

## Αντιδιαβητικά φάρμακα: από τα παλαιότερα στα νεότερα. Αποτελούν στην πραγματικότητα νεότερα καρδιολογικά φάρμακα;

Ηλίας Καραμπίνος, MD, PhD

Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Ο στόχος στο Σακχαρώδη Διαβήτη είναι η καλή ρύθμιση του σακχάρου αίματος, η οποία βασίζεται, βέβαια, στην απώλεια βάρους, στην κατάλληλη διαίτα και στη φυσική άσκηση, αλλά και στη φαρμακευτική αγωγή. Τα παλαιότερα φάρμακα, τα οποία έχουν από ετών χρησιμοποιηθεί στο διαβήτη, επικεντρώνονται στη ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα, χωρίς, όμως, ΠΑΡΑΔΟΞΩΣ η ρύθμιση αυτή να συνοδεύεται από ελάττωση της καρδιακής νοσηρότητας ή/και θνητότητας. Τα φάρμακα αυτά αναφέρονται παρακάτω.

Η υποδόρια χορήγηση **ινσουλίνης** έχει εισαχθεί από πολλών ετών στην κλινική πράξη. Εξασφαλίζει καλή ρύθμιση του σακχάρου, υπό τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και χωρίς προγνωστικό καρδιακό όφελος, πλην όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Οι ευρέως γνωστές **σουλφονουρίες** έχουν εισαχθεί από ετών, προκαλούν αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και ρυθμίζουν επαρκώς το σάκχαρο σε πολλούς ασθενείς. Το πρόβλημα είναι τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και η αύξηση βάρους που προκαλούν, ενώ οι σουλφονουρίες πρώτης γενιάς αύξαναν τη θνητότητα και τα καρδιακά συμβάματα.

Οι **αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης** (ακαρβόζη) δρουν επιβραδύνοντας την απορρόφηση των πολυσακχαριτών από το λεπτό έντερο και δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα κατά πόσο αυτά τα φάρμακα βελτιώνουν την καρδιακή πρόγνωση.

Οι **Θειαζολιδινεδιόνες** ή **γλιταζόνες** δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Στις διάφορες μελέτες υπήρξαν διαφορετικά αποτελέσματα. Το 2007, η ροζιγλιταζόνη βρέθηκε να αυξάνει τη θνητότητα και τα εμφράγματα, έτσι από τότε θεσπίστηκε κάθε αντιδιαβητικό φάρμακο να αποδεικνύει την καρδιακή του ασφάλεια. Επιπλέον, η χορήγησή τους απαγορεύεται ρητά σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι **αναστολείς DPP-4** αποτελούν νέα θεραπευτική στο διαβήτη, αναστέλλοντας το ένζυμο DPP-4 (το οποίο απενεργοποιεί την ορμόνη GLP-1, η οποία εκλύεται από το έντερο και προάγει την έκκριση ινσουλίνης), δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και έχουν αποδεδειγμένη καρδιακή ασφάλεια. Ειδικά, όμως, για τη σαξαγλιπίνη, αντενδείκνυται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας

Η Μετφορμίνη αποτελεί παλιό αντιδιαβητικό φάρμακο, ρύθμιζε το σάκχαρο αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Λόγω όμως των χαμηλών «αντιδιαβητικών» του επιδόσεων παρέμενε μάλλον παραγκωνισμένο. Εισήλθε, όμως, δυναμικά στην κλινική πράξη μετά το 1998, όταν στη



μελέτη UKPDS ελάττωνε τη θνητότητα και τα εμφράγματα στους διαβητικούς ασθενείς. Πραγματικά το μοναδικό αντιδιαβητικό φάρμακο με τέτοια προγνωστική επίδοση μέχρι το 2015!

### Νεώτερα Αντιδιαβητικά

Από το 2015 και μετά, δημοσιεύθηκαν ένα πλήθος μελετών, οι οποίες έφεραν στο προσκήνιο δυο νέες εντυπωσιακές κατηγορίες αντιδιαβητικών, τους αναστολείς SGLT-2 (νταπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη) και τους αγωνιστές GLP-1 (λιραγλουτίδη, λιξισενατίδη, εξενατίδη), καθότι, για πρώτη φορά στην ιστορία της θεραπευτικής του διαβήτη, μείωσαν σημαντικά την καρδιακή θνητότητα και τα εμφράγματα σε διαβητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Οι **αναστολείς SGLT-2** αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης στους νεφρούς και αυξάνουν την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα, ρυθμίζοντας έτσι το σάκχαρο αλλά και την αρτηριακή πίεση. Η απώλεια σακχάρου στα ούρα επιφέρει μια «διουρητική» δράση, γεγονός που τους καθιστά κατάλληλα φάρμακα και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη EMPAREG με την εμπαγλιφλοζίνη, το 2015, ήταν η πρώτη στην οποία κατεδεικνυόταν σημαντική ελάττωση της θνητότητας και των εμφραγμάτων, αλλά και των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας και προκάλεσε σάλο. Μειονέκτημα αποτελούν οι ουρολοιμώξεις και οι μυκητιάσεις στη γεννητική περιοχή λόγω της σακχαρουρίας.

Οι **αγωνιστές GLP-1** επάγουν την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, καθυστερούν την κένωση του στομάχου και οδηγούν σε απώλεια βάρους. Το 2016, η μελέτη LEADER με τη λιραγλουτίδη ήταν η πρώτη η οποία κατέδειξε βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης. Το μειονέκτημα των αγωνιστών GLP-1 είναι η υποδόρια χορήγησή τους και όχι σε δισκία.

Οι μελέτες αυτές προέβλεψαν την «υποχρέωση» των καρδιολόγων, όταν διαχειρίζονται διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, να εισαγάγουν τα φάρμακα αυτά στη θεραπευτική των ασθε-

νών αυτών. Αυτό αποτυπώθηκε στις Οδηγίες 2019 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για το Διαβήτη, όπου για πρώτη φορά συνεστήθη στην καρδιολογική κοινότητα θεραπευτικός αλγόριθμος για τη ρύθμιση του σακχάρου σε διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς, επισημαίνοντας ένα νέο «ρόλο» για τους καρδιολόγους. Οι αναστολείς SGLT-2 και οι αγωνιστές GLP-1 προτείνονται ως το πρώτο βήμα, όπως και η μετφορμίνη, για τη ρύθμιση του σακχάρου και τη βελτίωση της πρόγνωσης σε διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς. Αν οι καρδιολόγοι θα γίνουν στην πράξη εν μέρει και διαβητολόγοι, το μέλλον θα δείξει.... 🍎