (κυρίως ρύθμιση όρεξης).

Σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων από ανθρώπινα αγγεία, η προσθήκη αγωνιστή υποδοχών GLP-1 διεγείρει την παραγωγή NO.)

Παράλληλα συμβάλλουν προϊόντα του ενδοκυττάρου μεταβολισμού του GLP-1, που παρεμβαίνουν σε μονοπάτια απόπτωσης.

Γ. Αντιφλεγμονώδεις- αντιαθηρωματικές δράσεις.²⁴

Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις, κυρίως με την λιραγλουτίδη και δευτερευόντως με τη σεμαγλουτίδη, που αναδεικνύουν ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορα στάδια της αθηρωματικής διαδικασίας: Μείωση των μικρών και πυκνών σωματιδίων της LDL, μείωση της οξειδωσης των LDL, μείωση της διήθησης με μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος και μείωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Η λιραγλουτίδη μειώνει την έκταση της αθηρωματικής βλάβης (πλάκας) σε ποντίκια Apo E^{-/-} (πρώιμη φάση αθηρωμάτωσης) και αυξάνει τη σταθερότητα της πλάκας. Στα ποντίκια αυτά η χορήγηση λιραγλουτίδης αύξησε την μετατροπή των μακροφάγων σε M2 (αντιφλεγμονώδης φαινότυπος), μειώνοντας αντίστοιχα τη μετατροπή τους σε M1 (αθηρογόνος φαινότυπος).

Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η σεμαγλουτίδη, μειώνοντας το μέγεθος της πλάκας στις αθηρωματικές αορτικές βλάβες σε ποντίκια LDL r^{-/-} (όψιμη φάση αθηρωμάτωσης).

Φαίνεται πως η χορήγηση αγωνιστών των υποδοχών του GLP-1 βελτιώνει τη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών (αυξάνει το περιεχόμενο σε κολλαγόνο και μειώνει δείκτες φλεγμονής και

οξειδωτικής καταπόνησης).

Η λιραγλουτίδη μειώνει την έκφραση των υποδοχέων AGEs (RAGE), που επάγεται από τα προϊόντα τελικής γλυκίωσης (AGEs).

Δ. Νεφρικές δράσεις

Η δράση των αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1 στο νεφρό είναι πιο πολύπλοκη. Οι κύριες δράσεις τους στο νεφρό είναι οι ακόλουθες:

1. Άμεση αγγειοδιασταλτική δράση στο προσαγωγό αρτηρίδιο (αυξάνει τη σπειραματική διήθηση, δράση όχι ευμενής μακροχρόνια).
2. Νατριουρητική δράση με ενεργοποίηση NH₃ (προάγει τη νατριούρηση και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης).
3. Μείωση των επιπέδων της All (αγγειοτασίνης II) που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή του απαγωγού, που ενδεχομένως αντirroπεί την αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης που αποδίδεται στην

αγγειοδιαστολή του προσαγωγού.

4. Ευεργετικές δράσεις σε φλεγμονώδεις διαδικασίες που μεσολαβούν την απώλεια λευκωματίνης αλλά και την εξέλιξη της νεφροπάθειας (δράσεις που ερευνώνται). ■

Συμπεράσματα

Οι δυο νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών παραγόντων, που ανέδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, αποκτούν προτεραιότητα στη θεραπευτική μας στρατηγική.

Η γνώση των μηχανισμών θα συμβάλει στην καλύτερη επιλογή των ασθενών στους οποίους απευθύνονται.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab* 2017;26:27–38.
2. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clinical Science* 2018;132: 1329–1339.
3. Vallon, V. and Thomson, S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215–225.
4. Tonneijck, L., Muskiet, M.H., Smits, M.M., van Bommel, E.J., Heerspink, H.J., van Raalte, D.H. et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28: 1023–1039.
5. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardio-myocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018; 61:722–726.
6. Layton, A.T., Vallon, V. and Edwards, A. Modeling oxygen consumption in the proximal tubule: effects of NHE and SGLT2 inhibition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2015;308: F1343–F1357.
7. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11–26
8. Vettor R, Inzucchi SE, Fioretto P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects. *Diabetologia* 2017;60:395–398.
9. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018 Jul; 94(1): 26–39.
10. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation.* 2019;139:1985–1987.
11. Thomas MC, Cherney DZ. The action of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018; 61(10): 2098–107.
12. Laween Uthman, Antonius Baartscheer, Cees A et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Pa-tients. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9:1575.
13. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:435–7.
14. Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation.* 2019;140:443–445
15. Heerspink, H.J., Perkins, B.A., Fitchett, D.H., Husain, M. and Cherney, D.Z. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications.

- Circulation 2016;134:752–772.
16. Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. 2014; J. Clin. Invest. 124, 499–508.
 17. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. Diabetes Care 2016;39:1115–1122
 18. Thomas MC, Cherney DZI. The action of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. Diabetologia. 2018 Oct; 61(10): 2098–107.
 19. Takeshige Y, Fujisawa Y, Rahman A, Kittikulsuth W, Nakano D, Mori H, et al. A sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. Hypertens Res. 2016 Jun; 39(6): 415–22.
 20. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2018;72:1845–55.
 21. Tanaka A, Node K. Clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular disease: lessons from recent clinical cardiovascular outcomes trials. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:85
 22. Tanaka A, Node K. Clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular disease: lessons from recent clinical cardiovascular outcomes trials. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:85
 23. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metabolism 2018;740-756.
 24. Sposito AC, Berwanger O, Carvalho LS, Saraiva JF. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. Cardiovasc Diabetol 2018;17:157.
 25. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. Cell Metab 2016; 24: 15–30.



Σειρά δέντρων σε Λεωφόρο κοντά στο Moret

Alfred Sisley