



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) σε ασθενείς με καρδιακή
ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη: ο ρόλος των αναστολέων των
συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2i)»**

Νικόλαος Α. Κατσιάδας

Καρδιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2023

© 2023 Νικόλαος Κατσιάδας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

- 1^{ος} Εξεταστής** **ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
επιβλέπων Καθηγητής
- 2^{ος} Εξεταστής** **ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- 3^{ος} Εξεταστής** **ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- 4^{ος} Εξεταστής** **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΑΡΙΤΣΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εσωτερικής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- 5^{ος} Εξεταστής** **ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΜΠΑΡΓΙΩΤΑ**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- 6^{ος} Εξεταστής** **ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ**
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- 7^{ος} Εξεταστής** **ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΗΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Στους γονείς μου Απόστολο και Βασιλική

Στην σύζυγο μου Αλεξάνδρα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα από την καρδιά μου να ευχαριστήσω όλους αυτούς που βοήθησαν, στήριξαν και συνέβαλαν σε αυτή την προσπάθεια αφιερώνοντας πολύτιμο χρόνο και ενέργεια. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτέλεσε προϊόν συλλογικής δουλειάς που βασίστηκε στην αγαστή συνεργασία και αλληλοϋποστήριξη όλων των συμμετεχόντων.

Πιο συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον καθηγητή καρδιολογίας και διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, ο οποίος μου έδειξε εμπιστοσύνη, παρέχοντάς μου την δυνατότητα να εκπονήσω τη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή και αποτέλεσε στήριγμα σε κάθε πρόβλημα ή δυσκολία που αντιμετώπισα.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή καρδιολογίας και τέως διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, ο οποίος με την εμπειρία του και τις πολύτιμες συμβουλές του βοήθησε καθοριστικά στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον αναπληρωτή καθηγητή καρδιολογίας κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για τον πολύτιμο συμβουλευτικό του ρόλο και την στήριξή του για την περάτωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής και συγκεκριμένα τους κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτση αν. καθηγητή εσωτερικής παθολογίας, κ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα αν. καθηγήτρια ενδοκρινολογίας, κ. Ιωάννη Στεφανίδη καθηγητή παθολογίας-νεφρολογίας και κ. Γρηγόριο Ευφραιμίδα επ. καθηγητή ενδοκρινολογίας που θα κρίνουν την διατριβή αυτή.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον διευθυντή του Καρδιολογικού τμήματος του Γ.Ν.Ν.Ι.

Κωνσταντοπούλειο κ. Σωτήριο Πατσιλινάκο ο οποίος ήταν πάντα δίπλα μου και συνέβαλε τα μέγιστα για την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες στον επιμελητή καρδιολόγο του Καρδιολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν.

Λάρισας κ. Ανδρέα Ξανθόπουλο για την πολύτιμη συνεισφορά του και τις συμβουλές του που ήταν καθοριστικές για την περάτωση της εργασίας αυτής.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την διευθύντρια του Αιματολογικού τμήματος του Γ.Ν.Ν.Ι. Κωνσταντοπούλειο κ. Πηνελόπη Παρασκευοπούλου καθώς επίσης και την συνεργάτιδα του αιματολογικού εργαστηρίου κ. Ευγενία Μουσταφέρη οι οποίες συνέβαλαν αποφασιστικά στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στην κ. Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνομα Πατρός:

Όνομα Μητρός:

Ημερομηνία γέννησης:

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

Διεύθυνση κατοικίας:

Τηλέφωνο:

Κινητό:

E mail:

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Μεταπτυχιακές σπουδές:

21/9/2022- σήμερα: Συμμετοχή στο ΠΜΣ «Καρδιακή ανεπάρκεια- Καρδιο-ογκολογία- Καρδιαγγειακή αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

28/1/2022: Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας καρδιολογίας μετά από επιτυχείς εξετάσεις

9/4/2022- σήμερα: Υποψήφιος διδάκτωρ (PhD) πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: «Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη: ο ρόλος των αναστολέων συμμεταφορέων γλυκόζης - νατρίου (SGLT2i)»

18/3/2020: Πιστοποίηση παρακολούθησης 23^{ου} Μετεκπαιδευτικού Προγράμματος

Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του ΕΚΑΒ εκπαιδευτικής περιόδου 2018-2019 και αποφοίτηση μετά από επιτυχείς εξετάσεις

Προπτυχιακές σπουδές

2006-2013: Πτυχίο Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Κρήτης με βαθμό πτυχίου 7,05 «Λίαν Καλώς»

2006: Αποφοίτηση από το 1^ο Γενικό Ενιαίο Λύκειο Καματερού με βαθμό Άριστα 18 και 6/13

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

9/12/2022-σήμερα: ΓΝ Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο», εξειδικευόμενος ιατρός εντατικολογίας

8/4/2022-8/12/2022: ΕΠΙ Γυναικείων Φυλακών Ελαιώνα Α, ΚΥ Θήβας, ιατρός υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου

25/9/2017-8/4/2022: ΓΝ Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο», ειδικευόμενος ιατρός καρδιολογίας

25/3/2015-25/9/2017: ΓΝ Αθηνών «Ιπποκράτειο», ειδικευόμενος ιατρός παθολογίας

13/10/2014-18/3/2015: ΠΙ Κριεζών, ΚΥ Αλιβερίου, ιατρός υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου

5/8/2013: Χορήγηση άδειας άσκησης ιατρικού επαγγέλματος

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ/ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ/ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Δημοσιεύσεις

- Προθεραπεία με ιβαμπραδίνη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αξονική στεφανιογραφία (CCTA). Νικόλαος Κατσιάδας, Παναγιώτης Κορκονικήτας, Ευαγγελία Τσίπρα, Μαρία Αλούση, Σταμάτιος Κωνσταντινίδης, Δημήτριος Φαγκρέζος, Πέτρος Μανιάτης, Σωτήριος Πατσιλινάκος. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2022 | ΤΟΜΟΣ 63 | ΤΕΥΧΟΣ 2

- The effect of SGLT-2i administration on red blood cell distribution width in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: A randomized study. Katsiadas N, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Skoularigkis S, Skopeliti N, Moustafieri E, Ioannidis I, Patsilidakos S, Triposkiadis F, Skoularigis J. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 29

Συνέδρια (Ανακοινώσεις)

- Evaluation of iron deficiency parameters in patients with heart failure. D.Theodoridis, E. Moustafieri, D. Antonatos, V. Sousonis, N. Katsiadas, A. Tsifi, S. Patsilidakos, P. Paraskevopoulou. World Congress on Medical Health Sciences 9/2019 (e-poster)
- Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη: ο ρόλος των αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου. Ν. Κατσιάδας, Α. Ξανθόπουλος, Ν. Σκοπελίτη, Ε. Μουσταφέρη, Σ. Πατσίλινακος, Γ. Γιαμούζης, Φ. Τρυποσκιιάδης, Ι. Σκουλαρίγκης. 42^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (e-poster)
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση θρόμβου αριστερής κοιλίας με πολλαπλές αρτηριακές εμβολές μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου τύπου 5. Ν. Κατσιάδας, Κ. Κιντής, Χ. Μαντής, Δ. Αντωνάτος, Ε. Παπαδάκης, Α. Πουλιανίτου, Χ. Αρμόνης, Σ. Σαλαβράκος, Χ. Τούντας, Ε. Αποστολοπούλου, Σ. Πατσίλινακος 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου (e-poster)
- Εκτίμηση βιοχημικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Κ. Λουγκοβόη, Β. Σουσώνης, Ε. Καστρινέλλη, Α. Γεωργιάδου, Δ. Αντωνάτος, Ν. Κατσιάδας, Σ. Πατσίλινακος, Π. Παρασκευοπούλου. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας (e-poster)
- Εκτίμηση δεικτών σιδηροπενικής αναιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ε. Μουσαφέρη, Δ. Θεοδωρίδης, Δ. Αντωνάτος, Β. Σουσώνης, Μ. Σκούρα, Ν.

Κατσιάδας, Σ. Πατσιλινάκος, Π. Παρασκευοπούλου. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας (e-poster)

- Αντιμετώπιση ασθενών με STEMI και υψηλό φορτίου θρόμβου με μηχανική θρομβεκτομή σε συνδυασμό με αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa χωρίς εμφύτευση stent. Κ. Κιντής, Ν. Κατσιάδας, Χ. Μαντής, Δ. Αντωνάτος, Ε. Παπαδάκης, Α. Πουλιανίτου, Χ. Αρμόνης, Σ. Σαλαβράκος, Χ. Τούντας, Ε. Αποστολοπούλου, Σ. Πατσιλινάκος. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης- Αντιθρομβωτικής Αγωγής (Προφορική ανακοίνωση)
- Προθεραπεία με ιβαμπραδίνη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αξονική στεφανιογραφία. Ν. Κατσιάδας, Α. Θεοδωροπούλου, Π. Κορκονικήτας, Α. Παππά, Ε. Τσίπρα, Μ. Αλούση, Σ. Κωνσταντινίδης, Δ. Φαγκρέζος, Π. Μανιάτης, Σ. Πατσιλινάκος. Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2022. (Προφορική ανακοίνωση)
- Η επίδραση των αναστολέων των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2) στους βιοδείκτες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια. Ν. Κατσιάδας, Α. Θεοδωροπούλου, Α. Θανοπούλου. Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2022. (e-poster)
- Οι αναστολές των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου προκαλούν ανισοκυττάρωση και επάγουν την αιμοποίηση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια: Μια τυχαιοποιημένη μελέτη. Ν. Κατσιάδας, Α. Ξανθόπουλος, Σ. Πατσιλινάκος, Γ. Γιαμούζης, Φ. Τρυποσκιάδης, Ι. Σκουλαρίγκης. Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2022. (e-poster)
- Χορήγηση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5 μετά την εμφύτευση των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Α. Ξανθόπουλος, Ν. Κατσιάδας, Δ. Μαγουλιώτης, Γ. Γιαμούζης, R. Starling, Ι. Σκουλαρίγκης, Φ. Τρυποσκιάδης. Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2022. (e-poster)
- Αναστολές των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2 I): Επηρεάζουν τους βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια; Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Α.

Διδακτικό έργο

- Εκπαιδευτής στο 24⁰ Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα
Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση
Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 1/2020
- Εκπαιδευτής στο 25⁰ Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα
Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση
Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 6 και 7/2021
- Εκπαιδευτής στο 26⁰ Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα
Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση
Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 1/2022
- Εκπαιδευτής στο 27⁰ Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα
Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση
Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 12/2022

Ξένες Γλώσσες

Κρατικό Πιστοποιητικό Γλωσσομάθειας Επίπεδο: «Καλή Γνώση (B2)»

Σεμινάρια:

Παρακολούθηση 42 σεμιναρίων συνεχιζόμενης εκπαίδευσης

Συμμετοχή σε διεθνείς τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες:

- SOLOIST-WHF (EFC15156)
- VICTOR-HF (MK-1242-035)

The effect of SGLT-2i administration on red blood cell distribution width in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: A randomized study

(Δημοσίευση στο Frontiers in Cardiovascular Medicine 29/9/2022)

Nikolaos Katsiadas¹, Andrew Xanthopoulos², Grigorios Giamouzis², Spyridon Skoularigkis², Niki Skopeliti², Evgenia Moustafieri³, Ioannis Ioannidis⁴, Sotirios Patsilinos¹, Filippos Triposkiadis² and John Skoularigis²

¹Department of Cardiology, Konstantopoulou General Hospital, Nea Ionia, Greece,

²Department of Cardiology, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece,

³Hematology Laboratory, Konstantopoulou General Hospital, Nea Ionia, Greece,

⁴1st Department of Internal Medicine, Diabetes Center, Konstantopoulou General Hospital, Nea Ionia, Greece

Background: Recent studies suggest that the pivotal mechanism of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2i) favorable action in patients with heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (DM) is the stimulation of erythropoiesis via an early increase in erythropoietin (EPO) production which leads to hematocrit rise. Red blood cell distribution width (RDW) is a simple hematological parameter which reflects the heterogeneity of the red blood cell size (anisocytosis). Since, EPO has been also implicated in the pathophysiology of RDW increase, the current mechanistic study examined the effect of SGLT-2i administration on red blood cells size (RDW) in patients with HF and DM.

Methods: The present was a prospective single-center study. Patients (N=110) were randomly assigned to dapagliflozin (10mg a day on top of antidiabetic treatment) or the control group. Inclusion criteria were: (a) age > 18 years, (b) history of type 2 DM and hospitalization for HF exacerbation within 6 months. The evaluation of patients (at baseline, 6 and 12 months) included clinical assessment, laboratory blood tests, and echocardiography. Data were modeled using mixed linear models with dependent variable the RDW index. In order to find factors independently associated with prognosis (1-year death or HF rehospitalization), multiple logistic regression was conducted with death or HF rehospitalization as dependent variable.

Results: An RDW increase both after 6 and after 12 months was observed in the SGLT-2i (dapagliflozin) group ($p < 0.001$ for all time comparisons), whereas RDW didn't change significantly in the control group. The increase in RDW was positively correlated with EPO, while negatively correlated with ferritin and folic acid ($p < 0.005$ for all). Baseline RDW was significantly associated with 1-year death or rehospitalization, after adjusting for group (SGLT-2i vs. control), age, gender, smoking and BMI at baseline.

Conclusion: RDW increased with time in patients with HF and DM who received SGLT-2i (dapagliflozin). The increased RDW rates in these patients may stem from the induction of hemopoiesis from dapagliflozin. Baseline RDW was found to be independently associated with outcome in patients with HF and DM.

Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη: Ο ρόλος των αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου

Νικόλαος Κατσιάδας¹, Ανδρέας Ξανθόπουλος², Νίκη Σκοπελίτη², Ευγενία Μουσταφέρη³, Σωτήριος Πατσιλινάκος¹, Γρηγόριος Γιαμούζης², Φίλιππος Τρυποσκιάδης², Ιωάννης Σκουλαρίγκης²

(Δημοσίευση στο 42^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2021)

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο

² Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

³ Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο

Εισαγωγή: Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) αποτελεί δείκτη ανισοκυττάρωσης και οι αυξημένες τιμές του συσχετίζονται μεδυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Οι μεταβολές του RDW έχουν αποδοθεί σε διάφορους μηχανισμούς μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η ερυθροποιητίνη. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT2i) διεγείρουν την αιμοποίηση (μέσω αύξησης της ερυθροποιητίνης) σε ασθενείς με ΚΑ.

Σκοπός: Να εξεταστεί εάν οι SGLT2i επηρεάζουν το RDW και επομένως την μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη (20Απριλίου 2020-20 Αυγούστου 2021) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας >18 ετών με γνωστό ιστορικό ΚΑ και ΣΔ, νοσηλεία τους τελευταίους 6 μήνες για απορρύθμιση ΚΑ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ SGLT2i. Κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο ενεργός καρκίνος, η μετάγγιση αίματος, η λήψη σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 και η σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία ($GFR < 30$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έγινε έναρξη θεραπείας με νταπαγλιφλοζίνη και στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς διενεργήθηκε πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος στην αρχική επίσκεψη, στους 6 και 12 μήνες και εξετάστηκαν οι μεταβολές του RDW σε βάθος 1 έτους με τη χρήση μεικτών γραμμικών μοντέλων (linear mixed models). Λόγω της ασυμμετρίας της κατανομής του RDW, χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικοί μετασχηματισμοί αυτού. Τα επίπεδα σημαντικότητας ήταν αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0.05. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος STATA 11.0.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριληφθήκαν συνολικά 110 ασθενείς (Ομάδα νταπαγλιφλοζίνης $N=56$, Ομάδα ελέγχου $N=54$). Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Το RDW στην αρχική επίσκεψη δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων ($P=0.899$). Το RDW στην ομάδα που έλαβε νταπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε σημαντικά τόσο στους 6 μήνες ($P<0.0001$) όσο και στους 12 μήνες ($P<0.0001$) σε σχέση με την αρχική επίσκεψη. Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου δεν υπήρχε μεταβολή του δείκτη αυτού στους 6 μήνες ($P=0.728$) ή στους 12 μήνες ($P=0.704$) (Εικόνα 1).

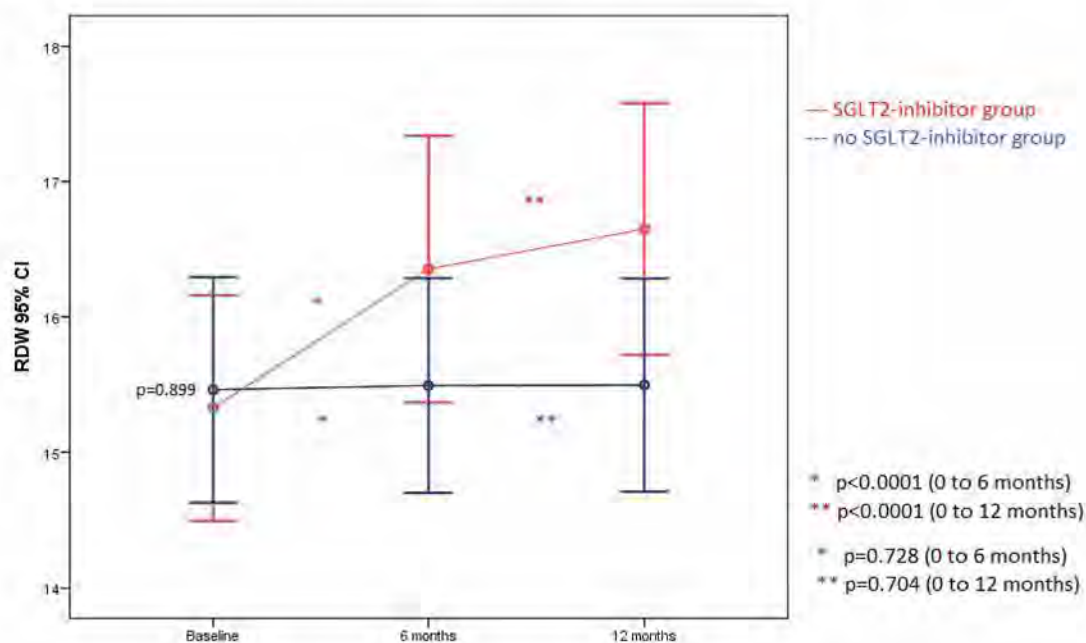
Συμπεράσματα: Το RDW αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν SGLT2i γεγονός που υποδεικνύει ότι οι SGLT2i επηρεάζουν την μορφολογία των ερυθροκυττάρων και πιθανώς επάγουν την διαδικασία αιμοποίησης στους ασθενείς με ΚΑ.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΟΜΑΔΑ ΜΕ SGLT-2i (N=56)	ΟΜΑΔΑ ΧΩΡΙΣ SGLT-2i (N=54)	Τιμή P
Ηλικία (χρόνια), μέση τιμή±σταθερή απόκλιση	68.10±9.25	71.87±9.10	0.034
Άνδρες (%)	47 (83.9)	43 (79.6)	0.559
Συστολική αρτηριακή πίεση(mmHg), μέση τιμή± σταθερή απόκλιση	125.71±15.70	127.09±17.85	0.668
Διαστολική αρτηριακή πίεση(mmHg), μέση τιμή± σταθερή απόκλιση	75.96±12.51	75.06±11.30	0.690
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό),διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	69 (11)	74.5 (17)	0.022
Κλάσμα εξώθησης (%),διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	35 (15)	35 (10)	0.619
Αρτηριακή υπέρταση (%)	48 (85.7)	50 (92.6)	0.247
Κολπική μαρμαρυγή (%)	15 (26.8)	21 (38.9)	0.176
Στεφανιαία νόσος (%)	51 (91.1)	52 (96.3)	0.438
RDW (%), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος) RDW(%), μέση τιμή±σταθερή απόκλιση	14.6 (3.4) 15.31±2.26	14.6 (3.2) 15.22±1.94	0.899
Αιμοσφαιρίνη (g/dL), μέση τιμή± σταθερή απόκλιση	13.16±2.10	12.82±1.71	0.352
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	6.03 (13.98)	7.98 (13.53)	0.421
Ουρία (mg/dL),διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	45 (21)	55 (39)	0.030
Κρεατινίνη (mg/dL), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	1.04 (0.41)	1.17 (0.6)	0.039
Φερριτίνη (ng/mL), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	62.90 (99.3)	43.10 (76)	0.349
B12(pg/mL), διάμεσος (ενδιάμεσο, εύρος)	241.50 (183)	217.50 (120)	0.274
Φυλλικό οξύ(ng/mL), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	7.75 (4.2)	7.65 (3.8)	0.881
Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (pg/mL), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	183.95 (355)	211.15 (532.8)	0.462
Ερυθροποιητίνη(mIU/mL), διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος)	12.71 (12.59)	14.26 (11.78)	0.650
B-αποκλειστές(%)	52 (92.9)	50 (92.6)	>0,999
Αναστολείς υποδοχέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης/Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης(%)	42 (75)	40 (74.1)	0.911
Σακουμπιτρίλη/Βαλσαρτάνη(%)	12 (21.4)	11 (20.4)	0.891

Αλατοκορτικοειδή(%)	37 (66.1)	34 (63)	0.733
Μετφορμίνη(%)	50 (89.3)	47 (87)	0.715
Αναστολείς διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4(%)	22 (39.3)	28 (51.9)	0.186
Θειαζολιδινεδιόνες(%)	1 (1.8)	2 (3.7)	0.615
Σουλφονυλουρίες(%)	3 (5.4)	5 (9.3)	0.485
Ινσουλίνη(%)	19 (33.9)	22 (40.7)	0.460

Εικόνα 1. Μεταβολές του RDW στην ομάδα που έλαβε τους SGLT-2 inhibitors έναντι της ομάδας ελέγχου κατά τη διάρκεια της ετήσιας παρακολούθησης



Οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου προκαλούν ανισοκυττάρωση και επάγουν την αιμοποίηση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια: Μια τυχαιοποιημένη μελέτη

Νικόλαος Κατσιάδας¹, Ανδρέας Ξανθόπουλος², Σωτήριος Πατσιλινάκος¹, Γρηγόριος Γιαμούζης², Φίλιππος Τρυποσκιάδης², Ιωάννης Σκουλαρίγκης²

(Δημοσίευση στο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο 10/2022)

¹Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο

²Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Εισαγωγή/ Σκοπός: Έχει προταθεί ότι ένας από τους κύριους μηχανισμούς της ευεργετικής δράσης των αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2i) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ) και καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι η διέγερση του μηχανισμού της ερυθροποίησης μέσω πρώιμης αύξησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης (EPO). Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) αποτελεί απλό δείκτη της γενικής εξέτασης αίματος και αντικατοπτρίζει την ετερογένεια του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ανισοκυττάρωση). Εφόσον, η EPO έχει εμπλακεί επίσης στην παθοφυσιολογία της αύξησης του RDW, η παρούσα μηχανιστική μελέτη εξετάζει τη δράση της χορήγησης των SGLT-2i στο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ καθώς και τους πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς.

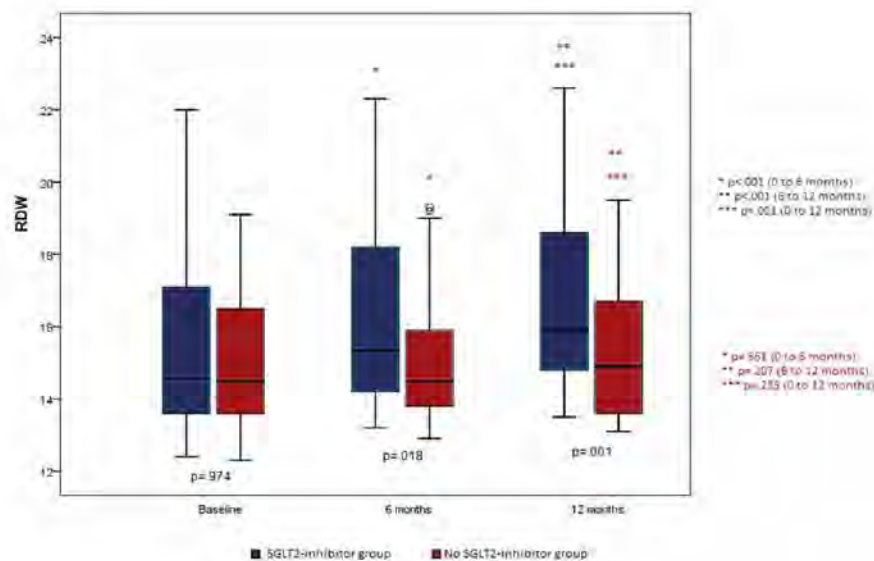
Υλικό και Μέθοδος: Η παρούσα ήταν μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη. Οι ασθενείς, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα των SGLT2i (10 mg νταπαγλιφλοζίνη την ημέρα επιπρόσθετα της υπάρχουσας αντιδιαβητικής αγωγής) και στην ομάδα ελέγχου (control group). Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν α) ηλικία >18 ετών, β) ιστορικό ΣΔ και νοσηλεία για αποσταθεροποίηση ΚΑ τους τελευταίους 6 μήνες. Κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο ενεργός καρκίνος, η μετάγγιση αίματος, η λήψη σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 και η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30). Η αξιολόγηση των ασθενών (στην εισαγωγή

της μελέτης, 6 και 12 μήνες) περιλάμβανε κλινική εκτίμηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν mixed linear models με εξαρτώμενη μεταβλητή το RDW στην εισαγωγή της μελέτης. Ακολούθησε η κατασκευή ενός μοντέλου (**Μοντέλο 1**) με μεταβλητές που από τη βιβλιογραφία έχουν συσχετιστεί με το RDW. Τα επίπεδα σημαντικότητας ήταν αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0.05 (STATA 11.0.)

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριληφθήκαν συνολικά 110 ασθενείς (Ομάδα SGLT2i N=56, Ομάδα ελέγχου N=54). Το RDW στην αρχική επίσκεψη δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0.974$). Το RDW στην ομάδα που έλαβε SGLT2i αυξήθηκε σημαντικά τόσο στους 6 μήνες ($p<0.0001$) όσο και στους 12 μήνες ($p<0.0001$) σε σχέση με την αρχική επίσκεψη. Επίσης, στην ομάδα του SGLT2i το RDW ήταν σημαντικά μεγαλύτερο έναντι της ομάδας ελέγχου στους 6 ($p=0.018$) και 12 μήνες ($p=0.001$). Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου δεν υπήρχε μεταβολή του δείκτη αυτού στους 6 μήνες ή στους 12 μήνες (**Εικόνα 1**). Η ηλικία, το ουρικό οξύ, και η EPO συσχετίστηκαν θετικά με το RDW ενώ η φερριτίνη και το φυλλικό οξύ συσχετίστηκαν αρνητικά με το RDW (**Πίνακας 1**).

Συμπεράσματα: Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διαδικασία της αιμοποίησης μέσω αύξησης της ενδογενούς EPO οδηγεί σε ανισοκυττάρωση (άρα και αύξηση του RDW), τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι ο SGLT2i διεγείρει την αιμοποίηση σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ. Αυτή μάλιστα η υπόθεση ενισχύεται από την αρνητική συσχέτιση μεταξύ RDW και φερριτίνης καθώς και φυλλικού οξέος, που αντικατοπτρίζει την κινητοποίηση των απαραίτητων συστατικών των ερυθρών αιμοσφαιρίων για τη διαδικασία της αιμοποίησης.

Εικόνα 1. Μεταβολές του RDW κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.



Πίνακας 1. Αποτελέσματα της ανάλυσης Mixed linear regression με το RDW ως εξαρτώμενη μεταβλητή (μετά από λογαριθμική μεταβολή) και την ομάδα της μελέτης, το χρόνο, την αλληλεπίδραση ομάδας και χρόνου, την ερυθροποιητίνη (EPO), αιμοσφαιρίνη, φερριτίνη, B12, ουρικό οξύ και φυλικό οξύ ως ανεξάρτητες μεταβλητές (**Μοντέλο 1**).

	β +	SE++	P
Χρόνος	0.0002	0.0009	0.805
Ομάδα			
Ομάδα ελέγχου			
Ομάδα SGLT2i	0.0350	0.0216	0.105
Χρόνος*ομάδα	0.0056	0.0013	<0.001
Ηλικία	0.0029	0.0012	0.018
Ερυθροποιητίνη	0.0007	0.0002	<0.001
Αιμοσφαιρίνη	-0.0035	0.0048	0.465
Φερριτίνη	-0.0003	0.0001	<0.001
B12	0.0001	0.0001	0.223
Φυλικό οξύ	-0.0046	0.0019	0.013
Ουρικό οξύ	0.0075	0.0037	0.040

**«Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) σε ασθενείς με καρδιακή
ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη: ο ρόλος των αναστολέων των
συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2i)»**

Νικόλαος Κατσιάδας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ιωάννης Σκουλαρίγκης (Επιβλέπων)** Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Φίλιππος Τρυποσκιάδης** Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
3. **Γρηγόριος Γιαμούζης** Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας και το αντίστροφο. Μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων η οποία έχει συσχετιστεί με ευνοϊκά καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι αναστολείς επαναπρόσληψης γλυκόζης νατρίου 2 (SGLT2i). Αν και δεν γνωρίζουμε τους ακριβείς μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκούν τις ευνοϊκές τους δράσεις στους ασθενείς αυτούς πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ένας από τους κύριους μηχανισμούς είναι η διέγερση της αιμοποίησης μέσω μιας πρόωμης αύξησης της ενδογενούς παραγωγής ερυθροποιητίνης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αιματοκρίτη. Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) είναι μια απλή παράμετρος της απλής γενικής εξέτασης αίματος που αντανακλά την ετερογένεια του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είναι γνωστή με τον όρο ανισοκυττάρωση. Η ερυθροποιητίνη είναι μια ορμόνη η οποία έχει συσχετιστεί με τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της αύξησης των τιμών του RDW. Ο σκοπός της παρούσας μηχανιστικής μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση της χορήγησης των SGLT2i όσον αφορά το μέγεθος των ερυθροκυττάρων (RDW) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη. Για τον λόγο αυτό διενεργήθηκε μια προοπτική μονοκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 110 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με αναλογία 1:1 και συγκεκριμένα σε αυτούς που έγινε έναρξη νταπαγλιφλοζίνης 10 mg την ημέρα επιπλέον της υπάρχουσας αντιδιαβητικής τους αγωγής και σε αυτούς που δεν έγινε καμία τροποποίηση της αντιδιαβητικής τους αγωγής (ομάδα ελέγχου). Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στην μελέτη ήταν να είναι ηλικίας άνω των 18 ετών, να έχουν ατομικό αναμνηστικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιακής ανεπάρκειας με τουλάχιστον μία νοσηλεία τους τελευταίους έξι μήνες λόγω απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αξιολόγηση των ασθενών περιελάμβανε κλινική αξιολόγηση, εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και πραγματοποιήθηκε

στην αρχή (baseline), στους έξι και στους δώδεκα μήνες. Τα δεδομένα προτυποποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μικτά γραμμικά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή τον δείκτη RDW. Προκειμένου να βρεθούν παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την πρόγνωση, πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την ενός έτους θνητότητα ή την επανεισαγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια ως εξαρτημένη μεταβλητή. Στην ομάδα που έλαβε SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη) παρατηρήθηκε μια αύξηση στις τιμές του RDW τόσο στους έξι όσο και στους δώδεκα μήνες ($p < 0,001$ για όλο το χρονικό διάστημα σύγκρισης), ενώ αντίθετα δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στην ομάδα ελέγχου. Η αύξηση των τιμών του RDW συσχετίστηκε θετικά με τις τιμές της ερυθροποιητίνης, ενώ υπήρξε αρνητική συσχέτιση με τις τιμές της φερριτίνης και του φυλικού οξέος ($p < 0.005$ για όλα). Οι αρχικές τιμές (baseline) του RDW συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την ενός έτους θνητότητα ή την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια μετά την αναπροσαρμογή για τον τύπο της ομάδας (SGLT2i vs ομάδα ελέγχου), την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος κατά την αρχική αξιολόγηση. Συμπερασματικά οι τιμές του RDW αυξήθηκαν με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη στους ασθενείς που έλαβαν SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη). Η αύξηση αυτή των τιμών του RDW στους ασθενείς αυτούς πιθανά μπορεί να οφείλεται στην επαγωγή της διαδικασίας της αιμοποίησης από την νταπαγλιφλοζίνη. Τέλος οι αρχικές τιμές του RDW συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την έκβαση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most important risk factors for developing heart failure and vice versa. A new class of antidiabetic drugs that has been associated with favorable cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus and heart failure is the Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i). Although we do not know the exact mechanisms through which they exert their beneficial effects in these patients, recent studies indicate that one of the main mechanisms is the stimulation of hematopoiesis through an early increase in endogenous erythropoietin production resulting in an increase in hematocrit. Red blood cell distribution range (RDW) is a simple CBC parameter that reflects the heterogeneity of red blood cell size known as anisocytosis. Erythropoietin is a hormone that has been associated with pathophysiological pathways of increased RDW values. The purpose of the present mechanistic study was to examine the effect of SGLT2i administration on erythrocyte size (RDW) in patients with heart failure and diabetes mellitus. For this reason, a prospective single-center study was conducted in which 110 patients with heart failure and diabetes mellitus were included. Patients were randomly divided into two groups with a ratio of 1:1 namely those who were started on dapagliflozin 10 mg daily in addition to their existing antidiabetic treatment and those who were not made any modification of their antidiabetic treatment (control group). Inclusion criteria for patients in the study were to be over 18 years of age, to have individual reminder of type 2 diabetes mellitus and heart failure with at least one hospitalization in the last six months due to deregulation of heart failure. Patient evaluation included clinical assessment, laboratory blood tests and echocardiographic study and was performed at baseline, six and twelve months. Data were modeled using linear mixed models with the RDW index as the dependent variable. In order to find factors independently associated with prognosis, multiple logistic regression analysis was performed with 1-year mortality or readmission for heart failure as the dependent variable. In the SGLT2i (dapagliflozin) group, an increase in RDW values was observed at both six and twelve months

($p < 0.001$ for the entire comparison period), whereas there was no significant change in the control group. Increasing RDW values were positively correlated with erythropoietin values, while there was a negative correlation with ferritin and folic acid values ($p < 0.005$ for all). Baseline RDW values were statistically significantly associated with 1-year mortality or rehospitalization for HF after adjustment for group type (SGLT2i vs control group), age, sex, smoking, and body mass index during the initial assessment. In conclusion RDW values increased over time in patients with heart failure and diabetes mellitus in patients treated with SGLT2i (dapagliflozin). This increase in RDW values in these patients may be due to the induction of the hematopoietic process by dapagliflozin. Finally, initial RDW values were independently associated with outcome in patients with heart failure and diabetes mellitus.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	29
Εισαγωγή-Ορισμοί.....	29
Επιδημιολογία-Πρόγνωση.....	33
Αίτια-Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....	36
Διαγνωστική προσέγγιση.....	41
Θεραπεία.....	48
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	54
Εισαγωγή-Ορισμοί.....	54
Ταξινόμηση-Διάγνωση.....	55
Πρόγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος.....	59
Παθοφυσιολογία-Επιπλοκές.....	62
Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιακή ανεπάρκεια.....	67
Θεραπεία.....	69
ΕΥΡΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (RDW).....	71
Εισαγωγή.....	71
Αίτια μεταβολής του RDW- Χρήση στην κλινική πράξη.....	73
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αύξησης του RDW.....	76

RDW και Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ).....	78
RDW και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).....	81
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-NΑΤΡΙΟΥ 2 (SGLT2-i).....	82
Εισαγωγή.....	82
Μηχανισμός δράσης.....	84
Πλειοτροπικές δράσεις SGLT2i.....	86
SGLT2i και Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ).....	90
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	93
ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ.....	94
ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ.....	96
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	103
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	125
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	136
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	138
ΣΥΝΟΨΗ.....	139
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή-Ορισμοί

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί μία παγκόσμια πανδημία καθώς υπολογίζεται πως πάνω από 26 εκατομμύρια άνθρωποι επηρεάζονται σε όλο τον κόσμο. [1] Ως εκ τούτου αποτελεί ένα τεράστιο οικονομικό βάρος για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως καθώς υπολογίζεται ότι η Ευρώπη και οι Η.Π.Α. δαπανούν το 1-2 % του ετήσιου προϋπολογισμού τους για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών με ΚΑ. [2]

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ) του 2021 η ΚΑ ορίζεται ως ένα κλινικό σύνδρομο που αποτελείται από συμπτώματα (πχ οιδήματα κάτω άκρων και δύσπνοια) που μπορεί να συνοδεύονται από σημεία (πχ αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση) και οφείλεται σε δομική και/ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις και/ή ανεπαρκή καρδιακή παροχή σε ηρεμία και/ή άσκηση. [3] Παραδοσιακά η ΚΑ ταξινομείται αναλόγως του κλάσματος εξωθήσεως (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας και αυτό οφείλεται στην διαφορετική πρόγνωση και ανταπόκριση στην θεραπεία καθώς και στο γεγονός ότι οι περισσότερες κλινικές μελέτες επιλέγουν τους ασθενείς με βάση το ΚΕ. [4] Η ταξινόμηση περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες, τους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (HFrEF) με ΚΕ $\leq 40\%$, ασθενείς με ΚΑ και ήπια μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (HFmrEF) με ΚΕ 41-49% και τους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF) με ΚΕ $\geq 50\%$. **(Πίνακας 1)** Με την κατηγοριοποίηση αυτή υπήρχε μια μεγάλη συζήτηση για την κατηγορία στην οποία θα έπρεπε να ταξινομηθούν ασθενείς με HFrEF που εμφάνιζαν βελτίωση του ΚΕ σε επίπεδα $>40\%$. Έχουν γίνει στο παρελθόν διάφορες προτάσεις μεταξύ των οποίων οι ασθενείς αυτοί να αναφέρονται ως ασθενείς με ΚΑ και ανακτημένο ΚΕ (HF recovered EF) και περιελάμβανε ασθενείς με αρχικό ΚΕ $\leq 40\%$, μία αύξηση του ΚΕ $\geq 10\%$ από την αρχική τιμή και δεύτερη μέτρηση ΚΕ $>40\%$. [5] Στις πρόσφατες κατευθυντήριες

οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΑΚΕ) του 2022 οι ασθενείς αυτοί κατηγοριοποιούνται ως υποσύνολο των ασθενών με HFrEF και αναφέρονται ως ασθενείς με βελτιωμένο κλάσμα εξωθήσεως (HF with improved EF). [6]

Η ΚΑ μπορεί να μην αφορά μόνο την αριστερή κοιλία αλλά να είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μεμονωμένα, και συχνά αναφέρεται με τον όρο δεξιά ΚΑ. [7-8] Αν και έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί της δεξιάς ΚΑ, χωρίς κάποιος να είναι καθολικά αποδεκτός, η δεξιά ΚΑ ορίζεται ως ένα κλινικό σύνδρομο με σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που προκύπτουν από δομικές και/ή λειτουργικές διαταραχές της δεξιάς κοιλίας και προκαλούνται από την αδυναμία της δεξιάς κοιλίας να υποστηρίξει ικανοποιητικά την πνευμονική κυκλοφορία παρά το επαρκές προφόρτιο. [10-11]

Μία άλλη κοινή ορολογία που χρησιμοποιείται συχνά για την ΚΑ αφορά κυρίως την χρονική εξέλιξη της κλινικής εικόνας με την οποία εμφανίζονται οι ασθενείς και συνήθως χωρίζονται σε δυο κατηγορίες: την οξεία ΚΑ (ΟΚΑ) και την χρόνια ΚΑ (ΧΚΑ). Η ΧΚΑ αφορά ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση ΚΑ ή ασθενείς οι οποίοι έχουν μια πιο σταδιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων. [3] Εάν οι ασθενείς με ΧΚΑ επιδεινωθούν είτε απότομα είτε πιο σταδιακά τότε το επεισόδιο αυτό περιγράφεται ως απορρύθμιση ΚΑ (decompensated HF). [3] Ένα υποσύνολο των ασθενών με ΧΚΑ θα συνεχίσουν να έχουν προοδευτική εξέλιξη και να αναπτύσσουν επίμονα και σοβαρά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας παρά την βέλτιστη αγωγή, μια κατάσταση που ονομάζεται προχωρημένη ΚΑ (advanced HF). [12] Πρόσφατα η ΕΚΕ όρισε τέσσερα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να χαρακτηριστεί η ΚΑ προχωρημένη και αφορούν την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την καρδιακή δυσλειτουργία, τα επεισόδια συμφόρησης και τον περιορισμό της άσκησης. [13] Από την άλλη η ΟΚΑ αναφέρεται στην ταχεία ή σταδιακή εμφάνιση σημείων και/ή συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία είναι αρκετά σοβαρά για τον ασθενή, και έχουν ως αποτέλεσμα μη προγραμματισμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο ή επείγουσα επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. [14-15] Η ΟΚΑ μπορεί να αφορά πρώτη εκδήλωση

καρδιακής ανεπάρκειας (de novo) ή κατά κύριο λόγο μια οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. [14-15]

Πίνακας 1. Κατάταξη ΚΑ βάση του ΚΕ

Τύπος ΚΑ	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Κριτήρια που απαιτούνται για την τεκμηρίωση του τύπου της ΚΑ	Συμπτώματα και/ή σημεία ΚΑ ^α	Συμπτώματα και/ή σημεία ΚΑ ^α	Συμπτώματα και/ή σημεία ΚΑ ^α
	ΚΕ≤40%	ΚΕ 41-49% ^β	ΚΕ ≥50%
			Παρουσία δομικής και/ή λειτουργικής καρδιακής διαταραχής που έχει ως αποτέλεσμα τη διαστολική δυσλειτουργία/αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων. ^γ

α. Τα σημεία μπορεί να μην είναι παρόντα στα πρώιμα στάδια της ΚΑ και σε ασθενείς με βέλτιστη αγωγή β. Για τη διάγνωση της HFmrEF η παρουσία άλλων ενδείξεων δομικής καρδιακής βλάβης (πχ διάταση του αριστερού κόλπου, υπερτροφία αριστερής κοιλίας) κάνουν τη διάγνωση πιο πιθανή γ. Για τη διάγνωση της HFpEF, όσο πιο μεγάλος ο αριθμός των ανωμαλιών που υπάρχουν τόσο πιο πιθανή είναι η παρουσία HFpEF

Πολύ συχνά η ΚΑ ορίζεται με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ταξινομήσεις με την πιο γνωστή να είναι η λειτουργική ταξινόμηση της New York Heart Association (λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA), η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την ΚΑ, όπου οι ασθενείς χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες με βάση τα συμπτώματα και τη φυσική δραστηριότητα. (Πίνακας 2) Παρόλο που η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA έχει χρησιμεύσει ως θεμελιώδες εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου στην ΚΑ, τα τελευταία χρόνια εκφράζονται αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία του ως παράγοντα πρόγνωσης. [16] Μια άλλη ταξινόμηση που έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς, με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, είναι η ταξινόμηση κατά Killip για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών (θνητότητα 30 ημερών) με έμφραγμα του μυοκαρδίου και εμφάνιση νέου επεισοδίου ΚΑ. [17]

Πίνακας 2. Λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA

Κλάση I	Χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί υπερβολική κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Κλάση II	Ελαφρύς περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια. Απουσία συμπτωμάτων στην ηρεμία
Κλάση III	Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Ηπιότερη της συνήθους φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια. Απουσία συμπτωμάτων στην ηρεμία.

Η ΑΚΕ έχει ορίσει μια χρήσιμη σταδιοποίηση της ΚΑ με βάση την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου που στηρίζεται στις μορφολογικές μεταβολές του μυοκαρδίου και ως στόχο έχει την καλύτερη θεραπευτική παρέμβαση σε κάθε στάδιο για την μείωση των συμπτωμάτων, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. [6] Συγκεκριμένα οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε τέσσερα στάδια (**Πίνακας 3**). Οι ασθενείς με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ (πχ αρτηριακή υπέρταση) και χωρίς μορφολογικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις της καρδιάς ανήκουν στο στάδιο Α. [6] Το στάδιο Β αφορά ασθενείς ασυμπτωματικούς με μορφολογικές και/ή λειτουργικές αλλοιώσεις ενώ με την εμφάνιση των συμπτωμάτων οι ασθενείς κατατάσσονται στο στάδιο Γ. [6] Τέλος το στάδιο Δ αφορά ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ. [6]

Επιδημιολογία-Πρόγνωση

Η συνολική επίπτωση στην Ευρώπη στον ενήλικο πληθυσμό υπολογίζεται σε περίπου 5/1000 ανθρωποέτη, και παρόλο την καλύτερη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου τα τελευταία χρόνια, αυτή συνεχίζει να αυξάνεται γεγονός που αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην γήρανση του πληθυσμού. [3] Για την ακρίβεια η επίπτωση της ΚΑ στους άνδρες διπλασιάζεται για κάθε 10 χρόνια αύξησης της ηλικίας μετά τα 65 έτη ενώ στις γυναίκες τριπλασιάζεται. [18] Στην γήρανση του συνόλου του πληθυσμού πιθανώς οφείλεται και η αύξηση που παρατηρήθηκε στις νοσηλείες για ΚΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) κατά 26% την περίοδο 2013-2017. [6] Η επίπτωση εμφανίζει αποκλίνουσες τάσεις αναλόγως

του τύπου της ΚΑ καθώς τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μείωση της επίπτωσης της HFrEF ενώ ακριβώς το αντίθετο συμβαίνει με την HFpEF. [19]

Πίνακας 3. Στάδια ΚΑ κατά την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία

Στάδιο Α:	Στάδιο Β:	Στάδιο Γ:	Στάδιο Δ:
Σε κίνδυνο για ΚΑ	Προ-ΚΑ	Συμπτωματική ΚΑ	Προχωρημένη ΚΑ
- Ασθενείς χωρίς συμπτώματα/σημεία ΚΑ και χωρίς δομικές/λειτουργικές καρδιακές διαταραχές ή αυξημένους βιοδείκτες - Κυρίως άτομα με αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, μυοκαρδιοπάθειες	- Ασυμπτωματικοί ασθενείς για ΚΑ αλλά με τουλάχιστον ένα από τα εξής A. Δομική καρδιακή νόσος B. Απόδειξη αυξημένων πιέσεων πλήρωσης Γ. Παράγοντες κινδύνου και αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή τροπονίνης χωρίς εναλλακτική διάγνωση	- Ασθενείς με υπάρχοντα ή προηγούμενα συμπτώματα και/ή σημεία ΚΑ	- Έκδηλα συμπτώματα ΚΑ που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής με συχνές νοσηλίες παρά την βέλτιστη θεραπευτική αγωγή

Ο επιπολασμός της ΚΑ υπολογίζεται περίπου σε 1-2% του ενήλικου πληθυσμού ενώ αυξάνεται και αυτός με την αύξηση της ηλικίας. [1,3] Συγκεκριμένα από 1% σε ασθενείς ηλικίας <55 ετών αυξάνεται σε πάνω από 10% στις ηλικιακές ομάδες άνω των 70 ετών. [20] Ρόλο στον επιπολασμό της ΚΑ φαίνεται πως παίζει και η φυλή καθώς στις ΗΠΑ υπάρχει κατά 25% υψηλότερος επιπολασμός στους αфроαμερικανούς σε σχέση με τους Καυκάσιους

με τον πληθυσμό αυτό να έχει και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας αλλά και νοσηλειών λόγω ΚΑ. [6,20]

Η πρόγνωση της ΚΑ τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί σημαντικά με την εφαρμογή των νέων θεραπειών καθώς παλαιότερα θεωρούνταν πιο «κακοήθης» νόσος ακόμα και από τον καρκίνο. [3,21,22] Η μονοετής θνητότητα υπολογίζεται περίπου στο 20% ενώ η πενταετής θνητότητα υπολογίζεται περίπου στο 50%. [3,23] Μείωση έχει παρατηρηθεί επίσης και στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα από το 8% στο 6% καθώς επίσης και μείωση της διάρκειας παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο που νοσηλεύονται λόγω ΚΑ. [24] Μεγάλο ρόλο στην επιβίωση παίζει ο τύπος της ΚΑ καθώς φαίνεται ότι τόσο οι ασθενείς με HFmrEF όσο και οι ασθενείς με HFpEF έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με HFrEF. [25,26] Ρόλο στην πρόγνωση φαίνεται πως παίζει και το φύλο καθώς οι γυναίκες εμφανίζουν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους άνδρες. [27] Η ακριβής εκτίμηση της πρόγνωσης της ΚΑ είναι πολύ σημαντική για τους κλινικούς γιατρούς καθώς βοηθά στην λήψη αποφάσεων όσον αφορά στο όφελος συγκεκριμένων διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων. [28] Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφορα προγνωστικά μοντέλα τα τελευταία χρόνια χωρίς ωστόσο αυτά να υπολογίζονται σε επίπεδο ρουτίνας στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. [29] Ένα κοινά αποδεκτό προγνωστικό μοντέλο για τον υπολογισμό της θνητότητας στη χρόνια ΚΑ είναι το Seattle Heart Failure Model (SHFM) που περιλαμβάνει 27 εύκολα μετρήσιμες επιδημιολογικές, εργαστηριακές, απεικονιστικές και θεραπευτικές παραμέτρους. [30-31] Άλλα γνωστά προγνωστικά μοντέλα είναι το MAGGIC risk score το οποίο μέσω 13 παραμέτρων βοηθά στη διαστρωμάτωση του κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με HFpEF καθώς και το MECKI risk score για την πρόγνωση ασθενών με χρόνια ΚΑ μέσω 6 παραμέτρων τα οποία μάλιστα φαίνεται πως έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία και από το SHFM. [29,32-34] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και το Larissa Heart Failure Risk Score (LHFRS) για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με χρόνια ΚΑ μέσω μόνο 3 απλών παραμέτρων μεταξύ των οποίων και το

εύρος κατανομής των ερυθρών (RDW). [35] Παρόλο την πλειάδα των προγνωστικών μοντέλων για την ΚΑ η περιορισμένη απόδοσή τους στον προγνωστικό κίνδυνο έχει ως αποτέλεσμα την περιορισμένη χρήση τους και καθιστά σαφή την ανάγκη για ανάπτυξη νέων μοντέλων πιο ακριβή ως προς την προγνωστική τους αξία. [29]

Αίτια-Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ΚΑ μπορεί να οφείλεται σε πολλά αίτια (**Πίνακας 4**) τα οποία επηρεάζονται από την γεωγραφική κατανομή, την ηλικία, το φύλο, τον τύπο της ΚΑ καθώς επίσης και το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο. [3,36] Τα κυριότερα αίτια στο δυτικό κόσμο είναι η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση και η βαλβιδική νόσος της καρδιάς. [6,22] Για την ακρίβεια υπολογίζεται πως παγκοσμίως η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί το 26,5% των αιτιών της ΚΑ και ακολουθεί η αρτηριακή υπέρταση με 26,2%. [36] Στις ηλικίες κάτω των 20 ετών υπάρχει επικράτηση των μυοκαρδιοπαθειών και των συγγενών καρδιοπαθειών ως κύρια αίτια ΚΑ, στην ηλικιακή ομάδα 25-69 επικρατεί η υπερτασική καρδιοπάθεια ενώ με την αύξηση της ηλικίας μετά τα 70 έτη αυξάνεται αρκετά και η βαλβιδική καρδιοπάθεια. [36]

Στους άνδρες τα ποσοστά της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας εμφανίζονται πιο συχνά ως αίτια ΚΑ σε σχέση με το γυναικείο φύλο όπου εκεί επικρατεί κατά κύριο λόγο η υπερτασική καρδιοπάθεια και η βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΑ. [36] Όσον αφορά τον τύπο της ΚΑ στην HFrEF και στην HFmrEF, υπερέχει η ισχαιμική αιτιολογία ενώ στην HFpEF έχουμε επικράτηση της αρτηριακής υπέρτασης. [37]

Πίνακας 4. Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας

1. Στεφανιαία νόσος	8. Συγγενείς καρδιοπάθειες
2. Αρτηριακή υπέρταση	9. Διηθητικές νόσοι - Αμυλοείδωση - Σαρκοείδωση - Νεοπλάσματα
3. Βαλβιδική νόσος - Πρωτοπαθής βαλβιδική νόσος - Δευτεροπαθής βαλβιδική νόσος	10. Αποθηκευτικά νοσήματα - Αιμοχρωμάτωση - Νόσος Fabry - Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου
4. Αρρυθμίες - Ταχυαρρυθμίες (κολπικές ή κοιλιακές) - Βραδυαρρυθμίες	11. Μεταβολικά νοσήματα - Ενδοκρινικές διαταραχές - Διατροφικές διαταραχές - Αυτοάνοσα νοσήματα
5. Μυοκαρδιοπάθειες - Διατατική - Υπερτροφική - Περιοριστική - Αρρυθμιογόνος - Μυοκαρδιοπάθεια λοχείας	12. Λοιμώδη αίτια - Ιοί - Βακτήρια - Μύκητες - Πρωτόζωα - Παράσιτα

- Σύνδρομο Takotsubo - Μη συμπαγές μυοκάρδιο	- Ρικέτσες - Σπειροχαίτη
6. Περικαρδιακή νόσος - Συμπιεστική περικαρδίτιδα	13. Φάρμακα/Τοξίνες - Χημειοθεραπευτικά - Αλκοόλ - Βαρέα μέταλλα
7. Ενδοκαρδιακή νόσος - Ενδομυοκαρδιακή ίνωση/ ηωσινοφιλία - Ακτινοθεραπεία - Καρκινοειδές	14. Νευρομυικές διαταραχές - Μυϊκή δυστροφία - Αταξία Friedreich

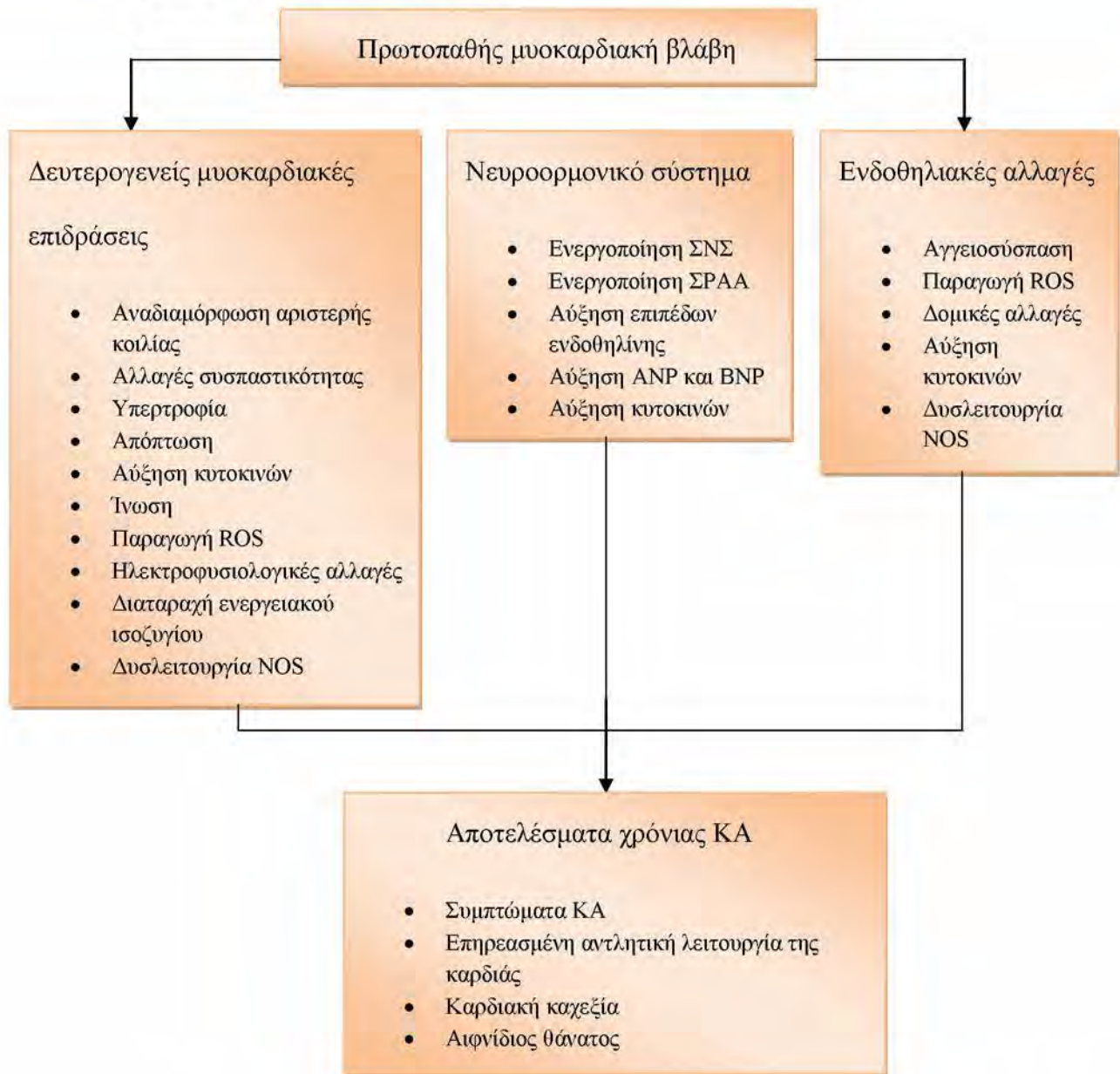
Η αιτιολογία της ΚΑ επηρεάζεται αρκετά και από το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο καθώς σε πληθυσμούς υψηλών εισοδημάτων έχουμε επικράτηση της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας ως κύριο αίτιο ΚΑ ενώ σε πληθυσμούς με χαμηλά εισοδήματα υπερτερούν αίτια όπως η αρτηριακή υπέρταση, η ρευματική νόσος της καρδιάς και η μυοκαρδίτιδα. [22]

Αν και τα αίτια της ΚΑ είναι πολλά, ουσιαστικά υπάρχουν τέσσερις κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλείται καρδιακή δυσλειτουργία. Αυτοί είναι η φόρτιση πίεσης, η φόρτιση όγκου, η πρωτοπαθής ελάττωση της κοιλιακής συσταλτικότητας και ο περιορισμός της κοιλιακής πλήρωσης. Η επικρατούσα αντίληψη που επικρατεί γύρω από την παθοφυσιολογία της ΚΑ είναι ότι ένα αρχικό συμβάν που προκαλεί μυοκαρδιακή βλάβη το οποίο μπορεί να είναι οξύ (πχ οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) ή χρόνια (πχ αρτηριακή υπέρταση) έχει ως αποτέλεσμα επιβλαβείς δευτερογενείς επιδράσεις στο μυοκάρδιο και στο ενδοθήλιο καθώς επίσης και ενεργοποίηση νευροορμονικών αντιρροπηστικών μηχανισμών που ως

στόχο έχουν την αποκατάσταση της επαρκούς καρδιακής λειτουργίας και της αιμάτωσης των περιφερικών οργάνων (**Σχήμα 1**). [38,39] Αν και οι μηχανισμοί αυτοί βραχυπρόθεσμα είναι ωφέλιμοι για την διατήρηση της καρδιακής παροχής και της περιφερικής αιμάτωσης, μακροπρόθεσμα οδηγούν σε δευτερογενείς επιδράσεις τόσο στην καρδιά όσο και στα περιφερικά όργανα, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω διέγερση των αντιρροπηστικών μηχανισμών και την εμφάνιση ενός φαύλου κύκλου που τελικά έχει ως αποτέλεσμα την εξέλιξη της ΚΑ και τον θάνατο. [38,39] Ανάλογα με τον τύπο της ΚΑ υπάρχουν κάποιες σημαντικές διαφορές στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της ανάπτυξης της νόσου. Συγκεκριμένα η HFpEF χαρακτηρίζεται κυρίως από δομικές και κυτταρικές αλλοιώσεις, όπως η υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και η μεσοκυττάρια ίνωση, που έχουν ως αποτέλεσμα την διαταραχή της χάλασης, της πλήρωσης ή της διατασιμότητας της αριστερής κοιλίας και ως εκ τούτου την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας. [40-42] Εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και γυναίκες ενώ οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι κατά κύριο λόγο μη καρδιακές νοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το μεταβολικό σύνδρομο. [40-42] Αντίθετα η HFrEF χαρακτηρίζεται κυρίως από απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα την συστολική δυσλειτουργία γεγονός που επηρεάζει την αντλητική ικανότητα της καρδιάς. [39,40] Διαστολική δυσλειτουργία υπάρχει στην πλειονότητα των ασθενών. [39] Κυρίαρχα αίτια στην HFrEF είναι η στεφανιαία νόσος και οι βαλβιδοπάθειες. [40] Η HFmrEF είναι μια ενδιάμεση κατάσταση που μπορεί να εξελιχθεί είτε σε HFpEF (25% των περιπτώσεων) είτε σε HFrEF (33% των περιπτώσεων). [40] Δυο παθοφυσιολογικά μονοπάτια που διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην εξέλιξη της ΚΑ και έχουν μεγάλη προγνωστική αξία είναι το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή. [43] Ακόμα και στα μονοπάτια αυτά όμως υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων τύπων της ΚΑ. Στην HFrEF η φλεγμονή είναι απόρροια της μυοκαρδιακής βλάβης ενώ στην HFpEF τα συστηματικά νοσήματα δημιουργούν μια χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή η οποία προκαλεί μικροαγγειακές

διαταραχές και κατ' επέκταση ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [40] Παρόλο που η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι παρούσα και στους δύο τύπους ΚΑ εμφανίζεται πολύ πρώιμα στην HFrEF σε σχέση με την όψιμη εμφάνιση στην HFpEF. [40]

Σχήμα 1. Παθοφυσιολογία της ΚΑ



ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΣΡΑΑ: Σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, ANP: Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, ROS: Δραστικές ρίζες οξυγόνου, NOS: Συνθάση νιτρικού οξέος

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της ΚΑ πολλές φορές μπορεί να είναι δύσκολη, ιδίως στα αρχικά στάδια, καθώς πολλά από τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και δεν βοηθούν στην διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. [44,45] Τα συμπτώματα και τα σημεία της ΚΑ, ακόμα και τα κλασσικά όπως η δύσπνοια, έχουν χαμηλή ευαισθησία γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την λανθασμένη διάγνωση της ΚΑ στο ένα τρίτο των ασθενών στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και ως εκ τούτου δεν μπορούν να θέσουν την διάγνωση από μόνα τους [3,44] Ιδιαίτερα απαιτητική στην διάγνωση είναι η HFpEF που ουσιαστικά είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού και αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στο πλήθος των συνοσυρροτήτων που συχνά συνυπάρχουν. [46] Για τη διάγνωση της ΚΑ σε ασθενείς με υποψία ΚΑ απαραίτητα είναι α) το ιατρικό ιστορικό, β) η φυσική εξέταση και γ) οι διαγνωστικές εξετάσεις που αφορούν τόσο απεικονιστικές όσο και αιματολογικές δοκιμασίες. [3]

α) Ιατρικό ιστορικό

Το ιατρικό ιστορικό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση καθώς παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το υποκείμενο αίτιο της ΚΑ. [6] Έτσι η πιθανότητα διάγνωσης της ΚΑ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ΣΔ ή αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με έναν ασθενή με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. [3] Σπουδαίο ρόλο εκτός από το ατομικό αναμνηστικό παίζει και το οικογενειακό ιστορικό καθώς μπορεί να παρέχει πληροφορίες για μια πιθανή κληρονομική μυοκαρδιοπάθεια ως υποκείμενο αίτιο της ΚΑ. [6] Οι ασθενείς με ΚΑ εμφανίζουν πολλές φορές τυπικά συμπτώματα όπως η ορθόπνοια ενώ άλλες φορές μπορεί να εμφανίζουν λιγότερο τυπική συμπτωματολογία (**Πίνακας 5**). [3] Είναι κρίσιμης σημασίας από τον κλινικό ιατρό η διενέργεια στοχευμένων ερωτήσεων ώστε να αποκαλύψει τυπικά συμπτώματα της νόσου που σε συνδυασμό με το ατομικό αναμνηστικό να αυξήσουν την διαγνωστική πιθανότητα της ΚΑ.

Πίνακας 5. Συμπτώματα ΚΑ

Τυπικά συμπτώματα	Λιγότερο τυπικά συμπτώματα
Δύσπνοια	Νυκτερινός βήχας
Ορθόπνοια	Συριγμός
Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια	Αίσθημα πληρότητας
Μειωμένη ανοχή στην άσκηση	Απώλεια όρεξης
Κόπωση	Νοητική δυσλειτουργία
Οιδήματα σφυρών	Κατάθλιψη
	Αίσθημα παλμών
	Ζάλη
	Συγκοπή
	Δύσπνοια στην κάμψη του σώματος προς τα εμπρός

β) Φυσική εξέταση

Για τη διάγνωση της ΚΑ απαιτείται η παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων ΚΑ μαζί με τις αντικειμενικές ενδείξεις της καρδιακής δυσλειτουργίας. [3] Από αυτό γίνεται κατανοητό ότι η φυσική εξέταση αποτελεί το δεύτερο και αναπόσπαστο κομμάτι του

διαγνωστικού αλγόριθμου της ΚΑ. Αρχικά γίνεται επισκόπηση του ασθενούς μέσω της οποίας μπορεί να γίνουν εμφανή η παρουσία δύσπνοιας και εργώδους αναπνοής. Ο ασθενής με ΚΑ αναλόγως του σταδίου της νόσου καθώς επίσης και τον τρόπο έναρξης, μπορεί να εμφανίζει δύσπνοια στην κόπωση, δύσπνοια σε ηρεμία (ορθόπνοια), με επίταση της δύσπνοιας όταν ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση λόγω της ανακατανομής του αίματος από την περιφερική στην κεντρική κυκλοφορία, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια λόγω διάμεσου πνευμονικού οιδήματος και τέλος την σοβαρότερη μορφή που εμφανίζεται επί οξείας ΚΑ το οξύ πνευμονικό οίδημα με διύδρωση υγρού στις κυψελίδες. Πολύ σημαντικός είναι ο έλεγχος για παρουσία οιδημάτων κάτω άκρων που αποτελούν τυπικό σύμπτωμα της ΚΑ καθώς επίσης και για παρουσία διατεταμένων σφαγιτιδικών φλεβών ένα κύριο εύρημα επί παρουσίας αυξημένων πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών. Σημαντικό εύρημα στην επισκόπηση αποτελεί και η παρουσία περιφερικής κυάνωσης χαρακτηριστικό της μειωμένης καρδιακής παροχής. Στη συνέχεια γίνεται ακρόαση της καρδιάς του ασθενούς από όπου συχνά ευρήματα που αναμένουμε είναι η παρουσία τρίτου ή τέταρτου καρδιακού τόνου καθώς επίσης και φυσημάτων όπως το συστολικό επί λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Σημαντική είναι και η ακρόαση των πνευμόνων καθώς μπορεί να ανευρεθούν υγροί ρόγχοι στις βάσεις των πνευμονικών πεδίων ή και αμβλύτητα κυρίως στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο επί παρουσίας πλευριτικής συλλογής υγρού. Τέλος με την ψηλάφηση του ασθενούς μπορεί να ανευρεθεί η παρουσία αυξημένης καρδιακής συχνότητας, παρεκτόπιση της καρδιακής ώσης, διάταση των σφαγιτιδικών φλεβών επί άσκησης πίεσης στο δεξιό υποχόνδριο (θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο) και ασκίτη. Πολύ σημαντική είναι η ψηλάφηση του δέρματος, ιδίως επί οξείας ΚΑ, για παρουσία υγρού ή ψυχρού δέρματος επί συμφόρησης ή υποαιμάτωσης αντίστοιχα. Και στην φυσική εξέταση υπάρχουν τυπικά και λιγότερα τυπικά σημεία για ΚΑ. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. Σημεία ΚΑ

Τυπικά σημεία	Λιγότερο τυπικά συμπτώματα
Αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση	Αύξηση βάρους (>2 κιλά/εβδομάδα)
Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο	Καχεξία
Τρίτος καρδιακός τόνος	Καρδιακά φυσήματα
Παρεκτόπιση καρδιακής ώσης	Υπεζωκοτική συλλογή
	Τρίζοντες στην ακρόαση των πνευμόνων
	Ταχύπνοια/ Αναπνοή Cheyne-Stokes
	Ταχυκαρδία/ Ακανόνιστος σφυγμός
	Κρύα άκρα
	Ασκίτης/ Ηπατομεγαλία

Τόσο τα σημεία όσο και τα συμπτώματα της ΚΑ θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό για την προσεκτική διαφορική διάγνωση ενώ από μόνα τους δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση της ΚΑ. [3,47] (**Πίνακας 7**)

γ) Διαγνωστικές εξετάσεις

Οι ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις είναι αυτές που συστήνονται για την ολοκλήρωση του διαγνωστικού αλγορίθμου σε ασθενή με υποψία ΚΑ:

ι) Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ): Το ΗΚΓ δεν είναι διαγνωστικό από μόνο του αλλά γίνεται έλεγχος για ευρήματα τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα ύπαρξης ΚΑ όπως παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, διευρυμένα συμπλέγματα QRS και παρουσία κυμάτων Q. [3] Πάντως το ΗΚΓ έχει πολύ καλή αρνητική προγνωστική αξία καθώς η πιθανότητα ύπαρξης ΚΑ επί ενός φυσιολογικού ΗΚΓ και οξείας συμπτωματολογίας είναι <2% ενώ επί απουσίας οξείας συμπτωματολογίας <10%. [48]

Πίνακας 7. Ευαισθησία και ειδικότητα σημείων και συμπτωμάτων στην χρόνια ΚΑ

Χαρακτηριστικά	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	ΘΠΑ (%)	ΑΠΑ (%)
Ορθόπνοια	25	99	64	96
Δύσπνοια σε ηρεμία	10	99	48	96
Οιδήματα κάτω άκρων	55	88	18	97
Ηπατοσφαγιτιδικό θετικό	26	98	47	96
Τρίτος καρδιακός τόνος	3	99	57	95
Τρίζοντες βάσεων πνευμόνων	38	96	36	97

ΘΠΑ: Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: Αρνητική προγνωστική αξία

Τροποποιημένο από Fonseca C et al: The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. EurJHeartFail. 2004 Oct;6(6):795-800, 821-2.

ii) Ακτινογραφία θώρακος: Με την ακτινογραφία θώρακος γίνεται έλεγχος για καρδιομεγαλία, πνευμονική φλεβική συμφόρηση και για διάμεσο ή κυψελιδικό οίδημα ενώ παρέχει πληροφορίες και για άλλα πιθανά αίτια (πχ πνευμονική νόσος) που μπορεί να οφείλονται τα συμπτώματα και τα σημεία του ασθενούς. [3,6] Η μειωμένη βέβαια ευαισθησία και ειδικότητα της ακτινογραφίας θώρακα καθιστά περιορισμένη τη χρησιμότητα στη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με πιθανή ΚΑ. [6]

iii) Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος: Αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο τόσο στη διάγνωση όσο και στη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων των ασθενών με ΚΑ. [3] Με το υπερηχοκαρδιογράφημα γίνεται και η ταξινόμηση των ασθενών στους διάφορους τύπους της ΚΑ. [3] Μέσω του ηχοκαρδιογραφήματος M-mode, της δισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας και της ηχοκαρδιογραφίας Doppler αξιολογούνται η δομή της αριστερής κοιλίας, η συστολική και διαστολική λειτουργία της, υπολογίζεται το κλάσμα εξωθήσεως, αξιολογείται η δομή και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, υπολογίζεται η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας και εκτιμάται η μορφολογική ακεραιότητα και η λειτουργικότητα των καρδιακών βαλβίδων. [49] Με τις νεότερες τεχνικές όπως η ιστική απεικόνιση Doppler (TDI), η απεικόνιση της παραμόρφωσης (strain και global longitudinal strain) καθώς επίσης και η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία (3D) γίνεται ακριβέστερη αξιολόγηση της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας των κοιλιών καθώς επίσης των όγκων, της λειτουργικότητας και της μάζας. [49]

iv) Εργαστηριακός έλεγχος: Οι εργαστηριακές εξετάσεις που γίνονται σε επίπεδο ρουτίνας είναι η γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός έλεγχος (ουρία, κρεατινίνη, eGFR, σάκχαρο, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, έλεγχος αναιμιών, λιπιδαιμικό προφίλ), έλεγχος θυρεοειδούς και γενική ούρων. [3,6] Ο έλεγχος αυτός βοηθά στη διαφορική διάγνωση της ΚΑ από άλλες καταστάσεις, παρέχει προγνωστικές πληροφορίες και δίνει πληροφορίες στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. [3] Ξεχωριστή θέση στον εργαστηριακό έλεγχο κατέχουν οι βιοδείκτες της ΚΑ. Υπάρχουν διάφοροι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στην ΚΑ που

ταξινομούνται σε α) δείκτες αναδιαμόρφωσης, που περιλαμβάνουν τους δείκτες φλεγμονής (πχ CRP), ίνωσης (πχ γαλεκτίνη-3), και απόπτωσης, β) δείκτες νευροορμονικής ενεργοποίησης που περιλαμβάνουν τους δείκτες συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος αργινίνης βαζοπρεσίνης, γ) δείκτες προσβολής του μυοκαρδίου που περιλαμβάνουν τους δείκτες οξειδωτικού στρες (πχ μυελουπεροξειδάση), μυοκαρδιακής βλάβης (πχ τροπονίνη) και τέλος δ) δείκτες μυοκαρδιακής τάσης (BNP, NT-proBNP και MR-proANP). [50] Από αυτούς οι πιο καλά τεκμηριωμένοι και καθιερωμένοι για χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι οι δείκτες μυοκαρδιακής τάσης και συγκεκριμένα το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP) και το N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του BNP (NT-proBNP). [50] Τα νατριουρητικά πεπτιδία (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) εκκρίνονται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων και των κοιλιών ως απόκριση στην αυξημένη μυοκαρδιακή τάση και η βιολογική τους λειτουργία είναι η παροχή αντισταθμιστικών μηχανισμών όπως η νατριούρηση και η διούρηση. [50] Οι συγκεντρώσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων συνιστώνται ως αρχικές διαγνωστικές εξετάσεις καθώς έχουν πολύ καλή αρνητική προγνωστική αξία αφού τιμές $BNP < 35 \text{ pg/ml}$ ή $NT\text{-}proBNP < 125 \text{ pg/ml}$ επί μη οξείας έναρξης συμπτωμάτων και τιμές $BNP < 100 \text{ pg/ml}$ ή $NT\text{-}proBNP < 300 \text{ pg/ml}$ επί οξείας έναρξης των συμπτωμάτων καθιστούν τη διάγνωση της ΚΑ απίθανη. [3] Αυξημένες τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων έχουν σχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες εκβάσεις σε ασθενείς με ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού και όλων των αιτιών θανάτου καθώς και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [6,51] Η διαγνωστική ακρίβεια τους μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες που είτε αυξάνουν (πχ κολπική μαρμαρυγή, ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια) είτε μειώνουν (πχ παχυσαρκία) τα επίπεδα τους. [3]

ν) Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις: Κατά περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες επεμβατικές ή μη διαγνωστικές εξετάσεις για τη διάγνωση της ΚΑ, ιδίως επί

αυξημένης υποψίας συγκεκριμένου αίτιου, όπως πχ στεφανιογραφικός έλεγχος, μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ενδομυοκαρδιακή βιοψία ακόμα και γενετικός έλεγχος.

Η διάγνωση της HFpEF παραμένει ακόμα ιδιαίτερα απαιτητική. Για τον λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια έχουν δημιουργηθεί διάφοροι διαγνωστικοί αλγόριθμοι οι οποίοι αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια όπως το H2FPEF και το HFA-PEFFscore. [52-53] Λόγω των διαφορών στη διαγνωστική τους απόδοση καθώς επίσης και λόγω του ότι πολλοί κλινικοί ιατροί μπορεί να μην έχουν πρόσβαση στις διάφορες δοκιμασίες που απαιτούνται από τους διαγνωστικούς αλγόριθμους η ΕΚΕ έχει απλοποιήσει τη διαγνωστική προσέγγιση και ουσιαστικά για να τεθεί η διάγνωση της HFpEF πρέπει να πληρούνται και τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

- i) Συμπτώματα και σημεία ΚΑ
- ii) Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\geq 50\%$
- iii) Ενδείξεις καρδιακών δομικών και/ή λειτουργικών ανωμαλιών που συνάδουν με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας / αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (πχ αυξημένος δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, αυξημένος δείκτης όγκου αριστερού κόλπου) καθώς και αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων [3]

Θεραπεία

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας των ασθενών με εγκατεστημένη ΚΑ είναι η μείωση της θνητότητας, η πρόληψη των επανανοσηλειών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. [3] Η θεραπεία της ΚΑ χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες i) τις φαρμακευτικές και ii) τις μη φαρμακευτικές θεραπείες.

- i) Φαρμακευτικές θεραπείες

Οι φαρμακευτικές θεραπείες αποτελούν το πιο βασικό κομμάτι στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ. Κατά κύριο λόγο αφορούν ασθενείς με HFrEF καθώς στον τύπο αυτό της ΚΑ έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την θνητότητα, τις επανανοσηλείες και την εξέλιξη της νόσου. Αντίθετα για τις θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις στους ασθενείς με HFmrEF και HFpEF δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τα οφέλη αυτά εκτός κάποιων εξαιρέσεων.

Φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής που δυνητικά θα πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς με HFrEF είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή οι αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλσίνης (ARNI), οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών υποδοχέων (MRAs), οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2i) και επί κατακράτησης υγρών η χρήση διουρητικών της αγκύλης. [3]

- α-MEA: Είναι φάρμακα τα οποία επεμβαίνουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης και είναι η πρώτη κατηγορία φαρμάκων που έδειξε μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας σε ασθενείς με HFrEF καθώς επίσης και βελτίωση της συμπτωματολογίας. Ωστόσο για τους ασθενείς με HFmrEF και HFpEF είτε δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες είτε οι μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν μείωση της θνητότητας. [3]
- ARNI: Η δράση τους εστιάζεται στην ενίσχυση των νατριουρητικών πεπτιδίων που αποικοδομούνται από την νεπριλυσίνη και την ταυτόχρονη αναστολή των επιβλαβών επιδράσεων της αγγειοτενσίσης II. [54] Τα ARNI στην μελέτη PARADIGM-HF έδειξαν ότι μείωσαν την θνητότητα, τη νοσηρότητα, τις νέες νοσηλείες και βελτίωσαν την ποιότητα ζωής των ασθενών καλύτερα σε σχέση με την εναλαπρίλη σε ασθενείς με HFrEF. [54] Ο ρόλος τους είναι λιγότερο τεκμηριωμένος όσο αφορά ασθενείς με HFmrEF ή HFpEF καθώς η μελέτη

PARAGON-HF που συμπεριέλαβε τέτοιους ασθενείς έδειξε μόνο μείωση των νοσηλειών χωρίς επίδραση στην θνητότητα. [55]

- Β-αποκλειστές: Είναι φάρμακα τα οποία επιδρούν στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και σε συνδυασμό με τους α-MEA έχει βρεθεί ότι μειώνουν την θνητότητα, την νοσηρότητα και βελτιώνουν τη συμπτωματολογία σε ασθενείς με HFrEF. [3] Αντίθετα και εδώ δεν υπάρχει ιδιαίτερη τεκμηρίωση για τους ασθενείς με τους άλλους τύπους ΚΑ. [3]
- MRAs: Είναι κατηγορία φαρμάκων που επιδρά στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης μέσω της ανταγωνιστικής τους δράσης στους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών και έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με HFrEF μειώνουν την θνητότητα, τις νοσηλείες και βελτιώνουν τα συμπτώματα. [3] Στους υπόλοιπους τύπους ΚΑ έχει βρεθεί ότι υπάρχει τάση για μείωση των νοσηλειών. [56]
- SGLT2i: Οι SGLT2i παρόλο που είναι αντιδιαβητικά σκευάσματα, σε μεγάλες μελέτες που έγιναν, όπως η DAPA-HF και η EMPEROR-reduced απέδειξαν ότι μείωσαν την θνητότητα, τη νοσηρότητα και βελτίωσαν την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με HFrEF ακόμα και επί απουσίας ΣΔ. [57,58] Από τις μελέτες EMPEROR-Preserved και DELIVER, ανευρέθη ότι οι SGLT2i είναι η πρώτη κατηγορία φαρμάκων που έδειξε μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο και των νοσηλειών σε ασθενείς με HFpEF. [59]
- Διουρητικά αγκύλης: Τα διουρητικά της αγκύλης παρόλο που δεν υπάρχει καμία μελέτη που να δείχνει ότι προσφέρουν μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας χρησιμοποιούνται σε όλους τους τύπους ΚΑ επί συμφόρησης και/ή κατακράτησης υγρών. [3]

Η φαρμακευτική θεραπεία δεύτερης γραμμής αφορά μόνο επιλεγμένους ασθενείς με HFrEF. [3] Συνήθως χρησιμοποιείται είτε ως εναλλακτική επί δυσανεξίας της αγωγής πρώτου

βήματος είτε ως συμπληρωματική θεραπεία είτε για άλλους λόγους σε συγκεκριμένους ασθενείς. [3] Η δεύτερης γραμμής αγωγή περιλαμβάνει:

- Αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II: Κυρίως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τους α-MEA ή τους ARNI.
- Αναστολείς καναλιών ρεύματος If: Συγκεκριμένα η ιβαμπραδίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$ που είναι σε φλεβοκομβικό ρυθμό και έχουν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας $>$ από 70 σφύξεις. [3] Στους ασθενείς αυτούς χρησιμοποιείται είτε επιπρόσθετα στην αγωγή πρώτης γραμμής είτε επί δυσανεξίας λήψης β-αποκλειστών. [3]
- Διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης: Συγκεκριμένα η βερισγκουάτη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με HFrEF και NYHA II-IV που υπάρχει επιδείνωση της ΚΑ παρά την αγωγή πρώτης γραμμής. [3]
- Υδραλαζίνη και δινιτρικός ισοσορβίτης: Κυρίως χρησιμοποιείται σε μαύρους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με διάταση και συμπτωματολογία NYHA III-IV παρά την βέλτιστη αγωγή. [3]
- Διγοξίνη: Χρησιμοποιείται σπάνια σε ασθενείς με HFrEF ακόμα και επί φλεβοκομβικού ρυθμού επιπρόσθετα στην θεραπεία πρώτης γραμμής. [3]

ii) Μη Φαρμακευτικές θεραπείες

Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνονται οι παρεμβάσεις που αφορούν τον τρόπο ζωής και την καρδιακή αποκατάσταση, τις εμφυτεύσιμες συσκευές και τέλος την μεταμόσχευση καρδιάς. [3]

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και η καρδιακή αποκατάσταση αφορά όλους τους ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα από τον τύπο. [3] Όλοι οι ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ πρέπει να έχουν κατανοήσει πλήρως την φύση της νόσου και να έχουν αυξημένο το αίσθημα της αυτοφροντίδας αφού αυτό θα βοηθήσει στην μείωση των νέων

νοσηλειών για απορρύθμιση της ΚΑ και στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής. [3,6]

Η αυτοφροντίδα περιλαμβάνει ένα μεγάλο σύνολο παρεμβάσεων που αφορά υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις, άσκηση, αυστηρή τήρηση της λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, πλήρη εμβολιασμό, πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων απορρύθμισης της ΚΑ. [3,6] Έτσι λοιπόν όλοι οι ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα από τον τύπο θα πρέπει να ασκούνται τακτικά, να διακόψουν το κάπνισμα, να περιορίσουν την λήψη αλκοόλ, να μην λαμβάνουν υγρά περισσότερο από 1,5 λίτρα την ημέρα και να περιορίζουν την πρόσληψη άλατος σε ποσότητες μικρότερες από 5g ανά ημέρα. [3]

Μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη άλατος σε επίπεδα $< 2,5$ g την ημέρα σχετίστηκε με βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης κατά NYHA παρόλο που ακόμα δεν υπάρχει τεκμηρίωση για το βέλτιστο ελάχιστο επίπεδο πρόσληψης άλατος σε ασθενείς με ΚΑ. [6] Πολύ σημαντικό κομμάτι των παρεμβάσεων είναι η άσκηση και συγκεκριμένα η συμμετοχή σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης που περιλαμβάνουν πολυεπιστημονικές ομάδες καθώς έχει βρεθεί ότι αυτό βελτιώνει την ποιότητα ζωής, βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση και μειώνει τις νέες νοσηλείες όπως έγινε και στην μεγάλη τυχαioποιημένη μελέτη HF-ACTION. [3,60,61]

Οι εμφυτεύσιμες συσκευές αφορούν τους ασθενείς με HFrEF κατά κύριο λόγο αφού δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση τους στους άλλους τύπους ΚΑ. [3] Στις εμφυτεύσιμες συσκευές περιλαμβάνονται ο καρδιομετατροπέας απινιδωτής (ICD), η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) και οι συσκευές υποβοήθησης της κυκλοφορίας (MCS). [3,6]

- Καρδιομετατροπέας απινιδωτής (ICD): Παρόλο που η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή μειώνει την εξέλιξη της ΚΑ και μειώνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου ωστόσο δεν μπορεί να θεραπεύσει πιθανά αρρυθμολογικά γεγονότα που ενδέχεται να είναι θανατηφόρα όπως η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. [3] Η χρήση του ICD σε ασθενείς με ΚΑ

αφορά τόσο την δευτερογενή πρόληψη, σε ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο καρδιακής ανακοπής ή συμπτωματικής εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, όσο και την πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Στη δευτερογενή πρόληψη η χρήση ICD υπερέχει της φαρμακοθεραπείας όσον αφορά την επιβίωση όπως έδειξαν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες όπως η CASH. [3] Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες όπως η MADIT, MUSTT και η SCD-HEFT έχουν δείξει όφελος της χρήσης ICDs στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου των ασθενών με HFrEF με την προϋπόθεση την λήψη βέλτιστης αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες και εφόσον το κλάσμα εξωθήσεως παραμένει χαμηλό. [6] Όσον αφορά στους υπόλοιπους τύπους ΚΑ στην πρωτογενή πρόληψη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χρήση ICD. [3]

- Καρδιακός επανασυγχρονισμός (CRT): Στους ασθενείς με ΚΑ και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συχνά εμφανίζονται διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας και κολποκοιλιακός δυσυγχρονισμός. [62] Για τη βελτίωση των ηλεκτρικών αυτών διαταραχών βοηθά η θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού καθώς μεγάλες μελέτες όπως η MIRACLE και η COMPANION έδειξαν όφελος από την θεραπεία. [62] Η θεραπεία αφορά συμπτωματικούς ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας μικρότερο από 35% και διάρκεια QRS μεγαλύτερη από 130 ms παρά τη βέλτιστη αγωγή για μείωση νοσηρότητας, θνητότητας και βελτίωση συμπτωμάτων. [3]
- Συσκευές υποβοήθησης της κυκλοφορίας (MCS): Οι MCS χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με οξεία ΚΑ ή σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα και έχουν ως στόχο είτε την αιμοδυναμική σταθεροποίηση των ασθενών, είτε να

καταστήσουν τους ασθενείς ικανούς για μεταμόσχευση καρδιάς, είτε την αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας είτε τέλος ως εναλλακτική λύση επί αδυναμίας ή αντένδειξης μεταμόσχευσης. [3]

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΚΑ. [3] Παρόλο που η μέση επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι τα 12,5 έτη είναι ένα απαιτητικό χειρουργείο με αρκετούς κινδύνους και μετά την επέμβαση όπως η ανασοκαταστολή και ο κίνδυνος της απόρριψης του μοσχεύματος. [3] Όλα αυτά σε συνδυασμό και με τον ελαττωμένο αριθμό των δωρητών οργάνων καθιστούν περιορισμένα τα ποσοστά της διενέργειας μεταμόσχευσης και ιδίως στην Ελλάδα. [3]

Στη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΚΑ εκτός των ανωτέρω εντάσσεται και οποιαδήποτε χειρουργική ή διαδερμική παρέμβαση που έχει ως στόχο την αντιμετώπιση του αιτίου της νόσου. Αυτές μπορούν να αφορούν είτε την επαναιμάτωση ενός ισχαιμικού μυοκαρδίου είτε την επιδιόρθωση βαλβιδικών διαταραχών. [3]

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Εισαγωγή-Ορισμοί

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της παγκόσμιας υγείας και συγκαταλέγεται στα δέκα πιο θανατηφόρα νοσήματα παγκοσμίως καθώς αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες των καρδιαγγειακών νοσημάτων. [63] Ο πληθυσμός που πάσχει παγκοσμίως από ΣΔ έχει αυξητικές τάσεις καθώς το 1980 υπολογιζόταν ότι έπασχαν από ΣΔ 108 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, το 2017 451 εκατομμύρια και

αναμένεται το 2045 ο αριθμός να φτάσει τα 693 εκατομμύρια. [64] Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στη γήρανση του πληθυσμού αλλά κυρίως στην αύξηση της παχυσαρκίας και την υιοθέτηση ανθυγιεινών συνηθειών στον τρόπο ζωής όπως η σωματική αδράνεια και η κακή διατροφή. [65] Το πρόβλημα του ΣΔ αφορά τόσο τις χώρες με υψηλά όσο και αυτές με χαμηλά εισοδήματα και αποτελεί πρακτικά μια σιωπηλή επιδημία. [65] Ο ΣΔ, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), είναι μία ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας, εφόσον δεν έχει τεθεί θεραπεία, όπου η αιτιοπαθογένεια περιλαμβάνει είτε διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης είτε στη δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο και που έχει μακροπρόθεσμες επιπλοκές. [66]

Ταξινόμηση-Διάγνωση

Ο ΣΔ ταξινομείται, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ΑΔΕ) κατά κύριο λόγο αιτιολογικά, σύμφωνα με τις μέχρι τώρα γνωστές αιτίες που προκαλούν ΣΔ, και περιλαμβάνει τέσσερις κατηγορίες. **(Πίνακας 8)** [67] Η ταξινόμηση αυτή δεν είναι απόλυτη καθώς υπάρχουν και κάποιες υβριδικές μορφές ΣΔ από ασθενείς οι οποίοι έχουν γενετική προδιάθεση και για τους δύο κύριους τύπου ΣΔ (ΣΔ 1 και ΣΔ 2) και εμφανίζουν χαρακτηριστικά και από τις δύο μορφές ΣΔ γεγονός που καθιστά τη διάγνωση δυσχερή. [66] Επίσης υπάρχει και ο αταξινόμητος ΣΔ, όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον ΣΔ που δεν ταξινομείται σε κάποια κατηγορία, και συνήθως χρησιμοποιείται προσωρινά μέχρι να γίνει σαφής η διαγνωστική του κατηγοριοποίηση. [66] Ο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί την κυρίαρχη μορφή στον γενικό πληθυσμό καθώς αφορά > 90% των περιπτώσεων που πάσχουν από ΣΔ και έπειτα είναι ο ΣΔ τύπου 1 όπου αφορά περίπου το 5-10% των διαβητικών ασθενών. [67]

Η διάγνωση του ΣΔ αποτελεί μια πρόκληση καθώς στα αρχικά στάδια της νόσου (ιδίως στον ΣΔ τύπου 2 που είναι και ο πιο συχνός) οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα σχεδόν το ήμισυ των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ παγκοσμίως να μην έχει διαγνωστεί. [65] Το ποσοστό αυτό των αδιάγνωστων ασθενών

κυμαίνεται από 30% έως 80% αναλόγως την χώρα, καθώς τα χαμηλότερα ποσοστά αφορούν χώρες με υψηλά εισοδήματα και καθολική υγειονομική περίθαλψη ενώ τα υψηλότερα ποσοστά αφορούν χώρες με χαμηλά εισοδήματα και περιορισμένη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη. [65,66] Τα πιο κοινά συμπτώματα του ΣΔ είναι η δίψα, η συχνουρία, η κόπωση και η θόλωση της όρασης. [66] Τα σημεία του ΣΔ ποικίλουν από ήπια, όπως η ακούσια απώλεια βάρους, πιο σοβαρά όπως κλινικά σημεία χρόνιων επιπλοκών (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, νεφρική νόσο, απώλεια όρασης, διαβητική νευροπάθεια) μέχρι και σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις σε έδαφος οξείας μεταβολικής επιδείνωσης (διαβητική κετοξέωση ή υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετοξεωτικό κώμα) που περιλαμβάνουν σοβαρή αφυδάτωση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και αναπνοή Kussmaul. [66]

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 συχνά εμφανίζουν ήπια συμπτωματολογία ή μπορεί να μην έχουν και καθόλου συμπτώματα, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν συμπτωματολογία και κυρίως αφορά παιδιά και νέους ενήλικες. [66]

Πίνακας 8. Κύριες κατηγορίες ΣΔ

Κατηγορίες	Αιτιολογικό υπόβαθρο
ΣΔ τύπου 1	Αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης
ΣΔ τύπου 2	Προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος που απαιτείται για τις μεταβολικές ανάγκες. Μπορεί να υπάρχει κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι σημαντική έλλειψη έκκρισης ινσουλίνης με

	μικρή αντίσταση.
Ειδικοί τύποι ΣΔ λόγω διαφορετικών αιτιών	Στην κατηγορία αυτή έχουμε συγκεκριμένα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν ΣΔ. Τα κυριότερα από αυτά είναι τα εξής: • ΣΔ από γενετικές διαταραχές: Αυτές μπορεί να αφορούν είτε τη λειτουργία των β-κυττάρων (περιλαμβάνει τα σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη, όπως ο νεογνικός ΣΔ και ο διαβήτης MODY) είτε τη δράση της ινσουλίνης • Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος: Περιλαμβάνει καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το πάγκρεας και να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία όπως όγκοι, λοιμώξεις, τραύματα, κυστική ίνωση • Ενδοκρινικές διαταραχές: Νοσήματα που προκαλούν υπερβολική έκκριση ορμονών που είναι ανταγωνιστές της ινσουλίνης • ΣΔ προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες: Αυτά επηρεάζουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης ενώ μερικά προκαλούν και πλήρη καταστροφή των β-κυττάρων (πχ γλυκοκορτικοειδή, αντιρετροϊκή αγωγή για θεραπεία HIV) • ΣΔ που σχετίζεται με λοιμώξεις: Κάποιοι ιοί έχουν συσχετιστεί με άμεση καταστροφή των β-κυττάρων • Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ: Γενετικές διαταραχές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες

	που αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΔ
Διαβήτης της κύησης	Διαβήτης που διαγιγνώσκεται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που δεν ήταν σαφώς εμφανής πριν από την κυοφορία

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

Η διάγνωση του ΣΔ βασίζεται στις τιμές της γλυκόζης πλάσματος ή στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). [68] Τα κριτήρια και οι δοκιμασίες για τη διάγνωση του ΣΔ σύμφωνα με την ΑΔΕ συνοψίζονται στον **Πίνακα 9**.

Παρόλο που η χρήση της HbA1C για τη διάγνωση του ΣΔ έχει αυξημένη ειδικότητα θέλει αρκετή προσοχή καθώς θα πρέπει να διενεργείται με μέθοδο προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται σε καταστάσεις που καθιστούν την μέτρησή της αναξιόπιστη όπως σε αιμοσφαιρινοπάθειες και σε νεφρική ανεπάρκεια. [68,69] Η διάγνωση του ΣΔ δεν γίνεται ποτέ με μία και μόνο μέτρηση αλλά με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και εφόσον ο ασθενής, έχει αποτελέσματα τα οποία είναι κοντά στα διαγνωστικά όρια, τότε δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση του ΣΔ αλλά ο ασθενής επανεκτιμάται σε 3 μήνες. [67]

Μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών είναι αυτή που ονομάζεται προδιαβήτης και πρακτικά αφορά ασθενείς με τιμές γλυκόζης μεταξύ των φυσιολογικών τιμών και των τιμών που αποτελούν κατώφλι για τη διάγνωση του ΣΔ. [68] Οι ασθενείς αυτοί δεν θεωρούνται πως έχουν νόσο αλλά μια ενδιάμεση κατάσταση που όμως συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ, χωρίς αυτό να είναι απόλυτο, ενώ έχει συσχετιστεί και με εμφάνιση καρδιαγγειακών βλαβών. [70]

Πίνακας 9. Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 126 \text{ mg/dl}^1$
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75 g) $\geq 200 \text{ mg/dl}^2$
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200 \text{ mg/dl}$ με συνοδά τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας³ ή υπεργλυκαιμική κρίση
- $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$

1. Μέτρηση το πρωί μετά την έγερση και μετά από τουλάχιστον 8 ώρες νηστείας
2. Με χρήση διαλύματος άνδρης γλυκόζης 75g διαλυμένο σε νερό
3. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας θεωρούνται η πολουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και ανεξήγητη απώλεια βάρους

Η διάγνωση του προδιαβήτη μπορεί να γίνει είτε με ανεύρεση τιμών γλυκόζης νηστείας πλάσματος μεταξύ 100-125 mg/dl (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας-IFG), είτε με ανεύρεση τιμών γλυκόζης δύο ωρών κατά την δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη 140-199 mg/dl (διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη-IGT). [70] Η ΑΔΕ για τη διάγνωση του προδιαβήτη χρησιμοποιεί και ως εναλλακτική τιμές HbA1c μεταξύ 5,7-6,4 % κάτι το οποίο δεν ενστερνίζεται η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία. [67,70]

Πρόγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος

Ο ΣΔ αποτελεί ένα μείζον ζήτημα για τη δημόσια υγεία καθώς είναι ένα από τα πιο κοινά χρόνια νοσήματα το οποίο σχετίζεται με πρόωρο θάνατο και αναπηρία. [71] Σε μία ανάλυση που έγινε από τη Διεθνή Ομοσπονδία του Διαβήτη υπολογίστηκε πως για το έτος 2019 υπήρξαν 4,2 εκατομμύρια θάνατοι από ΣΔ σε ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών γεγονός που δείχνει ότι ο ΣΔ είναι υπεύθυνος για έναν στους εννέα θανάτους στην ηλικιακή αυτή ομάδα. [72] Στους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΣΔ φαίνεται ότι το προσδόκιμο ζωής τους είναι

7,5 χρόνια μικρότερο σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς ενώ έχουν και 10% υψηλότερη όλων των αιτιών θνητότητα. [73] Ο επιπολασμός του ΣΔ φαίνεται να είναι υψηλότερος σε κάποιες περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική, σε πληθυσμούς που ζουν σε αστικά κέντρα, σε μεγάλες ηλικίες ενώ υπάρχει μια ήπια υπεροχή στο αντρικό φύλο. [71]

Η εμφάνιση του ΣΔ στους ασθενείς καθορίζεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και μια πλειάδα προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου που κατά κύριο λόγο αφορούν τον τρόπο ζωής των ασθενών. [74] Η γενετική συνιστώσα, παρόλο που δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι παίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ. [74] Φαίνεται πως ρόλο παίζει η κληρονομικότητα καθώς το 40% των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών με ΣΔ μπορεί να αναπτύξουν μελλοντικά ΣΔ, σε σχέση με 6% στο γενικό πληθυσμό, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί και συγκεκριμένα γονίδια που συμβάλουν στην ανάπτυξη της νόσου. [74] Η γενετική συνιστώσα παίζει ρόλο κατά κύριο λόγο στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 όμως τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι σπουδαίο ρόλο παίζει και στον ΣΔ τύπου 2. [71,74] Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη του ΣΔ μπορεί να είναι είτε τροποποιήσιμοι είτε μη τροποποιήσιμοι. [71] Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν κυρίως μεταβολικοί και υγειονομιαί παράγοντες όπως το αυξημένο βάρος σώματος, η ελλιπής φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. [71,74] Οι παράγοντες αυτοί συχνά σχετίζονται με δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση όπου όλα αυτά συμβάλουν στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και στην αντίσταση στην ινσουλίνη που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση και την εξέλιξη του ΣΔ και της καρδιαγγειακής νόσου. [74,75] Από την άλλη πλευρά στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η αυξημένη ηλικία, το ανδρικό φύλο και η κληρονομικότητα. [71] Εκτός από τους πιο πάνω παράγοντες κινδύνου, μελέτες έχουν δείξει πως ενδεχομένως να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ και παράγοντες όπως το εντερικό μικροβίωμα και η έλλειψη βιταμίνης D. [74] Δεδομένου του σπουδαίου ρόλου που παίζουν οι μεταβολικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του ΣΔ αναδεικνύεται η σημασία της πρωτογενούς πρόληψης. [67] Μελέτες

έχουν δείξει ότι εντατικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν τον επιπολασμό του ΣΔ κατά 60% σε διάστημα παρακολούθησης τριών ετών. [71] Έτσι λοιπόν η ΑΔΕ έχει ορίσει συγκεκριμένα κριτήρια για προληπτικό έλεγχο σε ασυμπτωματικούς ενήλικους. (Πίνακας 10) [67]

Πίνακας 10. Κριτήρια προληπτικού ελέγχου για ΣΔ σε ασυμπτωματικούς ενήλικες (Τροποποιημένος πίνακας από Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία)

Ενήλικες υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) που έχουν έναν ή περισσότερους από του πιο κάτω παράγοντες • Πρώτου βαθμού συγγενή με ΣΔ • Εθνικότητα ή φυλή αυξημένου κινδύνου (πχ Αμερικανοί, Αφροαμερικανοί) • Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου • Αρτηριακή υπέρταση ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ή αντιυπερτασική αγωγή) • Επίπεδα HDL χοληστερόλης $<35 \text{ mg/dl}$ και/ή επίπεδα τριγλυκεριδίων $>250 \text{ mg/dl}$ • Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών • Καθιστική ζωή • Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη όπως η παχυσαρκία
Ασθενείς με προδιαβήτη (Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, $\text{HbA1c} \geq 5,7\%$)
Γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με διαβήτη κύησης
Όλοι οι ενήλικες τουλάχιστον μία φορά σε ηλικία μετά τα 35 έτη

Παθοφυσιολογία-Επιπλοκές

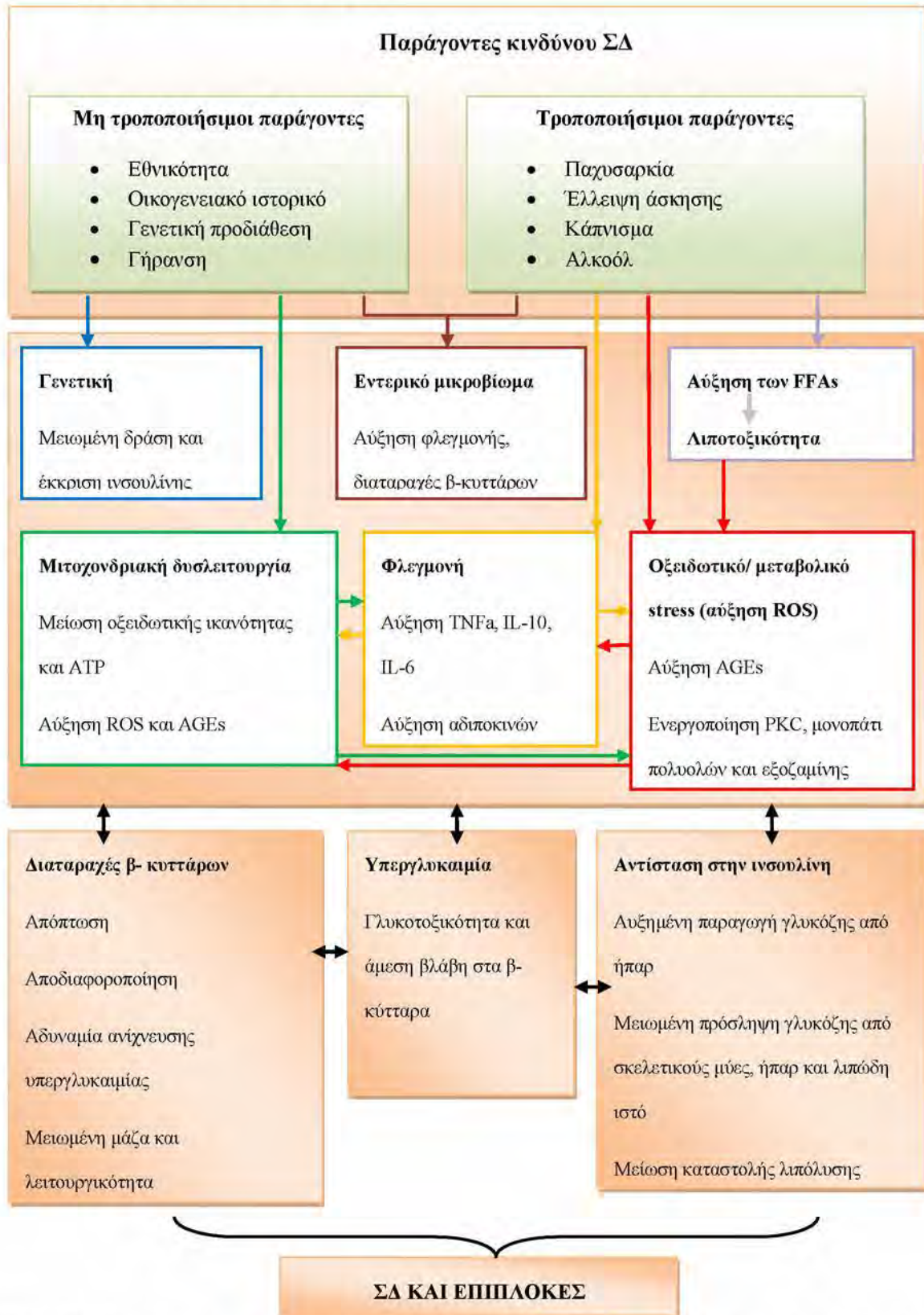
Ο ΣΔ δεν είναι μια ενιαία νόσος αλλά μια ομάδα ανόμοιων μεταβολικών διαταραχών που έχουν ως τελική κοινή οδό την υπεργλυκαιμία γεγονός που οδηγεί σε μία πλειάδα διαταραχών. [76] Η γλυκόζη αποτελεί τη βασική πηγή καυσίμου για τον οργανισμό και είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των διαφόρων οργάνων. [77] Προσλαμβάνεται κατά κύριο λόγο μέσω της τροφής όμως λόγω της κρισιμότητάς της ως βασικό καύσιμο, ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς μέσω των οποίων μπορεί να συνθέσει από μόνος του γλυκόζη ώστε να διασφαλίζει την εύρυθμη λειτουργία ζωτικών οργάνων όπως ο εγκέφαλος. [77] Στην ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό κεντρικό ρόλο διαδραματίζει μία ορμόνη, η ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. [78] Σε κατάσταση νηστείας, όπου τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά, ο οργανισμός προκειμένου να εξασφαλίσει ενεργειακή επάρκεια για την εύρυθμη λειτουργία των σημαντικών οργάνων ενεργοποιεί τον ενδογενή μηχανισμό παραγωγής γλυκόζης, μέσω της ηπατικής γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης, καθώς επίσης και την λιπόλυση από τον λιπώδη ιστό. [77] Με αυτούς τους μηχανισμούς παρέχεται γλυκόζη στα όργανα που εξαρτώνται από αυτή όπως ο εγκέφαλος και ελεύθερα λιπαρά οξέα σε όργανα όπως η καρδιά και οι σκελετικοί μύες. [77] Σε κατάσταση σίτισης αυξάνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μέσω του μεταφορέα γλυκόζης 2 (GLUT-2), μια πρωτεΐνη φορέας που λειτουργεί ως αισθητήρας γλυκόζης για τα β-κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στην αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από αυτά ενώ ταυτόχρονα γίνεται και καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. [78] Αυτές οι διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή της λιπόλυσης,

της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης καθώς επίσης και την αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από ιστούς ευαίσθητους στην ινσουλίνη όπως η καρδιά, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός έτσι ώστε τα επίπεδα γλυκόζης επιστρέφουν στο φυσιολογικό στο αίμα εντός περίπου 2 ωρών. [77]

Η παθοφυσιολογία του ΣΔ στηρίζεται στη δυσλειτουργία των βρόγχων ανατροφοδότησης μεταξύ της δράσης και της έκκρισης της ινσουλίνης που έχει ως αποτέλεσμα ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (**Σχήμα 2**). [78,79] Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΔ έχουν ως αποτέλεσμα είτε μια άμεση επίδραση στην δραστηριότητα και την έκκριση της ινσουλίνης είτε έμμεσα μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μονοπατιών, όπως το οξειδωτικό stress και η φλεγμονή, που δημιουργούν έναν καταρράκτη αντιδράσεων που οφείλονται στην χρόνια υπερφόρτιση του οργανισμού με ενέργεια. [77-80] Οι ανωτέρω μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα είτε άμεση βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, είτε την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την μειωμένη απόκριση των ευαίσθητων ιστών στην ινσουλίνη είτε και τα δύο, γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. [78,81] Η ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας στον οργανισμό έχει ως συνέπεια την περαιτέρω βλάβη των β-κυττάρων και την περαιτέρω ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, μέσω γλυκοτοξικότητας, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο. [78] Η διαιώνιση του φαύλου κύκλου έχει ως αποτέλεσμα την διατήρηση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών του οξειδωτικού stress, της χρόνιας φλεγμονής, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας όπου εν τέλει έχουμε την εμφάνιση του ΣΔ και των επιπλοκών του. [78]

Ο ΣΔ σχετίζεται με μια πλειάδα επιπλοκών οι οποίες πολλές φορές είναι θανατηφόρες για τον άνθρωπο και κοινή συνιστώσα όλων είναι η διαταραχή στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος. [77]

Σχήμα 2. Παθοφυσιολογία ΣΔ

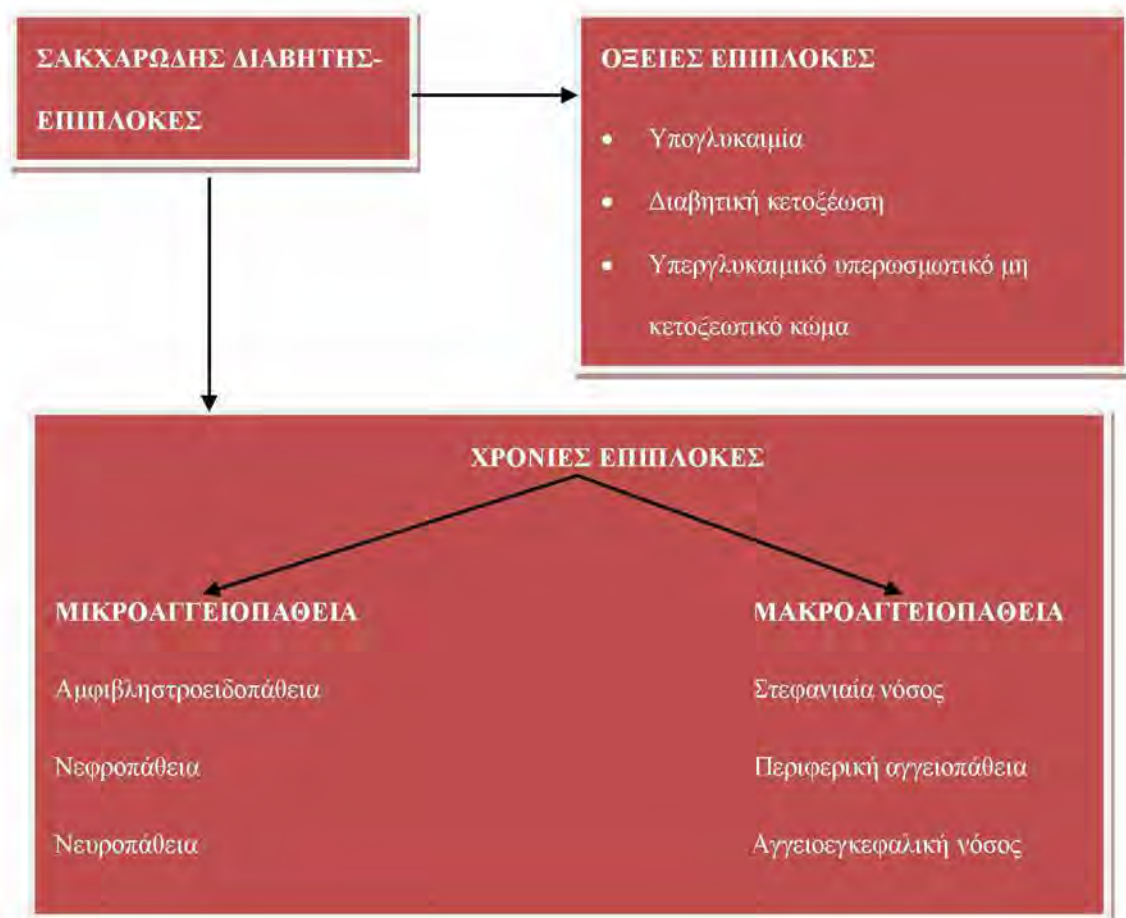


FFAs: Ελεύθερα λιπαρά οξέα, ROS: Δραστικές ρίζες οξυγόνου, AGEs: Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζήλωσης, ATP: Τριφωσφορικήαδενοσίνη, PKC: Πρωτεϊνική κινάση C

Οι επιπλοκές αφορούν είτε οξείες μεταβολικές που μπορεί να είναι θανατηφόρες, ή χρόνιες αγγειακές επιπλοκές (**Σχήμα 3**). [79] Οι οξείες επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως σε έδαφος ακραίων τιμών γλυκόζης αίματος (υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία). [70] Η υπογλυκαιμία είναι η πιο συχνή οξεία επιπλοκή που εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση από ήπιας νευρολογικής σημειολογίας μέχρι το κώμα και τον θάνατο. [70] Από την άλλη οι πολύ αυξημένες τιμές γλυκόζης στο αίμα έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση είτε διαβητικής κετοξέωσης είτε υπεργλυκαιμικού υπερωσμωτικού μη κετοξεωτικού κώματος, καταστάσεις που οδηγούν σε βαριά αφυδάτωση, υποογκαιμία, διαταραχή των ηλεκτρολυτών που αν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα οδηγούν στον θάνατο. [70] Οι χρόνιες επιπλοκές που εμφανίζονται από τον ΣΔ είναι συνέπεια της χρόνιας αύξησης στις τιμές της γλυκόζης αίματος η οποία οδηγεί σε βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. [82] Οι βλάβες αυτές αφορούν είτε τα μικρά αγγεία (μικροαγγειοπάθεια) είτε τις αρτηρίες (μακροαγγειοπάθεια). [70,82] Η μικροαγγειοπάθεια αφορά κυρίως τους οφθαλμούς (αμφιβληστροειδοπάθεια), τους νεφρούς (νεφροπάθεια) και το νευρικό σύστημα (διαβητική νευροπάθεια). [70] Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο φάσμα βλαβών στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και είναι η κύρια αιτία τύφλωσης μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 20–74 ετών. [82] Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί το κύριο αίτιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στον δυτικό κόσμο και σχετίζεται με πρωτεϊνουρία και μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. [82] Η διαβητική νευροπάθεια αφορά περίπου το ήμισυ των ασθενών με ΣΔ, προσβάλλει τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό (αυτόνομο και σωματικό) νευρικό σύστημα και αποτελεί κύριο παράγοντα σε επιπλοκές όπως η διαταραχή της επούλωσης των πληγών, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και η στυτική δυσλειτουργία. [82] Η μακροαγγειοπάθεια αφορά τις στεφανιαίες, τις εγκεφαλικές, την αορτή, τις καρωτίδες και τις περιφερικές αρτηρίες και αναφέρεται με τον γενικό όρο Καρδιαγγειακή Νόσος (KAN). [70] Η KAN αποτελεί την κύρια αιτία πρόωρου θανάτου σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ ενώ και τα ποσοστά εμφάνισης KAN σε αυτό τον

πληθυσμό είναι 2-3 φορές υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΣΔ. [83] Η ΚΑΝ οφείλεται στην ανάπτυξη αθηρωμάτων στις αρτηρίες και εκδηλώνεται με μια πλειάδα διαταραχών όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η περιφερική αγγειοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. [83] Στον ΣΔ η ΚΑΝ εμφανίζεται αρκετά πρώιμα και αυτό οφείλεται τόσο στην υπεργλυκαιμία όσο και στο γεγονός ότι στον ΣΔ συνυπάρχουν πολύ συχνά και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η κεντρική παχυσαρκία, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. [82,83] Εκτός από τις προαναφερθείσες επιπλοκές ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συσχέτιση του ΣΔ με την ανάπτυξη ΚΑ που αναφέρεται με τον όρο διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και αναλύεται παρακάτω.

Σχήμα 3. Επιπλοκές του ΣΔ



Σακχαρώδης Διαβήτης και Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η αλληλεπίδραση που υπάρχει μεταξύ ΣΔ και ΚΑ είναι μεγάλη και υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους μιας και ασθενείς με ΚΑ έχουν χειρότερη πρόγνωση επί παρουσίας ΣΔ ενώ οι ασθενείς με ΣΔ έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ. [84]. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση ΚΑ δεν σχετίζεται μόνο με την παρουσία ΣΔ αλλά ρόλο παίζει και ο γλυκαιμικός έλεγχος μιας και για κάθε 1% αύξηση της HbA1C έχουμε αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη ΚΑ κατά 30% σε ΣΔ τύπου 1 και 8% σε ΣΔ τύπου 2. [85] Αυτή η σχέση φάνηκε πριν από αρκετά χρόνια στην μελέτη Framingham Heart που δημοσιεύθηκε το 1974 όπου ανεδείχθη ότι οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς με ΣΔ είχαν 5 και 2,4 φορές αυξημένη επίπτωση αντίστοιχα, για ανάπτυξη ΚΑ μετά από προσαρμογή των κοινών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ. [86,87] Ήδη από το 1954 ο Lundbæk είχε παρατηρήσει ότι η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου ήταν συχνή επιπλοκή που σχετιζονταν με τον ΣΔ ενώ 20 χρόνια μετά οι Rubleret και συν. βρήκαν μεταθανάτια ευρήματα προχωρημένης ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς να σχετίζονται με στεφανιαία ή βαλβιδική νόσο ή κάποιο άλλο παράγοντα κινδύνου υπονοώντας την παρουσία κάποιου είδους μυοκαρδιοπάθειας που σχετίζεται με ΣΔ. [86,87] Έτσι το 2013 τόσο η ΑΚΕ όσο και η ΕΚΕ χρησιμοποίησαν τον όρο διαβητική μυοκαρδιοπάθεια που ορίστηκε ως μια κλινική κατάσταση κοιλιακής δυσλειτουργίας που εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔ επί απουσίας στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης βαλβιδικές ή συγγενείς καρδιακές διαταραχές. [87] Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία, τα οποία επάγουν την καρδιακή αντίσταση στην ινσουλίνη και τις καρδιακές μεταβολικές διαταραχές, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, το οξειδωτικό stress και την αύξηση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs). [84-89] Όλα αυτά έχουν συνέπεια την φλεγμονή, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την αυτόνομη

νευροπάθεια, την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και την ίνωση με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας και ΚΑ. [84-90] Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια κλινικά είναι μια νόσος με «δύο πρόσωπα» καθώς μπορεί να εμφανιστεί είτε ως ΚΑ με χαρακτηριστικά διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας είτε με περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας. [84] Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζεται ΚΑ στα πλαίσια μιας διαταραγμένης ανοσολογικής απόκρισης, που στοχεύει στα β-κύτταρα του παγκρέατος, που έχει ως αποτέλεσμα μια διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας με χαμηλό ΚΕ. [84,89] Η αριστερή κοιλία συνήθως είναι διατεταμένη με απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων και εμφάνιση κολλαγόνου τόσο μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων όσο και σε μεγάλες ζώνες λόγω ανάπτυξης ίνωσης μετά την απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων με προεξάρχουσα την συστολική δυσλειτουργία. [84,89] Αντίθετα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η ΚΑ εμφανίζεται στα πλαίσια κυρίως της παχυσαρκίας και της αφθονίας των πηγών ενέργειας (γλυκόζης και λιπιδίων) που έχει ως αποτέλεσμα μια περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. [84,91-92] Η αριστερή κοιλία συνήθως είναι φυσιολογικού μεγέθους με υπερτροφικά και δύσκαμπτα τοιχώματα και παρουσία κολλαγόνου μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων (αντιδραστική ίνωση) και προεξάρχουσα την διαστολική δυσλειτουργία. [84,92] Η ανάπτυξη της ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο που εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και υπάρχει δυναμική εξέλιξη τόσο στις λειτουργικές όσο και στις μορφολογικές διαταραχές έτσι ώστε έχουμε την ανάπτυξη ενός φάσματος φαινοτύπων με αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά. [85] Εκτός όμως της αλληλεπίδρασης που έχουν τα δύο νοσήματα και την εμφάνιση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας συχνά τόσο οι ασθενείς με ΚΑ όσο και εκείνοι με ΣΔ εμφανίζουν κοινές διαταραχές. Έτσι λοιπόν και στα δύο νοσήματα δύναται να εμφανιστούν νεφρική δυσλειτουργία και κατ' επέκταση χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς επίσης και αναιμία χρόνιας νόσου που είναι από τις πιο κοινές διαταραχές. [93]

Θεραπεία

Η κύρια επιδίωξη κατά την θεραπεία του ΣΔ είναι η επίτευξη και η διατήρηση σταθερών γλυκαιμικών στόχων αναλόγως τον ασθενή και η αποφυγή επεισοδίων υπογλυκαιμίας. [70] Δεδομένα από μεταanalύσεις τριών μεγάλων μελετών (ADVANCE, ACCORD, VADT) έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μια μείωση κατά 1% στην HbA1c σχετίστηκε με 15% μείωση του σχετικού κινδύνου στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς όμως ευεργετικές επιδράσεις στο εγκεφαλικό επεισόδιο, τον καρδιαγγειακό θάνατο, και τις νοσηλείες για ΚΑ. [68] Έτσι τόσο η ΕΚΕ όσο και η ΑΔΕ έχουν ορίσει ως γλυκαιμικό στόχο θεραπείας για τους περισσότερους ενήλικες, τιμή $HbA1C < 7\%$ καθώς έτσι μειώνονται οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ. [67,68] Ο γλυκαιμικός στόχος της HbA1c εξατομικεύεται αναλόγως της διάρκειας του ΣΔ, τις συννοσηρότητες και την ηλικία, έτσι ώστε πιο αυστηρά όρια ($HbA1c$ 6-6,5%) τίθενται σε νέους ασθενείς με μικρή διάρκεια ΣΔ ενώ πιο χαλαρός γλυκαιμικός έλεγχος συνιστάται σε ηλικιωμένους με μεγάλη διάρκεια ΣΔ ($HbA1c < 8\%$). [68] Απαραίτητη προϋπόθεση σε όλους τους ασθενείς είναι η αποφυγή της υπογλυκαιμίας καθώς μπορεί να επάγει επεισόδια αρρυθμίας καθώς και μυοκαρδιακή ισχαιμία. [68] Ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης και της θεραπείας του ΣΔ καθώς επίσης και των καρδιαγγειακών επιπλοκών του είναι η αλλαγή στον τρόπο ζωής (δίαιτα και άσκηση) και αποτελεί απαραίτητη συνιστώσα κάθε θεραπευτικού πλάνου. [67,68,70] Εφόσον η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας δεν καταστεί δυνατή μέσω των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων τότε χρησιμοποιούνται θεραπευτικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να κατανεμηθούν σε 5 κύριες κατηγορίες: i) ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης, ii) πάροχοι ινσουλίνης, iii) θεραπείες με βάση την ινκρετίνη (ινκρετίνες: ορμόνες που εκκρίνονται από το λεπτό έντερο μετά το γεύμα και βοηθούν στην αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και κατ' επέκταση στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης), iv) αναστολείς γαστρεντερικής απορρόφησης της γλυκόζης και v) αναστολείς νεφρικής επαναπρόσληψης γλυκόζης. [68]

i) Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης: Κύριος εκφραστής αυτής της κατηγορίας είναι η μετφορμίνη η οποία μειώνει την ηπατική γλυκονεογένεση και ευοδώνει την έκκριση των ινκρετινών από το έντερο. [68,70] Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και οι θειαζολιδινεδιόνες, με κύριο εκφραστή την πιογλιταζόνη, η οποία μειώνει την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και αυξάνει τη λιπογένεση. [70] Στους ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ η μετφορμίνη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου και νοσηλειών λόγω ΚΑ σε σχέση με την ινσουλίνη ενώ οι θειαζολιδινεδιόνες στους ασθενείς αυτούς αντενδείκνυται καθώς σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑ. [94,95]

ii) Πάροχοι ινσουλίνης: Στην κατηγορία ανήκουν τα ινσουλινοεκκριτικά και συγκεκριμένα οι σουλφονυλουρίες και οι μεγλιτινίδες οι οποίες έχουν κοινό μηχανισμό δράσης καθώς αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν επίσης και τα σκευάσματα άμεσης παροχής ινσουλίνης. [70] Η χρήση των σουλφονυλουριών στους ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ έχει αντιφατικά αποτελέσματα, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και κυρίως υπογλυκαιμίας, ενώ όσον αφορά στα σκευάσματα ινσουλίνης τα αποτελέσματα είναι ουδέτερα. [68]

iii) Θεραπείες με βάση την ινκρετίνη: Υπάρχουν δύο μεγάλες ομάδες στην κατηγορία αυτή, οι αναστολείς του ενζύμου διπεπτυλιδιπεπτιδάση-4 (DPP-4 i), ένα ένζυμο που καταστρέφει τις ινκρετίνες και τις ευεργετικές τους δράσεις, καθώς επίσης και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 (Glucagon-LikePeptide-1, μια από τις ινκρετίνες). [70] Και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και την μείωση έκκρισης γλυκαγόνης. [70] Οι DPP-4 i έχουν ουδέτερο αποτέλεσμα στην ΚΑ όπως επίσης και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1. [68]

iv) Αναστολείς γαστρεντερικής απορρόφησης της γλυκόζης: Κύριος εκφραστής είναι η ακαρβόζη που επιβραδύνει την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο κατηγορία που δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη. [70]

ν) Αναστολείς νεφρικής επαναπρόσληψης γλυκόζης-νατρίου (SGLT2i): Στην κατηγορία αυτή θα αναφερθούμε παρακάτω.

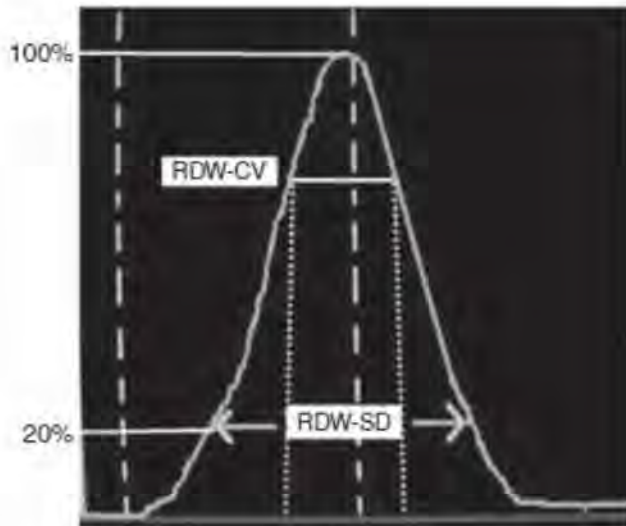
ΕΥΡΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (RDW)

Εισαγωγή

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια (ερυθροκύτταρα) αποτελούν τον πιο κοινό τύπο των κυττάρων του αίματος και ο ρόλος τους είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους περιφερικούς ιστούς μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. [96] Τα ερυθροκύτταρα στερούνται πυρήνα, έχουν φυσιολογικά σχήμα αμφίκιουλου, πεπλατυσμένου δίσκου με διάμετρο 6-8 mm, πάχος 2 mm και όγκο που κυμαίνεται μεταξύ 80-100 φετμόλιτρα (fL). [96,97] Κάτω από ειδικές συνθήκες ο όγκος των ερυθροκυττάρων μπορεί είτε να αυξηθεί είτε να μειωθεί, όμως λόγω της εύκαμπτης πλασματικής τους μεμβράνης οι μεταβολές αυτές δεν συνεπάγονται σημαντική κυτταρική βλάβη ή απώλεια στη λειτουργία τους. [96,97] Η αξιολόγηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων παλαιότερα γινόταν από επίχρισμα περιφερικού αίματος και μάλιστα το 1922 ο Price-Jones κατάφερε και έκανε άμεσες μετρήσεις του μεγέθους τους και ανέπτυξε ιστογράμματα όπου έδειξε ότι ο μέσος σωματιδιακός όγκος τους και ο συντελεστής διακύμανσης κατανέμονται σε μια καμπύλη σε σχήμα καμπάνας (κατανομή Gauss). [98] Στη σύγχρονη εποχή ο βαθμός της ετερογένειας του μεγέθους των ερυθροκυττάρων, που είναι ευρέως γνωστός ως ανισοκυττάρωση, υπολογίζεται ποσοτικά πλέον από τους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές. [96,98] Οι αιματολογικοί αναλυτές, όσον αφορά στα ερυθροκύτταρα, υπολογίζουν τον συνολικό αριθμό τους, τον αιματοκρίτη, την αιμοσφαιρίνη καθώς επίσης και τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες που είναι ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης (MCH), η μέση πυκνότητα

αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCHC) και το εύρος κατανομής των ερυθροκυττάρων (RDW). [99] Οι δείκτες αυτοί εισήχθησαν στην κλινική πράξη από το 1983 από τους Bessman και συν. με στόχο τη διαφορική διάγνωση των αναιμιών. [98,99] Το RDW είναι μέτρηση που προκύπτει από τις καμπύλες κατανομής των ερυθροκυττάρων και αποτελεί έναν δείκτη διακύμανσης-ετερογένειας του όγκου των ερυθροκυττάρων. [98,99] Το RDW ουσιαστικά μετρά την απόκλιση του εύρους του μεγέθους των ερυθροκυττάρων και όχι το μέγεθος των κυττάρων. [99] Οι αυτόματοι αναλυτές χρησιμοποιούν δύο μεθόδους για να υπολογίσουν το RDW είτε με βάση το συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation) είτε με βάση τη σταθερή απόκλιση (standard deviation). [98,99] Το RDW με βάση το συντελεστή μεταβλητότητας (RDW-CV) υπολογίζεται με τη βοήθεια του εύρους της καμπύλης κατανομής και του μέσου μεγέθους των ερυθροκυττάρων και προκύπτει διαιρώντας την τυπική απόκλιση του μέσου μεγέθους των ερυθροκυττάρων με το MCV και πολλαπλασιάζοντας με το 100 για να μετατραπεί σε ποσοστό. **(Σχήμα 4)** [96-99] Ως εκ τούτου ο δείκτης αυτός επηρεάζεται από τις τιμές του MCV και μας παρέχει μια καλύτερη συνολική εικόνα της κατανομής του όγκου των ερυθροκυττάρων. [100] Οι φυσιολογικές τιμές του RDW-CV κυμαίνονται μεταξύ 11,5-14,5%. [97] Το RDW με βάση τη σταθερή απόκλιση (RDW-SD) είναι μια πραγματική μέτρηση του πλάτους της καμπύλης κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε φεμτόλιτρα (fL). [100] Το πλάτος της καμπύλης κατανομής μετράται στο σημείο που είναι 20% πάνω από τη γραμμή βάσης. **(Σχήμα 4)** [100] Δεδομένου ότι το RDW-SD είναι μια πραγματική μέτρηση, δεν επηρεάζεται από το MCV και αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη διακύμανση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων. [97,100] Οι φυσιολογικές τιμές του RDW-SD για τους ενήλικες είναι 40,0 - 55,0 fL. [100]

Σχήμα 4. Ιστόγραμμα RDW και μέθοδοι υπολογισμού



RDW-CV: RDW με βάση το συντελεστή μεταβλητότητας. RDW-SD: RDW με βάση τη σταθερή απόκλιση

Αίτια μεταβολής του RDW- Χρήση στην κλινική πράξη

Δεδομένου ότι το RDW αποτελεί έναν δείκτη ανισοκυττάρωσης των ερυθροκυττάρων κάθε κατάσταση που προκαλεί διαφοροποίηση στο μέγεθος τους μπορεί να προκαλεί μεταβολές στην τιμή του RDW. [96] Υπάρχει μια πλειάδα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων που έχουν συσχετιστεί με αυξημένες τιμές του RDW (**Πίνακας 11**) ενώ οι χαμηλές τιμές του είναι άνευ κλινικής σημασίας. [97]

Πίνακας 11. Καταστάσεις που έχουν συσχετιστεί με μεταβολή του RDW

Φυσιολογικές καταστάσεις	Παθολογικές καταστάσεις	
Γήρανση	Αιματολογικές διαταραχές	Ηπατικές διαταραχές
Έγχρωμος πληθυσμός	○ Αναμιμίες (μικρο-ορθο-μακροκυτταρικές) ○ Κακοήθειες ○ Αιμοσφαιρινοπάθειες ○ Μετάγγιση	○ Ηπατίτιδα ○ Κίρρωση ○ Αποφρακτικός ίκτερος ○ Λιπώδης διήθηση
Φυσική άσκηση	Καρδιαγγειακά νοσήματα	Οξείες καταστάσεις
Εγκυμοσύνη	○ Στεφανιαία νόσος ○ Καρδιακή ανεπάρκεια ○ Κολπική μαρμαρυγή	○ Βαρέως πάσχοντες ○ Σήψη-Σηπτικό σοκ ○ Τραύμα
Επαγωγή αιμοποίησης	○ Περιφερική αγγειοπάθεια ○ Φλεβικές και αρτηριακές εμβολές ○ Αρτηριακή υπέρταση	○ Κάταγμα ○ Προεκλαμψία ○ Λοιμώξεις
	Μεταβολικές διαταραχές	Αναπνευστικές διαταραχές
	○ Σακχαρώδης διαβήτης ○ Μεταβολικό σύνδρομο ○ Έλλειψη σιδήρου, B12, φυλικού οξέος ○ Δυσλιπιδαιμία	○ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ○ Κακοήθειες ○ Πνευμονία
	Νεφρολογικά νοσήματα	Άλλες διαταραχές
	○ Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ○ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ○ Μεταμόσχευση νεφρού	○ Αυτοάνοσα νοσήματα ○ Καρκίνος ○ Αγγειοεγκεφαλικά νοσήματα

Η πρώτη χρήση του RDW ως δείκτη στην κλινική πράξη ήταν για τη διαφορική διάγνωση των αναιμιών. [98] Οι διαταραχές στην φυσιολογική διαδικασία της αιμοποίησης έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανισοκυττάρωσης επηρεάζοντας τις τιμές του RDW. [101] Ο συνδυασμός χρήσης του MCV με το RDW μας παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την ταξινόμηση των αναιμιών. **(Πίνακας 12)** [101] Τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση του RDW έχει διευρυνθεί αρκετά καθώς έχει συσχετιστεί με αρκετά νοσήματα **(Πίνακας 11)** ενώ έχει αναδειχθεί και η μεγάλη αξία του ως βιοδείκτη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. [96-101] Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει τον ρόλο του RDW ως δείκτη πρόγνωσης, καθώς αυξημένες τιμές του έχουν συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση, ανεπιθύμητες ενέργειες, αύξηση των επανανοσηλειών καθώς και αύξηση των θανατηφόρων συμβαμάτων σε μια πλειάδα οξέων ή χρόνιων νοσημάτων. [96-101] Σημαντικό ρόλο ως προς την πρόγνωση φαίνεται πως παίζουν όχι μόνο οι αυξημένες τιμές του RDW αλλά και οι δυναμικές μεταβολές στις τιμές του, ιδίως όσον αφορά την έκβαση της νοσηλείας σε νοσήματα όπως η ΚΑ. [99] Υπάρχουν ακόμα κάποια λίγα στοιχεία που αναδεικνύουν την χρησιμότητά του ως διαγνωστικό εργαλείο, κυρίως για την παροχή επιπρόσθετων πληροφοριών μαζί με άλλους πιο ειδικούς βιοδείκτες σε κλινικές καταστάσεις όπως η αξιολόγηση του θωρακικού άλγους, παρόλο που στερείται μεγάλης ειδικότητας. [102]. Ο εύκολος υπολογισμός του, το εύρος της διαθεσιμότητας του και το χαμηλό του κόστος, μιας και αποτελεί μια βασική παράμετρο της απλής γενικής αίματος, έχει αυξήσει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα το ενδιαφέρον για τον συγκεκριμένο βιοδείκτη παρόλο που ακόμα υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί για την καθ' ημέρα χρήση του στην κλινική πράξη. [96-101]

Πίνακας 12. Ταξινόμηση των αναιμιών με βάση το MCV και RDW

MCV RDW	Μειωμένο MCV	Αυξημένο MCV	Φυσιολογικό MCV
	Φυσιολογικό RDW	Αυξημένο RDW	Φυσιολογικό RDW
	i) Αναιμία χρόνιας νόσου ii) Ετερόζυγος θαλασσαιμία	i) Χρόνια ηπατική νόσος ii) Απλαστική αναιμία iii) Φάρμακα-Αλκοόλ	i) Αναιμία χρόνιας νόσου ii) Οξεία απώλεια αίματος ή αιμόλυση
	i) Έλλειψη σιδήρου ii) Αιμολυτική αναιμία iii) HbS/B θαλασσαιμία iv) Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία	i) Έλλειψη B12, φυλικού ii) Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία iii) Κληρονομική σφαιροκυττάρωση	i) Δρεπανοκυτταρική αναιμία ii) Μετάγγιση iii) Χρόνια ηπατοχολική νόσος

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αύξησης του RDW

Με βάση και τα ανωτέρω στοιχεία αν και γίνεται αντιληπτό ότι η ανισοκυττάρωση (αυξημένες τιμές RDW) εμφανίζεται σε μια πλειάδα φυσικών και παθολογικών καταστάσεων (Πίνακας 11) ακόμα υπάρχουν αρκετά κενά όσον αφορά στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην διαδικασία αυτή. [99] Ένα θεμελιώδες ερώτημα, το οποίο ακόμα παραμένει αναπάντητο, είναι αν η ανισοκυττάρωση αποτελεί επιφανόμενο (δηλαδή συνέπεια), συνοδευτική διαταραχή ή αίτιο (άμεσο ή έμμεσο) μιας ανθρώπινης παθολογίας. [96,99] Η επικρατέστερη θεωρία που επικρατεί είναι ότι η ανισοκυττάρωση εμφανίζεται τόσο ως συνέπεια των διαφόρων παθολογιών όσο και ως αίτιο συμμετέχοντας σε έναν φαύλο κύκλο που ως αποτέλεσμα έχει την επιδείνωση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων. (Σχήμα 5) [96,99,101] Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι οι διάφορες παθολογικές καταστάσεις

όπως η ΚΑ, ο ΣΔ, ο καρκίνος κ.α. μοιράζονται κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες, την αύξηση της φλεγμονής, τη μειωμένη διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών (πχ σιδήρου), την υποβάθμιση του μυελού των οστών και τις διαταραχές αιμοποίησης. [96,99,101]

Σχήμα 5. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί-φαύλος κύκλος ανισοκυττάρωσης



Αυτά με την σειρά τους επηρεάζουν τις διαδικασίες παραγωγής και ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων καθώς επίσης την λειτουργική και δομική τους ακεραιότητα (πχ αυξημένη ευθραυστότητα) που έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση ανισοκυττάρωσης. [103-106] Η ανισοκυττάρωση κατ' επέκταση επιδεινώνει πιθανώς περαιτέρω τις δομικές και λειτουργικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων ελαττώνοντας την ικανότητά τους για μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και μειώνοντας την ελαστικότητα τους που η συνέπεια όλων αυτών είναι η περαιτέρω επιδείνωση των παθολογικών καταστάσεων και η εμφάνιση ενός φαύλου κύκλου. [96,99]

RDW και Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ)

Η μελέτη που αποτέλεσε ορόσημο και ανέδειξε την προγνωστική αξία του RDW σε ασθενείς με ΚΑ είναι αυτή των Felker και συν. το 2007. [107] Στην μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν συνολικά 36 εργαστηριακές παράμετροι δύο ανεξάρτητων πληθυσμών 2679 και 2140 συμπτωματικών ασθενών με χρόνια ΚΑ και ανευρέθη ότι υψηλότερες τιμές RDW αποτελούσαν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της νοσηρότητας και της θνητότητας (adjusted hazard ratio 1.17 και 1.29 αντίστοιχα ανά 1 SD αύξηση, $p < 0,001$). [107] Από τότε μέχρι και σήμερα διάφορες μελέτες και μεταanalύσεις έχουν αναδείξει την προγνωστική αξία του RDW όσον αφορά στην νοσηρότητα και στη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια, οξεία και προχωρημένη ΚΑ. [108-109] Μάλιστα οι αυξημένες τιμές RDW σε ασθενείς με οξεία ΚΑ διατηρούν την προγνωστική τους αξία ανεξάρτητα από την παρουσία αναιμίας ή των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. [110] Οι αυξημένες τιμές του RDW έχουν συσχετιστεί όμως και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου επεισοδίου (de novo) ΚΑ. [111] Πιο συγκεκριμένα οι Emans και συν. στην μελέτη EPIC—Norfolk το 2013 σε δείγμα 17533 φαινομενικά υγείων μεσήλικων έδειξαν ότι αυξημένες τιμές του RDW σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ. [111] Η προγνωστική αξία του RDW δεν περιορίζεται μόνο στις αυξημένες απόλυτες τιμές του δείκτη αλλά ρόλο φαίνεται πως παίζουν και οι μεταβολές στις τιμές του στο χρόνο. [112-113] Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μια αύξηση

στις τιμές του RDW σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Δ RDW) σε ασθενείς είτε με χρόνια είτε με οξεία ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλείας για ΚΑ καθώς και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα υποδηλώνοντας ότι η παρακολούθηση των μεταβολών στις τιμές του RDW αποτελεί έναν αξιόπιστο μακροπρόθεσμο δείκτη στους ασθενείς αυτούς. [109,112-113] Βέβαια σε μια πρόσφατη μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από δύο μελέτες κοόρτης σε ασθενείς με οξεία ΚΑ τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν, καθώς οι αλλαγές στις τιμές του RDW κατά την νοσηλεία (RDW εισαγωγής-RDW εξόδου) δεν φάνηκε να έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα ή στην επανεισαγωγή για ΚΑ. [114] Το RDW έχει χρησιμοποιηθεί και ως παράμετρος σε προγνωστικά μοντέλα τόσο για την οξεία όσο και για την χρόνια ΚΑ. [35,115,116] Πιο συγκεκριμένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το Larissa Heart Failure Risk Score (LHFRS) το οποίο είναι ένα απλό προγνωστικό μοντέλο που αποτελείται από τρεις μεταβλητές και συγκεκριμένα το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου/εμφράγματος μυοκαρδίου και τιμές $RDW \geq 15\%$ που προβλέπει την θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο ή την επανανοσηλεία για ΚΑ σε χρονικό διάστημα ενός έτους σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ΚΑ. [35,114] Μάλιστα πρόσφατα η προγνωστική αξία του LHFRS για τα ανωτέρω καταληκτικά σημεία επικυρώθηκε σε δείγμα 1670 ασθενών με οξεία ΚΑ στην μελέτη REALITY-AHF (adjusted HR για κάθε 1 βαθμό αύξηση, 95% CI: 1.17 [1.04–1.32], $p = 0.011$). [117] Το RDW έχει χρησιμοποιηθεί και ως μεταβλητή και σε άλλα προγνωστικά μοντέλα όπως το MARKER-HF το οποίο διακρίνει τους ασθενείς με ΚΑ σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου θνητότητας μέσω οκτώ μεταβλητών. [116]

Τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια μέσω των οποίων δημιουργείται η έντονη ανισοκυττάρωση σε ασθενείς με ΚΑ παραμένουν ακόμα ατελώς κατανοητά και μόνο κάποιες υποθέσεις μπορούν να γίνουν χωρίς ακριβή τεκμηρίωση. [109] Η ΚΑ σχετίζεται στενά με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα οποία με την σειρά τους αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, τις

φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6) και ευοδώνουν την φλεγμονή. [109,118,119] Η ΚΑ επίσης σχετίζεται με διατροφικές ελλείψεις και κυρίως θρεπτικών συστατικών τα οποία είναι απαραίτητα για την φυσιολογική αιμοποίηση όπως ο σίδηρος και η βιταμίνη B12 ενώ συχνά συνυπάρχει με νεφρική δυσλειτουργία. [109,118,119] Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του μυελού των οστών και ως απώτερο αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής αιμοποίησης και την εμφάνιση της αναιμίας χρόνιας νόσου. [109,118,119] Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες μειώνουν την δράση της ερυθροποιητίνης, της ορμόνης που επάγει την αιμοποίηση, προκαλώντας διαταραχές στους υποδοχείς της ερυθροποιητίνης στον μυελό των οστών το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την ατελή ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. [120,121] Επίσης η επαγόμενη φλεγμονή αυξάνει τα επίπεδα της εψιδίνης στον οργανισμό, μιας πεπτιδικής ορμόνης που συμμετέχει στην ομοιόσταση του σιδήρου. [120,121] Τα αυξημένα επίπεδα της εψιδίνης προκαλούν την αποδόμηση ενός σημαντικού μεταφορέα του σιδήρου στον οργανισμό την φεροπορτίνη με αποτέλεσμα την αναστολή της πρόσληψης του σιδήρου των τροφών, αλλά και της απόδοσης του αποθηκευμένου σιδήρου στην περιφέρεια. [120,121] Αυτό προκαλεί μια λειτουργική έλλειψη σιδήρου, ακόμα και επί φυσιολογικών επιπέδων σιδήρου, με παγίδευση του σιδήρου στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (reticuloendothelial block) και ως εκ τούτου μειωμένη κινητικότητα του απαραίτητου αυτού συστατικού της αιμοποίησης. [120,121] Η αδυναμία χρήσης του σιδήρου παίζει ρόλο τόσο στην εμφάνιση της αναιμίας χρόνιας νόσου όσο και στην "αντίσταση" στην ερυθροποιητίνη. [120,121] Τέλος το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και οι διαταραχές ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αυξημένης ευθραυστότητας των ερυθροκυττάρων και μειωμένη ελαστικότητα με αποτέλεσμα την γρήγορη καταστροφή τους. [122] Όλα τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανισοκυττάρωσης. Η ανισοκυττάρωση με την σειρά της μειώνει περαιτέρω την ελαστικότητα των ερυθροκυττάρων και αυξάνει την ευθραυστότητά τους οδηγώντας σε διαταραχές στην λειτουργία τους (μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, μειωμένη δράση μονοξειδίου του αζώτου) και

μειωμένη διάρκεια ζωής. [109,118] Όλα αυτά δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο επιδείνωσης της ΚΑ και κατ' επέκταση της ανισοκυττάρωσης. [118]

RDW και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Η παθοφυσιολογία του ΣΔ, όπως είδαμε και πιο πάνω, σχετίζεται στενά με την χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή κυρίως στο ενδοθήλιο των αγγείων και αυξημένο οξειδωτικό στρες με κύρια συνέπεια την επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης και της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας. Το 2011 οι Malandrino και συν. έδειξαν την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ του RDW και των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ. [123] Συγκεκριμένα, έλαβαν δεδομένα από 2497 ασθενείς με ΣΔ και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως για κάθε αύξηση του RDW κατά 1% υπήρχε αυξημένη πιθανότητα κατά 21% οι ασθενείς αυτοί να αναπτύξουν κάποιου είδους καρδιαγγειακής επιπλοκής και μάλιστα το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από την παρουσία αναιμίας [OR 1.21 (95% CI 1.01, 1.45)]. [123] Διάφορες μελέτες από τότε έχουν αναδείξει εκ νέου τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της ανισοκυττάρωσης και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών ενώ αναδείχθηκε επίσης και η προγνωστική αξία του RDW όσον αφορά στην θνητότητα και στη νοσηρότητα σε ασθενείς με ΣΔ. [124-126] Η στενή συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ ΚΑ και ΣΔ αποτυπώθηκε και σε μελέτες που έγιναν και αφορούσαν την ανισοκυττάρωση. Πιο συγκεκριμένα ο Subhashree ανέδειξε ότι διαβητικοί ασθενείς με αυξημένες τιμές RDW είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να πάσχουν από ΚΑ. [127] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε και η μελέτη των Ξανθόπουλου και συν. όπου ανέδειξε όχι μόνο την προγνωστική αξία των αυξημένων τιμών του RDW σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ αλλά και ότι οι ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ είχαν υψηλότερες τιμές RDW στους 12 μήνες σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς παρουσία ΣΔ υποθέτοντας ότι αυτό οφειλόταν ενδεχομένως στο υψηλότερο φορτίο φλεγμονής που μπορεί να έχουν οι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑ. [128] Πράγματι ένας

από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς συσχέτισης της ανισοκυττάρωσης με τον ΣΔ που έχει προταθεί είναι η φλεγμονή. Δεδομένου του ότι ο ΣΔ είναι μια πάθηση η οποία σχετίζεται με χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή θεωρείται ότι το RDW αποτελεί έναν δείκτη της φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΔ γι' αυτό και οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένες τιμές RDW ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι καρδιαγγειακών επιπλοκών. [129,130] Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τις αυξημένες τιμές RDW σε διαβητικούς ασθενείς είναι η αυξημένη μηχανική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων (και κατ' επέκταση η μειωμένη διάρκεια ζωής τους) η οποία μάλιστα σχετίζεται άμεσα με τον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών. [105] Οι αυξημένες όμως συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα σχετίζονται επίσης με διαταραχές τριών ισοτύπων τουμπουλίνης των ερυθροκυττάρων και διαταραχές στην λειτουργικότητα της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$ που έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη ικανότητα παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε πρόωρη καταστροφή τους. [131] Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί μειώνουν την διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε αύξηση των τιμών του RDW και την εμφάνιση του φαύλου κύκλου της ανισοκυττάρωσης και των επιπλοκών της.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-NΑΤΡΙΟΥ 2 (SGLT2-i)

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ΣΔ, όπως έχουμε προαναφέρει, είναι άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, καθώς αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης κατά 2-4 φορές, και αυτή αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς αυτούς. [132-133] Μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με την

ταυτόχρονη αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (πχ υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των αγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. [134-135] Έτσι λοιπόν ένα ιδανικό φάρμακο για τους ασθενείς με ΣΔ θα πρέπει όχι μόνο να παρέχει καλό γλυκαιμικό έλεγχο αλλά να έχει και ευνοϊκά αποτελέσματα και σε άλλους τομείς όπως το σωματικό βάρος και η αρτηριακή πίεση. [133] Παρόλο που ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με παλαιότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες όπως η μετφορμίνη ενώ μείωσε τις μικροαγγειακές διαταραχές δεν είχε αντίστοιχα σημαντική βελτίωση όσον αφορά στις μακροαγγειακές διαταραχές. [132] Τις τελευταίες δύο δεκαετίες εμφανίστηκαν στο προσκήνιο νέες θεραπείες όπως οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 και οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2-i) οι οποίες φάνηκε να έχουν καρδιοπροστατευτικές δράσεις στους ασθενείς με ΣΔ. [132-133,136] Όσον αφορά στους αναστολείς SGLT2, γνωστοί και ως γλιφλοζίνες, αν και θεωρούνται νέα κατηγορία αντιδιαβητικής θεραπείας είναι γνωστοί στην ιατρική κοινότητα από το 1835. [132,136] Συγκεκριμένα ο πρώτος αναστολέας SGLT2 ήταν η φλοριζίνη, μια φυσική φαινολική γλυκοσίδη, που προέρχεται από τον φλοιό της ρίζας του δένδρου της μηλιάς. [132,136] Η πρώτη χρήση της φλοριζίνης ήταν ως αντιπυρετικό και χρησιμοποιήθηκε κυρίως ως θεραπεία για μολυσματικές ασθένειες όπως η ελονοσία. [132] Ωστόσο με το πέρασμα των χρόνων βρέθηκε ότι η φλοριζίνη προκαλούσε σημαντική γλυκοζουρία με αποτέλεσμα την δεκαετία 1980 να ξεκινήσουν μελέτες οι οποίες έδειξαν βελτίωση της HbA1c, μείωση της μικρολευκωματουρίας και απώλεια βάρους σε επίμυες. [136] Από τότε αρκετά ανάλογα της φλοριζίνης αναπτύχθηκαν με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα όσον αφορά τους συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου τα οποία απέδειξαν τις αντιδιαβητικές τους δράσεις με αποτέλεσμα το 2013 και 2014 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) να εγκρίνει την χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη για την αντιμετώπιση του ΣΔ τριών SGLT2i και συγκεκριμένα της καναγλιφλοζόνης, νταπαγλιφλοζίνης και εμπαγλιφλοζίνης. [132,133,136]

Μηχανισμός δράσης

Παρόλο που από το 1930 είναι γνωστή η συμμετοχή των νεφρών στην ομοιόσταση της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό, για αρκετά χρόνια η σημασία του ρόλου τους ήταν υποεκτιμημένη. [137] Οι νεφροί εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης μέσω τριών κύριων μηχανισμών οι οποίοι είναι: α) απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία μέσω γλυκονεογένεσης, β) νεφρική πρόσληψη γλυκόζης από την κυκλοφορία και γ) σωληναριακή επαναρρόφηση γλυκόζης. [137] Πιο συγκεκριμένα οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για το 20% της γλυκονεογένεσης στο σώμα (το άλλο 80% προέρχεται από το ήπαρ) αποδίδοντας περίπου 15-55 g γλυκόζης ενώ χρησιμοποιούν περίπου το 10% της κυκλοφορούσας γλυκόζης μετά το γεύμα που ισοδυναμεί περίπου σε 25-35 g γλυκόζης. [137,138] Το καθαρό αποτέλεσμα από αυτές τις δύο διαδικασίες είναι ότι η αρτηριοφλεβική ισορροπία γλυκόζης κατά μήκος των νεφρών είναι μηδενική. [138] Οι νεφροί όμως συμμετέχουν στην ομοιόσταση της γλυκόζης και μέσω μιας τρίτης διαδικασίας της σωληναριακής επαναρρόφησης γλυκόζης, που είναι και η πιο σημαντική, καθώς σε έναν φυσιολογικό ενήλικο διηθούνται στο νεφρικό σπείραμα περίπου 180 g γλυκόζης το 24ωρο από τα οποία το 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα να μην εμφανίζεται καθόλου γλυκόζη στα ούρα. [137,138] Η διαδικασία της επαναρρόφησης πραγματοποιείται μέσω των συµμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT). [132] Οι συµμεταφορείς αυτοί ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια συµμεταφορέων που αποτελείται από 6 ισομορφές όπου ο κύριος ρόλος τους είναι η μεταφορά υδρόφιλων μορίων όπως η γλυκόζη εντός των κυττάρων. [136,137] Στους νεφρούς επικρατούν οι SGLT-1 και SGLT-2 οι οποίοι εντοπίζονται στα εγγύς εσπειραµένα σωληνάκια και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση της γλυκόζης. [136,137] Συγκεκριμένα το 90% της επαναρρόφησης γίνεται από τους SGLT-2 οι οποίοι εντοπίζονται στο τμήμα S1 και S2 των εγγύς εσπειραµένων σωληναρίων και το υπόλοιπο 10% από τους SGLT-1 οι οποίοι βρίσκονται στο τμήμα S3 των εγγύς σωληναρίων. [136-138] Η επαναρρόφηση της γλυκόζης από τους SGLT γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση νατρίου και είναι μια ενεργός

διαδικασία που απαιτεί ενέργεια η οποία παρέχεται από την ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου κατά μήκος της μεμβράνης του αυλού του σωληναρίου. [136-138]

Η γλυκόζη μεταφέρεται στην κυκλοφορία μέσω μεταφορέων γλυκόζης τους GLUT-2 στην βασικοπλευρική επιθηλιακή μεμβράνη, οι οποίοι κάνουν παθητική μεταφορά γλυκόζης χωρίς απαίτηση ενέργειας ενώ η αντλία $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPάση}$ καταναλώνοντας ενέργεια μεταφέρει το συσσωρευθέν νάτριο από τα επιθηλιακά κύτταρα στην κυκλοφορία διατηρώντας τόσο τα ενδοκυττάρια επίπεδα νατρίου εντός φυσιολογικού εύρους όσο και την ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης νατρίου. [136-138] Σε ένα φυσιολογικό άτομο επαναρροφάται περίπου 125 mg/λεπτό γλυκόζη από τους νεφρούς ωστόσο η μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης σε φυσιολογικά άτομα είναι 375 mg/λεπτό το οποίο αντιστοιχεί σε τιμές γλυκόζης ορού περίπου 300 mg/dl. [132,138] Παρόλα αυτά αν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα υπερβούν τα 180 mg/dl έχουμε την εμφάνιση γλυκοζουρίας και το όριο αυτό αναφέρεται ως "ουδός γλυκοζουρίας". [132,138] Η διαφορά μεταξύ του πραγματικού ορίου γλυκοζουρίας (180 mg/dl) και του θεωρητικού (300mg/dl) αναφέρεται ως "απόκλιση" (splay) και εξηγείται από την μορφολογική και/ή λειτουργική σπειραματοσωληνιακή ανισορροπία. [132,138] Στους διαβητικούς ασθενείς έχουμε αύξηση τόσο του ουδού γλυκοζουρίας όσο και την αύξηση της ικανότητας για επαναρρόφηση γλυκόζης και αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αυξημένη έκφραση των SGLT-2. [132,138] Οι αναστολείς των SGLT-2 (SGLT2i) είναι μια κατηγορία φαρμάκων οι οποίοι έχουν μεγάλη εκλεκτικότητα στην δράση τους αναστέλλοντας τους συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου 2 στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση γλυκοζουρίας και νατριούρησης. [136] Οι SGLT2i πρωτίστως ασκούν αντιδιαβητική δράση προκαλώντας γλυκοζουρία μέσω τριών κύριων μηχανισμών : α) μειώνοντας την μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης γλυκόζης από τους νεφρούς, β) μειώνοντας τον ουδό της γλυκοζουρίας και γ) αυξάνοντας το όριο της "απόκλισης". [138]

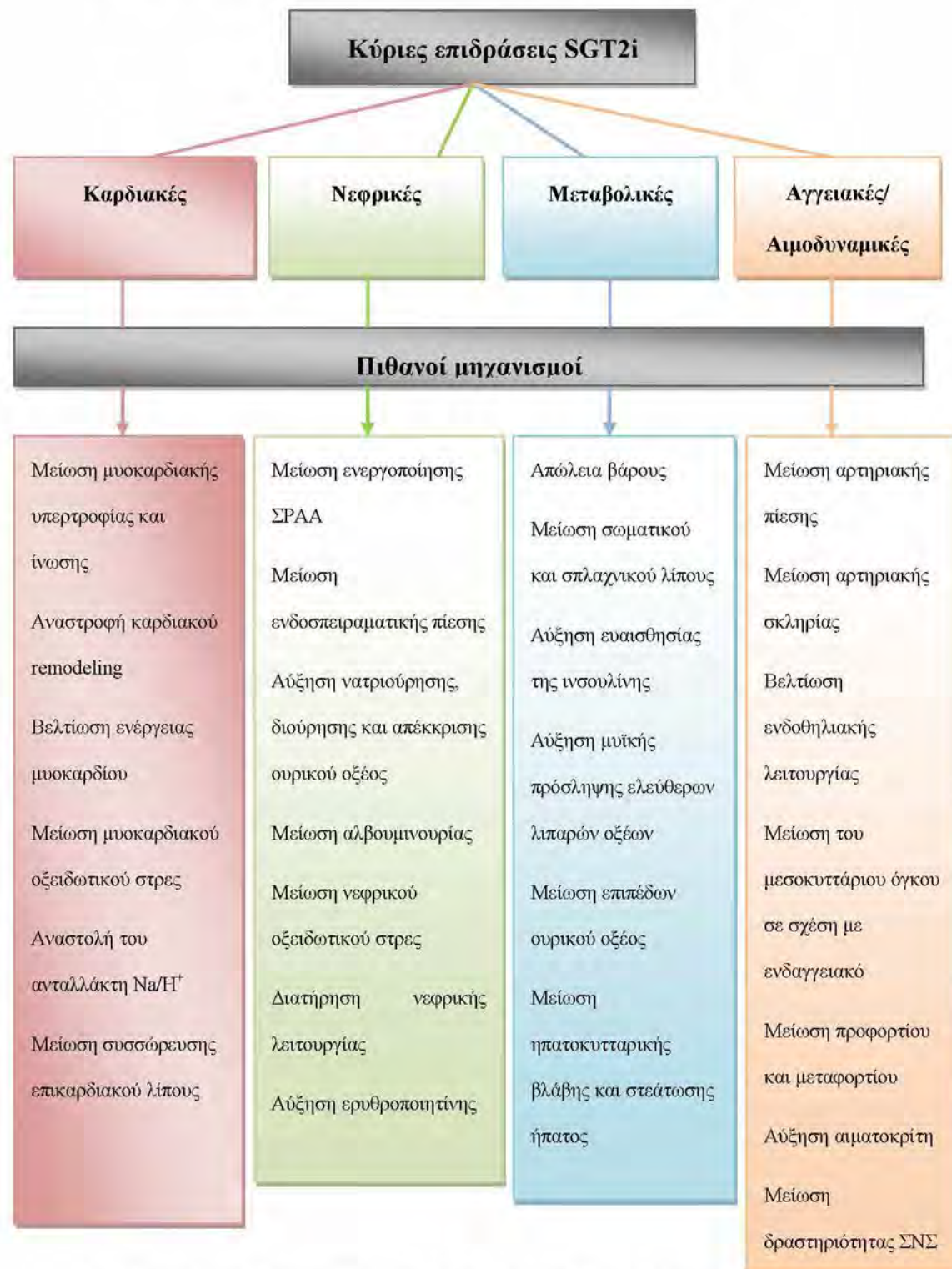
Μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιδιαβητική δράση των SGLT2i προσφέρει μείωση της HbA1c κατά 0,6-0,9% οδηγώντας σε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ενίσχυση της

λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. [136,139] Με τον μηχανισμό αυτό οι SGLT2i δεν επηρεάζουν καθόλου τον μεταβολισμό της γλυκόζης, σε αντίθεση με τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, γεγονός που καθιστά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας πολύ μικρό. [140] Η δεύτερη κύρια δράση τους είναι η νατριούρηση που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αρνητικού ισοζυγίου άλατος και νερού, μειώνοντας τον όγκο πλάσματος γεγονός που αντικατοπτρίζεται και από τις μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (πτώση 3-6 mmHg στην συστολική και 1-1,5 mmHg στην διαστολική αρτηριακή πίεση αντίστοιχα). [136] Όπως θα δούμε παρακάτω η δράση τους αυτή είναι πολύ σημαντική καθώς συμβάλλει στον νεφροπροστατευτικό ρόλο που έχουν οι SGLT2i.

Πλειοτροπικές δράσεις SGLT2i

Οι SGLT2i αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων η οποία έφερε επανάσταση στην θεραπεία του ΣΔ καθώς εκτός της δεδομένης αντιδιαβητικής τους δράσης μεγάλες μελέτες έδειξαν εντυπωσιακά οφέλη κυρίως όσον αφορά την καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία τόσο σε ασθενείς με ΣΔ όσο και σε ασθενείς χωρίς. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων πραγματοποιούνται αυτές οι δράσεις έχουν αποτελέσει αντικείμενο εντατικών ερευνών τα τελευταία χρόνια. [140,141] Αν και φαινομενικά σχετικά εύκολα θα μπορούσε να ειπωθεί πως η γλυκοζουρία και η νατριουρητική-διουρητική δράση τους αποτελούν τις αιτίες των εντυπωσιακών αυτών αποτελεσμάτων φαίνεται ότι αυτά από μόνα τους δεν αρκούν καθώς και άλλα φάρμακα με παρόμοιες δράσεις (διουρητικά ή αντιδιαβητικά) δεν έχουν αντίστοιχα αποτελέσματα. [140-142] Πιθανολογείται πως τα οφέλη αυτά προκύπτουν μέσω πλειοτροπικών δράσεων των SGLT2i, που αν και δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι μηχανισμοί αυτοί, έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις (**Σχήμα 6**). [140]

Σχήμα 6. Πιθανοί μηχανισμοί και επιδράσεις των SGLT2i



ΣΝΣ: Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, ΣΡΑΑ: Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης

Οι SGLT2i φαίνεται πως ασκούν ευεργετικές άμεσες και έμμεσες δράσεις σε τέσσερις κύριες συνιστώσες του οργανισμού και συγκεκριμένα στον μεταβολισμό, στους

νεφρούς, στην καρδιά και στα αγγεία. [141,142] Οι δράσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τόσο την άμεση βελτίωση των συνιστωσών αυτών όσο και την έμμεση βελτίωση καθώς υπάρχει μεγάλη αλληλεξάρτηση στις λειτουργίες τους.[142] Έχοντας ως αφετηρία τους νεφρούς, οι SGLT2i ασκούν τόσο μακροκυτταρικές πλειοτροπικές δράσεις όσο και μια πλειάδα μικροκυτταρικών πλειοτροπικών δράσεων. [141-142] Οι SGLT2i ασκούν σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις σε μακροκυτταρικό επίπεδο μέσω μηχανισμών **(Σχήμα 6)** οι οποίοι δρουν τόσο τοπικά όσο και συνολικά στο ανθρώπινο σώμα. [141,142] Δράσεις που έχουν αντίκτυπο τόσο συνολικά στον οργανισμό, μεταξύ των οποίων η μείωση του προφορτίου, του μεταφορτίου, της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, των επιπέδων ουρικού οξέος στο σώμα, όσο και εντοπισμένες δράσεις, όπως η νεφροπροστατευτική μείωση της ενδοσπειρωματικής πίεσης μέσω της ενεργοποίησης του σπειραματοσωληνιακού μηχανισμού ανατροφοδότησης συμβάλουν στις ευεργετικές επιδράσεις των SGLT2i. [141,142] Ένα εντυπωσιακό κομμάτι των SGLT2i είναι οι μικροκυτταρικές τους δράσεις. [143] Οι SGLT2i σε κυτταρικό επίπεδο συμβάλουν στην ενεργοποίηση μοριακών μηχανισμών που ως στόχο έχουν την διατήρηση της ομοιόστασης των κυττάρων κυρίως μέσω μείωσης του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής, της ίνωσης και μέσω διατήρησης της ιοντικής ομοιόστασης. [143-145] Πιο συγκεκριμένα με την αναστολή των SGLT2 δημιουργείται στα κύτταρα ένα μοτίβο στέρσης θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου. [146] Το μοτίβο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μεταβολικών αισθητήρων της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMPK) καθώς επίσης και της σιρτουίνης-1 (SIRT-1) και των υποξικών παραγόντων (HIF 1-a και κυρίως ο HIF 2-a). [144-146] Η αύξηση των μεταβολικών αισθητήρων, οι οποίοι είναι μειωμένοι σε άτομα με παχυσαρκία, ΣΔ και ΚΑ, έχει ως αποτέλεσμα μια σειρά από ευεργετικές επιδράσεις. [146] Αυτές περιλαμβάνουν την προώθηση ενός ευνοϊκού μεταβολικού προφίλ για τον οργανισμό με προαγωγή της γλυκονεογένεσης, της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και της κετοναιμίας, βελτίωση της ικανότητας των μιτοχονδρίων για παραγωγή ATP, μείωση του

κυτταρικού στρες μέσω ενίσχυσης αντιοξειδωτικών μηχανισμών και καταστολή φλεγμονωδών παραγόντων (πχ φλεγμονόσωμα NLRP3) και κυρίως ενισχύοντας τον μηχανισμό της αυτοφαγίας. [143-146] Η αυτοφαγία είναι ένας μηχανισμός που συμμετέχουν τα λυσοσώματα και βοηθά στην αποδόμηση των δυνητικά επικίνδυνων κυτταροπλασματικών συστατικών (πχ συσσώρευση λιπιδίων και γλυκόζης) καθώς επίσης και στην ανακύκλωση κυτταρικών συστατικών γεγονός που βοηθά στη μείωση του οξειδωτικού στρες των κυττάρων, κάθαρση από τα υπεροξειδωσώματα και από τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια, βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και αύξηση της παραγωγής ATP που έχουν ως αποτέλεσμα την βελτίωση της κυτταρικής λειτουργίας και μείωση του κυτταρικού θανάτου. [147] Τόσο το υποξικό μοτίβο όσο και οι αισθητήρες AMPK και SIRT-1 έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση επίσης παραγόντων που ανταποκρίνονται στην υποξία (HIF 1-a και κυρίως ο HIF 2-a) οι οποίοι αυξάνουν την σύνθεση της ερυθροποιητίνης, μειώνουν το οξειδωτικό στρες και προάγουν την αγγειογένεση. [145,147] Η μείωση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής από τους SGLT2i προάγεται επίσης σε επίπεδο κυττάρων και μέσω μείωσης των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών (πχ TNF-a, IL-1, IL-6 και μεταλλοπρωτεασών), μέσω καταστολής της οδού του TGF-β και μέσω μείωσης των επιπέδων της οξειδάσης του NADPH. [144,145] Οι SGLT2i όμως φαίνεται πως παίζουν σπουδαίο ρόλο και όσον αφορά στην ιοντική ομοιόσταση των κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα μέσω της ενεργοποίησης της SIRT-1, οι SGLT2i προκαλούν ενδοκυττάρια μείωση του νατρίου μέσω αναστολής του ανταλλάκτη νατρίου- H^+ τόσο της ισομορφής 1 (NHE-1) που εκφράζεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όσο και της ισομορφής 3 (NHE-3) που εκφράζεται στα νεφρικά κύτταρα. [144-147] Η δράση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων νατρίου οι οποίες είναι επιβλαβείς καθώς οδηγούν σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αύξηση των οξειδωτικών ριζών και κατ' επέκταση κυτταρικό θάνατο. [144-147] Επίσης σε επίπεδο μυοκαρδιακών κυττάρων η μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων νατρίου μειώνει και την νατριοεξαρτώμενη μιτοχονδριακή υπερφόρτιση ασβεστίου γεγονός

που οδηγεί σε βελτίωση της συσταλτικότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων. [145] Μια ακόμα σπουδαία δράση των SGLT2i σε κυτταρικό επίπεδο είναι η αντινωτική δράση τους μέσω μείωσης της έκφρασης της προινωτικής κινάσης-1 που ρυθμίζεται από τα γλυκορτικοειδή (SGK1). [144] Φαίνεται πως τόσο οι μικροκυτταρικές όσο και οι μακροκυτταρικές δράσεις των SGLT2i δρουν συνεργικά και έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των εντυπωσιακών τους αποτελεσμάτων.

SGLT2i και Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ)

Αν και οι SGLT2i ξεκίνησαν να κυκλοφορούν ως αντιδιαβητικά δισκία γρήγορα φάνηκαν τα ευεργετικά αποτελέσματά τους όσον αφορά τόσο τους νεφρούς όσο και το καρδιαγγειακό σύστημα. [141-142] Αυτό το οποίο όμως ήταν εντυπωσιακό με την κατηγορία αυτή των φαρμάκων ήταν τα πρωτοφανή οφέλη τους όσον αφορά την ΚΑ “αναγκάζοντας” τόσο την ΕΚΕ όσο και την ΑΚΕ να συμπεριλάβει τους SGLT2i ως θεραπεία πρώτου σταδίου στους ασθενείς με ΚΑ. [3,6] Η έναρξη της εντυπωσιακής πορείας των SGLT2i έγινε το 2015 όταν και δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG OUTCOME στην οποία διαβητικοί ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική νόσο οι οποίοι έλαβαν 10 mg ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης με μέση διάρκεια θεραπείας 2,6 έτη είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [αναλογία κινδύνου (HR) 0,86. 95% CI (0,74-0,99)]. [148] Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσε και η μελέτη CANVAS που αφορούσε την καναγλιφλοζίνη ενώ η μελέτη DECLARE-TIMI 58 που αφορούσε την νταπαγλιφλοζίνη δεν μπόρεσε να δείξει μεγάλη συσχέτιση. [149-150] Το εντυπωσιακό όμως των τριών αυτών μεγάλων μελετών ήταν τα αποτελέσματά τους όσον αφορά στην μείωση των νοσηλείων για ΚΑ. Οι Arnott C και συν. σε μια μεγάλη μετανάλυση που αφορούσε τις ανωτέρω μελέτες διερεύννησαν την αποτελεσματικότητα των SGLT2i όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, τον

καρδιαγγειακό θάνατο, το θανατηφόρο και μη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, το θανατηφόρο και μη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την νοσηλεία για ΚΑ και τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία, βρήκαν ότι οι SGLT2i είχαν την μεγαλύτερη επίδραση όσον αφορά την μείωση των νοσηλειών για ΚΑ με συνολική μείωση 32% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0,68; 95% CI 0,60-0,76). [151] Η μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ εμφανίστηκε νωρίς μετά την τυχαιοποίηση των ασθενών ενώ το εντυπωσιακό ήταν ότι η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχαν ΚΑ κατά την εισαγωγή τους στην μελέτη γεγονός που αντανακλούσε πιθανό όφελος των SGLT2i όσον αφορά την πρόληψη της ΚΑ. [148-151] Η πρώτη μελέτη η οποία διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των SGLT2i και συγκεκριμένα της νταπαγλιφλοζίνης σε συμπτωματικούς ασθενείς με HFrEF ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ όσον αφορά την έκβαση, τις νοσηλείες και τον θάνατο από ΚΑ ήταν η DAPA-HF. [57] Η DAPA-HF έδειξε ότι με την νταπαγλιφλοζίνη υπήρξε μείωση τόσο των νοσηλειών όσο και της θνητότητας από ΚΑ (HR, 0.74; 95% CI 0.65-0.85) ενώ τα ίδια ακριβώς αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη EMPEROR-Reduced, μια παρόμοια μελέτη που αφορούσε την εμπαγλιφλοζίνη [HR, 0.75; 95% CI (0.65-0.86)]. [57-58] Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν το εφαλτήριο ώστε οι SGLT2i να λάβουν ένδειξη για χρήση σε ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως από την παρουσία ΣΔ. [3] Μάλιστα το 2021 στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της EKE για την ΚΑ οι SGLT2i αποτέλεσαν έναν από τους τέσσερεις κύριους άξονες της θεραπείας των ασθενών με ΚΑ ανεξαρτήτως παρουσίας ΣΔ. [3] Το 2021 η μελέτη EMPEROR-Preserved, μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με HFpEF (KE $\geq$ 40%) έδειξε ότι η λήψη 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνης μείωσε τόσο την θνητότητα όσο και τις νοσηλείες για ΚΑ στους ασθενείς αυτούς ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. [59] Τα ίδια ακριβώς αποτελέσματα ανευρέθησαν και στην μελέτη DELIVER, μια μελέτη που αφορούσε την νταπαγλιφλοζίνη και ουσιαστικά ήταν παρόμοια ως προς τον σχεδιασμό με την EMPEROR-Preserved. [152] Αυτές οι δύο μελέτες ήταν πρωτοπόρες όσον αφορά την θεραπεία ασθενών με HFpEF καθώς μέχρι σήμερα καμία θεραπεία δεν είχε καταφέρει να μειώσει την θνητότητα

ή να δείξει όφελος στους ασθενείς αυτούς. Με βάση τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτό ότι οι SGLT2i αποτελούν πλέον ένα νέο όπλο στην φαρέτρα του κλινικού καρδιολόγου για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η κατηγορία αυτή των φαρμάκων προσφέρει αυτά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα αποτελεί ένα πεδίο εκτεταμένων ερευνών τα τελευταία χρόνια καθώς, αν και έχουν γίνει πολλές υποθέσεις, λίγες από αυτές έχουν αποδειχθεί. Όπως προαναφέραμε (**Σχήμα 6**) οι SGLT2i φαίνεται ότι ασκούν μια πλειάδα τόσο άμεσων ευεργετικών επιδράσεων στην καρδιά όσο και έμμεσων, μέσω της βελτίωσης του αιμοδυναμικού προφίλ των ασθενών, της νεφρικής λειτουργίας και του μεταβολισμού, που έχουν ως αποτέλεσμα την βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Ο ΣΔ αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ και το αντίστροφο. [84,85] Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΣΔ έχουν διπλάσια αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη νέου επεισοδίου ΚΑ. [85] Το RDW είναι μια απλή παράμετρος της απλής εξέτασης της γενικής αίματος η οποία αντανακλά τον βαθμό ετερογένειας του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (ανισοκυττάρωση) και παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την ταξινόμηση των διαφόρων μορφών των αναιμιών. [96-98] Αυξημένες τιμές του RDW τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της σταθερής στεφανιαίας νόσου, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, του εγκεφαλικού επεισοδίου, του ΣΔ και της ΚΑ. [125-128] Έχει αναφερθεί ότι το RDW αποτελεί έναν καλό προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. [125-128] Η μειωμένη κινητοποίηση των αποθηκών σιδήρου, το οξειδωτικό στρες, η νεφρική ανεπάρκεια καθώς και η αναποτελεσματική ερυθροποίηση είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που πιθανά εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αύξησης των τιμών του RDW. [120-123] Ωστόσο οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οφείλονται για την αύξηση των τιμών του RDW στην ΚΑ, τον ΣΔ και τα άλλα νοσήματα παραμένουν ακόμα ασαφείς. [118] Η νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων των SGLT2i, τα οποία μειώνουν την υπεργλυκαιμία μέσω της αναστολής της επαναρρόφησης της γλυκόζης στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια, έχουν συσχετιστεί με ευνοϊκά καρδιαγγειακά αποτελέσματα. [132-137] Αν και έχουν γίνει αρκετές υποθέσεις (που περιλαμβάνουν την διούρηση, την νατριούρηση, την μείωση της αρτηριακής πίεσης και του μεταφορτίου, τις άμεσες επιδράσεις στα επίπεδα του μυοκαρδιακού νατρίου και του ασβεστίου, τις μεταβολές στο ενεργειακό υπόστρωμα του μυοκαρδίου και την βελτιωμένη απόκριση των προγονικών κυττάρων), πρόσφατες μελέτες σε

ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν προτείνει ότι ένας βασικός μηχανισμός της ευνοϊκής δράσης των SGLT2i είναι η διέγερση της αιμοποίησης μέσω μιας πρώιμης αύξησης στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης που οδηγεί σε αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [132-137] Η ερυθροποιητίνη είναι μια ορμόνη η οποία έχει συσχετιστεί με τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της αύξησης των τιμών του RDW. [153] Ο σκοπός της παρούσας μηχανιστικής μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση της χορήγησης των SGLT2i όσον αφορά το μέγεθος των ερυθροκυττάρων (RDW) σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ.

Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη ήταν μια προοπτική ανοιχτή τυχαιοποιημένη μονοκεντρική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα από τον Απρίλιο του 2020 έως τον Ιούλιο του 2021 στο Καρδιολογικό Τμήμα του "Κωνσταντοπούλειου" Γενικού Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την τοπική επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του ιδρύματος ενώ ήταν σύμφωνη με τις αρχές που περιγράφονται στην διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη αφού ενημερώθηκαν πλήρως επί του πρωτοκόλλου παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για την συμμετοχή τους. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ατομικό αναμνηστικό ΣΔ τύπου 2 και τεκμηριωμένης ΚΑ, οποιασδήποτε αιτιολογίας, οι οποίοι είχαν νοσηλευθεί έστω μια φορά τους τελευταίους έξι μήνες για απορρύθμιση της ΚΑ και οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ SGLT2i. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς στους οποίους έγινε έναρξη στην αντιδιαβητική τους αγωγή νταπαγλιφλοζίνης 10 mg ημερησίως επιπλέον της υπάρχουσας αντιδιαβητικής αγωγής που ελάμβαναν και σε αυτούς στους οποίους δεν έγινε καμία αλλαγή στην αντιδιαβητική τους αγωγή και οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Κριτήρια ένταξης των ασθενών στην μελέτη

Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη έπρεπε να πληρούν τα εξής κριτήρια:

- Ηλικία άνω των 18 ετών
- Γνωστό ατομικό αναμνηστικό ΣΔ τύπου 2 υπό αγωγή
- Να μην έχουν λάβει ποτέ SGLT2i
- Γνωστό ατομικό αναμνηστικό τεκμηριωμένης ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας και τύπου

- Νοσηλεία, τουλάχιστον μια φορά τους τελευταίους έξι μήνες, για απορρύθμιση ΚΑ
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση για την συμμετοχή στην μελέτη

Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών ήταν τα εξής:

- Τρέχουσα ή παλαιότερη θεραπεία με SGLT2i ή/και GLP1 αγωνιστές
- Μετάγγιση αίματος ή λήψη σιδήρου, φυλικού οξέος ή βιταμίνης B12 τους τελευταίους έξι μήνες
- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Ενεργός καρκίνος
- Προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από ένα έτος

Ορισμοί

Ο ΣΔ ορίστηκε ως τιμή $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ και ιστορικό με λήψη αντιδιαβητικής αγωγής από το ιστορικό του ασθενούς. [68] Η ΚΑ ορίστηκε, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΚΕ του 2016, ως ένα κλινικό σύνδρομο που αποτελείται από βασικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, οίδημα σφυρών και κόπωση) που μπορεί να συνοδεύεται από σημεία (π.χ. αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, πνευμονικούς τρίζοντες και περιφερικό οίδημα) και που οφείλεται σε δομική και/ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς που οδηγεί σε αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις και/ή ανεπαρκή καρδιακή απόδοση σε ηρεμία ή/και κατά την άσκηση. [154] Ασθενείς με ΚΑ με κλάσμα εξωθήσεως $\geq 50\%$ χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF), ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως 40-49%

χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ΚΑ με μεσαίο κλάσμα εξωθήσεως (HFmEF) ενώ οι ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως <40% χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (HFfrEF). Νοσηλεία για ΚΑ ορίστηκε ως η νοσηλεία με παραμονή για τουλάχιστον μια νύκτα σε νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων και/ή σημείων της ΚΑ που απαιτούσε ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών ή ινóτροπων ή αγγειοδιασταλτικών ή ενίσχυση της αγωγής της ΚΑ.

Αξιολόγηση-Παρακολούθηση ασθενών

Αρχική εκτίμηση

Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και δεν είχαν κανένα κριτήριο αποκλεισμού και αφού ενημερώνονταν αναλυτικά για το πρωτόκολλο της μελέτης και εφόσον συναινούσαν να συμμετάσχουν στην μελέτη παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση. Κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών πραγματοποιούνταν αναλυτική λήψη ατομικού και οικογενειακού αναμνηστικού, πλήρης κλινική αξιολόγηση, λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος για εργαστηριακό έλεγχο και πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Στην συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν με ανοιχτό τρόπο στην ομάδα ελέγχου, όπου δεν γινόταν καμία τροποποίηση της αντιδιαβητικής τους αγωγής, ή στην ομάδα που γινόταν έναρξη νταπαγλιφλοζίνης επιπροσθέτως της υπάρχουσας αντιδιαβητικής τους αγωγής μετά από αξιολόγηση και καθοδήγηση από το διαβητολογικό τμήμα του νοσοκομείου.

Παρακολούθηση

Όλοι οι ασθενείς επανεκτιμούνταν με νέα κλινική αξιολόγηση, λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος για εργαστηριακό έλεγχο και πλήρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στους έξι και στους δώδεκα μήνες από την ημέρα της τυχαιοποίησής τους. Η συνολική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν το ένα έτος. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα όλοι οι

ασθενείς λάμβαναν πλήρη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2016 εκτός και αν υπήρχε αντένδειξη ή ανεπιθύμητη ενέργεια σε συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία. Αξίζει να τονιστεί ότι η μελέτη ολοκληρώθηκε πριν από την έκδοση των νέων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021 επομένως η θεραπεία με SGLT2i δεν ήταν ακόμα πρώτης γραμμής αγωγή στους ασθενείς αυτούς. Σε όλους τους ασθενείς κατά το χρονικό διάστημα της παρακολούθησής τους παρέχονταν πλήρης διαβητολογική παρακολούθηση και αναλυτικές οδηγίες από το διαβητολογικό τμήμα του νοσοκομείου. Ιδιαίτερα στους ασθενείς που γινόταν έναρξη νταπαγλιφλοζίνης δινόταν η δυνατότητα άμεσης επικοινωνίας για τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Κλινική αξιολόγηση

Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών περιελάμβανε πλήρη κλινική εξέταση (επισκόπηση, ακρόαση και ψηλάφηση) σε όλα τα συστήματα, μέτρηση σωματικού βάρους, ύψους και υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), καθώς επίσης και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή και όρθια θέση. Γινόταν έλεγχος του καρδιακού ρυθμού και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας. Επίσης γινόταν αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών και κατάταξη της ΚΑ σταδίου κατά NYHA.

Εργαστηριακός έλεγχος

Σε όλους τους ασθενείς λαμβάνονταν δείγματα φλεβικού αίματος για πλήρη εργαστηριακό έλεγχο που περιελάμβανε πλήρη ανάλυση της γενικής αίματος (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, RDW, λευκά αιμοσφαίρια, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, MCV, MCH, MCHC), δείκτες αναιμίας [σίδηρο, φερριτίνη, διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (sTFR), φυλικό οξύ και βιταμίνη B12], πλήρη βιοχημικό έλεγχο [ουρία, κρεατινίνη, eGFR, κάλιο, νάτριο,

γλυκόζη ορού, HbA1c, οξολοξική αμινοτρανσφεράση (SGOT), πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (SGPT), ουρικό οξύ, τροπονίνη], δείκτες φλεγμονής [C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ταχύτητα καθίζησης ερυθρών], ερυθροποιητίνη (EPO) και εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP). Η ανάλυση της γενικής αίματος γινόταν με αναλυτή UnicelDxH 600, Beckman USA. Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα για το RDW στο εργαστήριο, σύμφωνα με τα δεδομένα του φυσιολογικού εύρους NHANES III, ήταν μεταξύ 11.5–15% με intra-assay variation της τάξης του 2.6% και inter-assay variation της τάξης του 1.5%. Οι δείκτες αναιμίας και η EPO μετρήθηκαν με χρήση του αναλυτή Access 2, Beckman USA. Ο βιοχημικός έλεγχος, οι δείκτες φλεγμονής και το BNP μετρήθηκαν με την χρήση του αναλυτή Dimension EXL, Siemens.

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιούνταν πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη η οποία γινόταν από δύο ανεξάρτητους υπερηχοκαρδιογραφιστές με χρήση του μηχανήματος GE, HealthcareVivid e95. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη περιελάμβανε αξιολόγηση του μεγέθους και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της δεξιάς κοιλίας, του αριστερού και του δεξιού κόλπου καθώς επίσης και πλήρη ανάλυση Doppler. Πιο συγκεκριμένα το KE της αριστερής κοιλίας υπολογιζόταν με τον υπέρηχο δύο διαστάσεων με την μέθοδο κατά Simpson και με τον υπέρηχο τριών διαστάσεων (3D). Επίσης γινόταν αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας με την επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (Global longitudinal strain).

Ερευνητικοί στόχοι μελέτης

Βασικός στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση στις μακροπρόθεσμες αλλαγές (στους έξι και δώδεκα μήνες) στις τιμές του RDW μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων σε αυτούς

δηλαδή που έλαβαν SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη) και στην ομάδα ελέγχου. Επίσης εξετάστηκε η συσχέτιση στις αλλαγές των τιμών του RDW στο χρονικό αυτό διάστημα με κλινικές παραμέτρους οι οποίες ήταν γνωστές από την βιβλιογραφία ότι μπορεί να συσχετίζονται με το RDW. Τέλος εξετάστηκε αν η αρχική τιμή του RDW συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του θανάτου από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ στους δώδεκα μήνες.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος (Standard Deviation) ή ως διάμεσος (ενδιάμεσο εύρος). Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν δείκτες συνάφειας (chi-square test). Ανεξάρτητα δείγματα Student's t-test και Mann-Whitney tests χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων. Για τις χρονικές συγκρίσεις του RDW χρησιμοποιήθηκε το τεστ Wilcoxon σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Τα δεδομένα προτυποποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μικτά γραμμικά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή τον δείκτη RDW. Αρχικά, η εξίσωση παλινδρόμησης περιελάμβανε μεταβλητές για το χρόνο, την ομάδα, την αλληλεπίδραση των μεταβλητών του χρόνου και της ομάδας καθώς και όλα τα χαρακτηριστικά που διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχική αξιολόγηση. Στη συνέχεια, ένα άλλο μοντέλο κατασκευάστηκε με μεταβλητές για το χρόνο, την ομάδα, την αλληλεπίδραση των μεταβλητών του χρόνου και της ομάδας καθώς επίσης και για όλα τα χαρακτηριστικά που ήταν γνωστά από τη βιβλιογραφία ότι μπορεί να συσχετίζονται με το RDW. Οι προσαρμοσμένοι συντελεστές παλινδρόμησης (β) με τα τυπικά σφάλματα (SE) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των μικτών μοντέλων. Ελέγχθηκαν επίσης οι υποθετικές αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών στα μοντέλα. Λογαριθμικοί μετασχηματισμοί χρησιμοποιήθηκαν στο RDW λόγω έλλειψης φυσιολογικής κατανομής. Προκειμένου να βρεθούν παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την

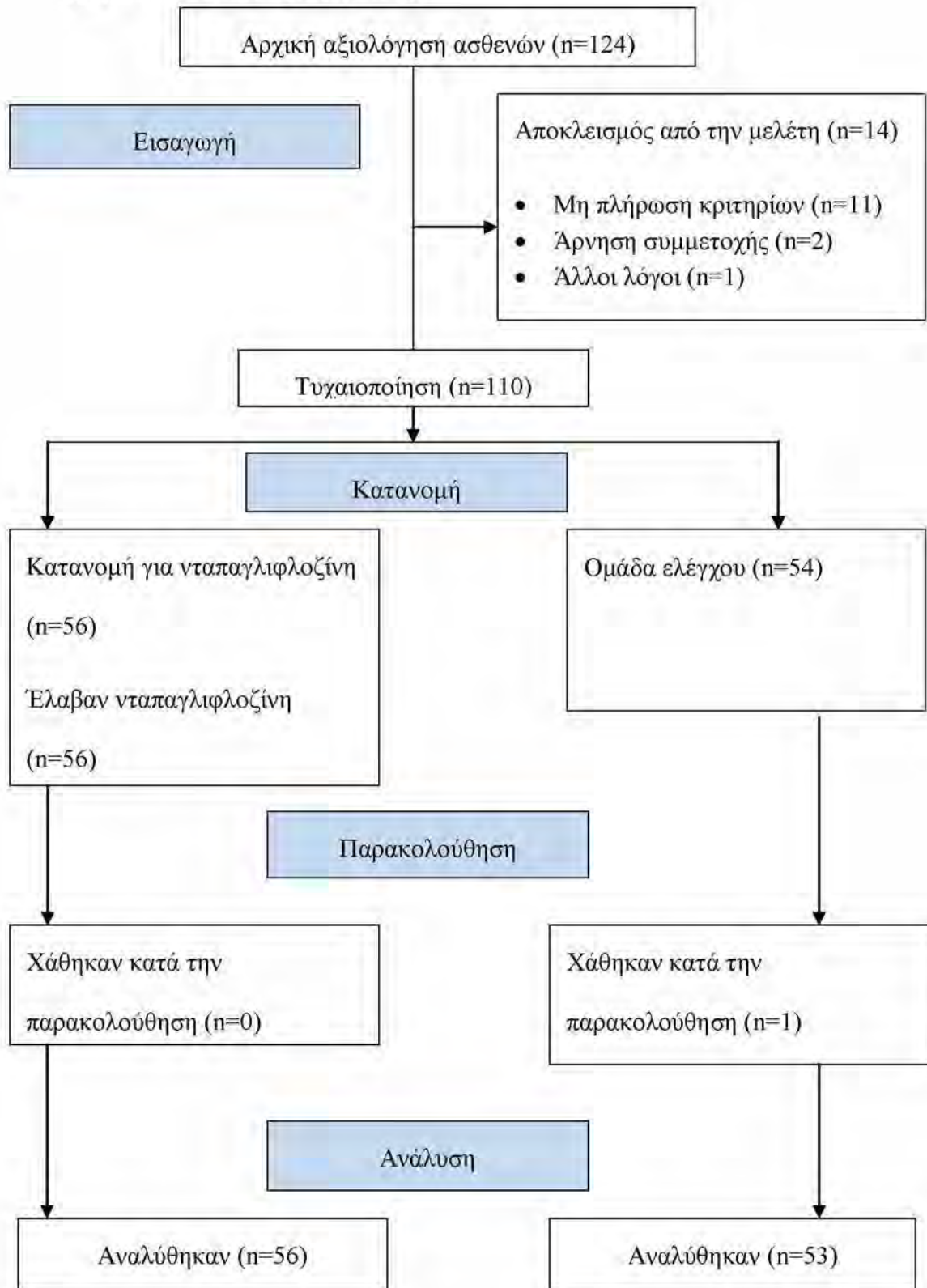
πρόγνωση, πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την ενός έτους θνητότητα ή την επανεισαγωγή για ΚΑ ως εξαρτημένη μεταβλητή. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν το RDW (στην αρχική αξιολόγηση), η ομάδα (SGLT2i έναντι ομάδα ελέγχου), το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (στην αρχική αξιολόγηση). Οι προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων (OR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των αναλύσεων της λογιστικής παλινδρόμησης. Οι καμπύλες ROC (Receiver operating characteristic curves) χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό τον υπολογισμό της προγνωστικής αξίας του RDW όσον αφορά στην κακή πρόγνωση (θνητότητα ενός έτους ή επανεισαγωγή για ΚΑ), για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Η ευαισθησία και η ειδικότητα υπολογίστηκαν για βέλτιστες τιμές ορίων. Υπολογίστηκε επίσης η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC). Η συσχέτιση της φερριτίνης με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), τον σίδηρο και το διαλυτό υποδοχέα τρανσφερρίνης (sTFR) διερευνήθηκε μέσω μικτών μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης έχοντας τη φερριτίνη ως εξαρτημένη μεταβλητή. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι αμφίπλευρες. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως τιμές $p < 0,05$ και οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση στατιστικού λογισμικού SPSS (έκδοση 22.0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά

Συνολικά αξιολογήθηκαν 124 ασθενείς οι οποίοι δυνητικά θα μπορούσαν να εισαχθούν στην μελέτη. Από αυτούς οι 110 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και δεν είχαν κανένα κριτήριο αποκλεισμού (οι 14 αποκλείστηκαν λόγω των κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού ή για άλλους λόγους). Οι 110 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες (**Σχήμα 7**). Σε 56 ασθενείς έγινε έναρξη 10 mg νταπαγλιφλοζίνης ημερησίως επιπλέον της αντιδιαβητικής τους αγωγής και σε 54 ασθενείς δεν έγινε καμία τροποποίηση της αγωγής τους και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Το 90% των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν άνδρες ενώ η μέση ηλικία ήταν 69.95 ± 9.33 έτη. Το μέσο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας ήταν 35% ενώ η πλειοψηφία των ασθενών από το ατομικό αναμνηστικό τους έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Τα δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τόσο συνολικά των ασθενών όσο και για κάθε ομάδα ξεχωριστά (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης vs ομάδα ελέγχου) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 13**. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα και υψηλότερες τιμές ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος σε σχέση με την ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη είχαν υψηλότερες τιμές αιμοπεταλίων, HbA1c και eGFR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (**Πίνακας 13**). Η αρχική μέση τιμή του RDW ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ενώ και τα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους (**Πίνακας 13**). Όλοι οι ασθενείς προσήρθαν στις επαναξιολογήσεις εκτός από έναν ασθενή από την ομάδα ελέγχου όπου υπήρχε αδυναμία επικοινωνίας κατά τις επαναξιολογήσεις.

Σχήμα 7. Διάγραμμα ροής μελέτης



Πίνακας 13. Δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά

Βασικά χαρακτηριστικά	Συνολικά (N=110)	Ομάδα νταπαγλιφλοζίνης (N=56)	Ομάδα ελέγχου (N=54)	P-value
Ηλικία (έτη), mean $\pm$ SD	69.95 $\pm$ 9.33	68.11 $\pm$ 9.25	71.87 $\pm$ 9.10	0.034
Άρρεν φύλο, N (%)	90 (81.8)	47 (83.9)	43 (79.6)	0.559
ΣΑΠ (mmHg), median (IQR)	125.50 (28)	124.50 (26)	130 (31)	0.578
ΔΑΠ (mmHg), mean $\pm$ SD	75.52 $\pm$ 11.88	75.96 $\pm$ 12.51	75.06 $\pm$ 11.29	0.690
Καρδιακή Συχνότητα (bpm), median (IQR)	72 (14)	69 (11)	74.50 (17)	0.014
ΚΕ (%), median (IQR)	35 (10)	35 (15)	35 (10)	0.619
<i>New York Heart Association, N (%)</i>				
II, N (%)	53 (48.2)	24 (42.9)	29 (53.7)	0.255
III, N (%)	57 (51.8)	32 (57.1)	25 (46.3)	

ΣΒ (kg), median (IQR)	85 (25)	85 (27)	85.5 (25)	0.895
ΔΜΣ, median (IQR)	27.7 (4.5)	27.6 (5.8)	27.9 (3.9)	0.654
Συννοσηρότητες/Παράγοντες κινδύνου				
Αρτηριακή Υπέρταση, N (%)	98 (89.1)	48 (85.7)	50 (92.6)	0.247
Κολπική Μαρμαρυγή, N (%)	36 (32.7)	15 (26.8)	21 (38.9)	0.176
Στεφανιαία Νόσος, N (%)	103 (93.6)	51 (91.1)	52 (96.3)	0.438
Βαλβιδική Νόσος, N (%)	11 (10)	5 (8.9)	6 (11.1)	0.703
Δυσλιπιδαιμία, N (%)	104 (94.5)	52 (92.9)	52 (96.3)	0.679
Περιφερική αρτηριακή νόσος, N (%)	25 (22.7)	12 (21.4)	13 (24.1)	0.741
ΑΕΕ, N (%)	17 (15.5)	7 (12.5)	10 (18.5)	0.383
Κάπνισμα, N (%)	36 (32.7)	21 (37.5)	15 (27.8)	0.277

Εργαστηριακές Εξετάσεις				
Αιματοκρίτης (%), mean $\pm$ SD	39.98 $\pm$ 5.33	40.68 $\pm$ 5.90	39.25 $\pm$ 4.61	0.161
Αιμοσφαιρίνη (g/dl), mean $\pm$ SD	12.99 $\pm$ 1.93	13.16 $\pm$ 2.10	12.82 $\pm$ 1.71	0.352
MCV (fl), mean $\pm$ SD	85.88 $\pm$ 6.91	86.42 $\pm$ 6.87	85.32 $\pm$ 6.97	0.406
MCH (pg), mean $\pm$ SD	28.19 $\pm$ 2.86	28.31 $\pm$ 2.99	28.07 $\pm$ 2.73	0.667
MCHC (g/dl), median (IQR)	32.40 (1.6)	32.55 (1.4)	32.35 (1.8)	
Λευκά αιμοσφαίρια (cells/ μ l), mean $\pm$ SD	8,112.73 $\pm$ 1858.629	8,240.36 $\pm$ 2020.424	7980.37 $\pm$ 1683.248	0.466
RDW (%), median (IQR)	14.60 (3.4)	14.60 (3.5)	14.60 (3.2)	0.974
Αιμοπετάλια (cells/ μ l), median (IQR)	219,500 (85,750)	238,000 (80,250)	210,500 (73,250)	0.049
TKE (mm/hr),	25.50 (28)	26 (27)	23 (30)	0.428

median (IQR)				
C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/l), median (IQR)	6.25 (13.55)	6.03 (13.98)	7.98 (13.53)	0.421
Γλυκόζη (mg/dl), median (IQR)	153 (57)	146 (67)	156 (49)	0.724
HbA1c (%), median (IQR)	7.20 (1.4)	7.45 (1.3)	6.8 (1.3)	<0.0001
Ουρία (mg/dl), median (IQR)	48.50 (31)	45 (21)	55 (39)	0.030
GFR	68.8 (36.6)	72.0 (32.5)	61.1 (29.9)	0.032
Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου, N (%)				
G1	22 (20.0)	15 (26.8)	7 (13.0)	0.059
G2	48 (43.6)	26 (46.4)	22 (40.7)	
G3a	24 (21.8)	10 (17.9)	14 (25.9)	
G3b	11 (10.0)	5 (8.9)	6 (11.1)	
G4	5 (4.5)	0 (0.0)	5 (9.3)	
Κρεατινίνη (mg/dl), median (IQR)	1.10 (0.5)	1.03 (0.41)	1.16 (0.6)	0.039

SGOT (IU/l), median (IQR)	17.50 (10)	18 (10)	17 (10)	0.697
SGPT (IU/l), median (IQR)	28 (20)	27.50 (21)	28.50 (20)	0.592
Τροπονίνη (ng/ml), median (IQR)	0.04 (0.00)	0.04 (0.01)	0.04 (0.00)	0.492
K ⁺ (mmol/l), mean ± SD	4.20 ± 0.46	4.25 ± 0.43	4.14 ± 0.49	0.222
Na ⁺ (mmol/l), mean ± SD	139.73 ± 3.10	139.82 ± 2.91	139.63 ± 3.32	0.748
T3 (ng/ml), mean ± SD	0.92 ± 0.18	0.93 ± 0.17	0.91 ± 0.19	0.470
Σίδηρος (μg/dl), median (IQR)	60 (43)	62 (44)	60 (42)	0.879
Φερριτίνη (ng/ml), median (IQR)	53.20 (87.6)	62.9 (99.3)	43.1 (76)	0.349
B12 (pg/ml), median (IQR)	228 (158)	241.5 (183)	217.5 (120)	0.274
Φυλικό οξύ (ng/ml), median	7.55 (3.9)	7.75 (4.2)	7.45 (3.8)	0.917

(IQR)				
sTFR (mg/l), median (IQR)	18.78 (11.14)	19.26 (10.63)	18.37 (11.63)	0.220
BNP (pg/ml), median (IQR)	199.95 (396)	183.95 (355)	211.15 (532.75)	0.462
Ουρικό οξύ (mg/dl), median (IQR)	6.7 (2.5)	6 (2.3)	7.45 (2.8)	0.004
EPO (mIU/ml), median (IQR)	13.53 (12.06)	12.71 (12.59)	14.26 (11.78)	0.650
Φαρμακευτική Αγωγή				
B-αποκλειστές, N (%)	102 (92.7)	52 (92.9)	50 (92.6)	1.000
AMEA/AT II, N (%)	82 (74.5)	42 (75)	40 (74.1)	0.911
Σακουμπιτρίλη- Βαλσαρτάνη, N (%)	23 (20.9)	12 (21.4)	11 (20.4)	0.891
MRAs, N (%)	71 (64.5)	37 (66.1)	34 (63)	0.733
Διουρητικά αγκύλης, N (%)	73 (66.4)	37 (66.1)	36 (66.7)	0.947

Αντιαιμοπεταλια κά, N(%)	69 (62.7)	38 (67.9)	31 (57.4)	0.257
Μετφορμίνη, N (%)	97 (88.2)	50 (89.3)	47 (87)	0.715
Αναστολείς DPP- 4, N (%)	50 (45.5)	22 (39.3)	28 (51.9)	0.250
Θειάζολιδινεδιόν ες, N (%)	3 (2.7)	1 (1.8)	2 (3.7)	0.615
Σουλφονυλουρία, N (%)	8 (7.3)	3 (5.4)	5 (9.3)	0.485
Ινσουλίνη, N (%)	50 (45.5)	19 (33.9)	22 (40.7)	0.460

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΕ: Κλάσμα εξωθήσεως, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, MCV: Μέσος όγκος ερυθρών, MCH: Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης, MCHC: Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης, RDW: Εύρος κατανομής ερυθρών, ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, HbA1C: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, STFR: Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης, BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, EPO: Ερυθροποιητίνη, AMEA: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, AT II: Ανταγωνιστές αγγιοτενσίνης II, MRAs: Ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών υποδοχέων

Μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes)

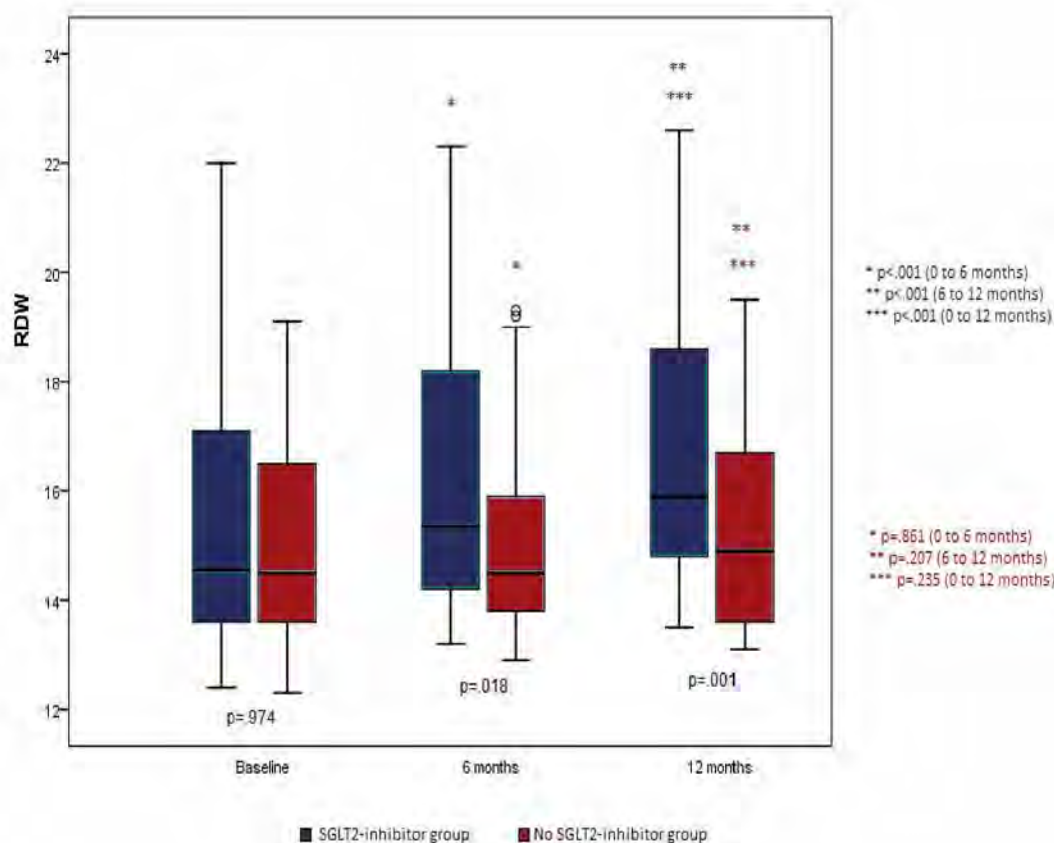
Οι τιμές RDW κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες και δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους ($p=0.974$) (**Πίνακας 13**). Η ομάδα που έλαβε SGLT2i (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης) εμφάνισε υψηλότερες τιμές RDW σε σχέση με την ομάδα ελέγχου τόσο στους έξι όσο και στους δώδεκα μήνες ($p=0.018$ και $p=0.001$, αντίστοιχα) (**Σχήμα 8**). Οι τιμές του RDW για την ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιες με τις αρχικές και χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (**Σχήμα 8**). Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν SGLT2i υπήρχαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές του RDW τόσο μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων όσο και μεταξύ της αρχικής και της τελευταίας μέτρησης της συνολικής παρακολούθησης ($p < 0.001$, για όλο το χρονικό διάστημα σύγκρισης τιμών) (**Σχήμα 8**).

Μετά την αναπροσαρμογή για όλα τα δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά που διέφεραν κατά την αρχική αξιολόγηση μεταξύ των δύο ομάδων, οι τιμές του RDW παρέμειναν σημαντικά αυξημένες μόνο στην ομάδα που έλαβε SGLT2i κατά το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης (**Πίνακας 14**). Από τις παραμέτρους αυτές μόνο η ηλικία συσχετίστηκε θετικά και στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) με τον δείκτη RDW ενώ όλες οι άλλες παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση δεν φάνηκε να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το RDW.

Στην συνέχεια η ανάλυση επαναλήφθηκε και συμπεριλήφθηκαν όλες οι γνωστές παράμετροι από την βιβλιογραφία που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με το RDW (**Πίνακας 15**). Ανευρέθη ότι και στην ανάλυση αυτή το RDW συνέχισε να αυξάνεται σημαντικά μόνο στην ομάδα που έλαβε SGLT2i κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι τιμές της ερυθροποιητίνης συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και θετικά με τις τιμές του RDW ενώ από την άλλη πλευρά τόσο οι τιμές της φερριτίνης όσο και του φυλικού οξέος συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και αρνητικά με τις τιμές του RDW. Οι

υπόλοιπες παράμετροι και συγκεκριμένα η ηλικία, το φύλο, οι τιμές αιμοσφαιρίνης, B12, ουρικού οξέος, ΔΜΣ, GFR, HbA1c και η λήψη αντιαμοπεταλικάκων δεν φάνηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τις τιμές του RDW.

Σχήμα 8. Μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes) για κάθε ομάδα ξεχωριστά



Πίνακας 14. Αποτελέσματα μικτής γραμμικής παλινδρόμησης με το RDW ως εξαρτημένη μεταβλητή (μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό) και την ομάδα, τον χρόνο, την αλληλεπίδραση των μεταβλητών ομάδας και χρόνου, και όλα τα χαρακτηριστικά που διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους στην αρχική αξιολόγηση ως ανεξάρτητες μεταβλητές

	β⁺	SE⁺⁺	P
Χρόνος	0.0008	0.0010	0.381
Ομάδα			
Ομάδα ελέγχου (αναφορά)			
SGLT2-ι ομάδα	0.0445	0.0249	0.074
Χρόνος*ομάδα	0.0061	0.0013	<0.001
Ηλικία	0.0044	0.0013	0.001
Καρδιακή συχνότητα	0.0001	0.0005	0.783
Αιμοπετάλια	0.0000	0.0000	0.499
HbA1c	- 0.0076	0.0063	0.227
Ουρία	0.0002	0.0004	0.597
Κρεατινίνη	0.0580	0.0395	0.142
Ουρικό Οξύ	- 0.0013	0.0041	0.752
GFR	0.0002	0.0005	0.635

+ regression coefficient ++ standard error

Πίνακας 15. Αποτελέσματα μικτής γραμμικής παλινδρόμησης με το RDW ως εξαρτημένη μεταβλητή (μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό) και την ομάδα, τον χρόνο, την αλληλεπίδραση των μεταβλητών της ομάδας και του χρόνου, την ηλικία, την ερυθροποιητίνη (EPO), την αιμοσφαιρίνη, την φερριτίνη, την B12, το φυλικό οξύ, το ουρικό οξύ, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το eGFR, τα αντιαιμοπεταλιακά και την HbA1c ως ανεξάρτητες μεταβλητές

	β+	SE++	P
Χρόνος	0.0003	0.0010	0.721
Ομάδα			
Ομάδα ελέγχου(αναφορά)			
SGLT2-i ομάδα	0.0395	0.0217	0.069
Χρόνος*ομάδα	0.0056	0.0014	<0.001
Ηλικία	0.0024	0.0013	0.063
EPO	0.0007	0.0002	0.001
Αιμοσφαιρίνη	-0.0029	0.0049	0.544
Φερριτίνη	-0.0003	0.0001	<0.001
B12	0.0001	0.0001	0.275
Φυλικό οξύ	-0.0050	0.0019	0.008
Ουρικό οξύ	0.0057	0.0039	0.140
Φύλο			
Θήλυ (αναφορά)			

Άρρεν	0.0107	0.0278	0.701
ΔΜΣ	-0.0008	0.0016	0.616
eGFR	-0.0005	0.0003	0.055
Αντιαιμοπεταλιακά			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	-0.0311	0.0222	0.162
HbA1c	-0.0024	0.0060	0.691

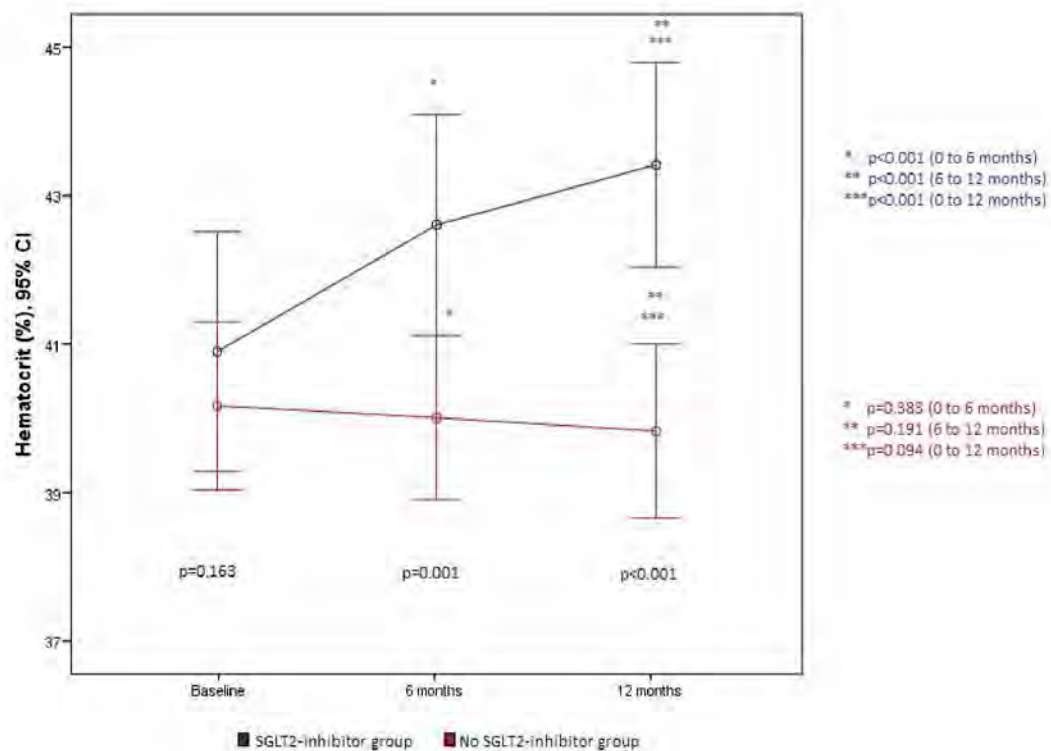
+regression coefficient ++standarderror

Μεταβολές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τον χρόνο (longitudinal changes) και συσχέτιση με το RDW

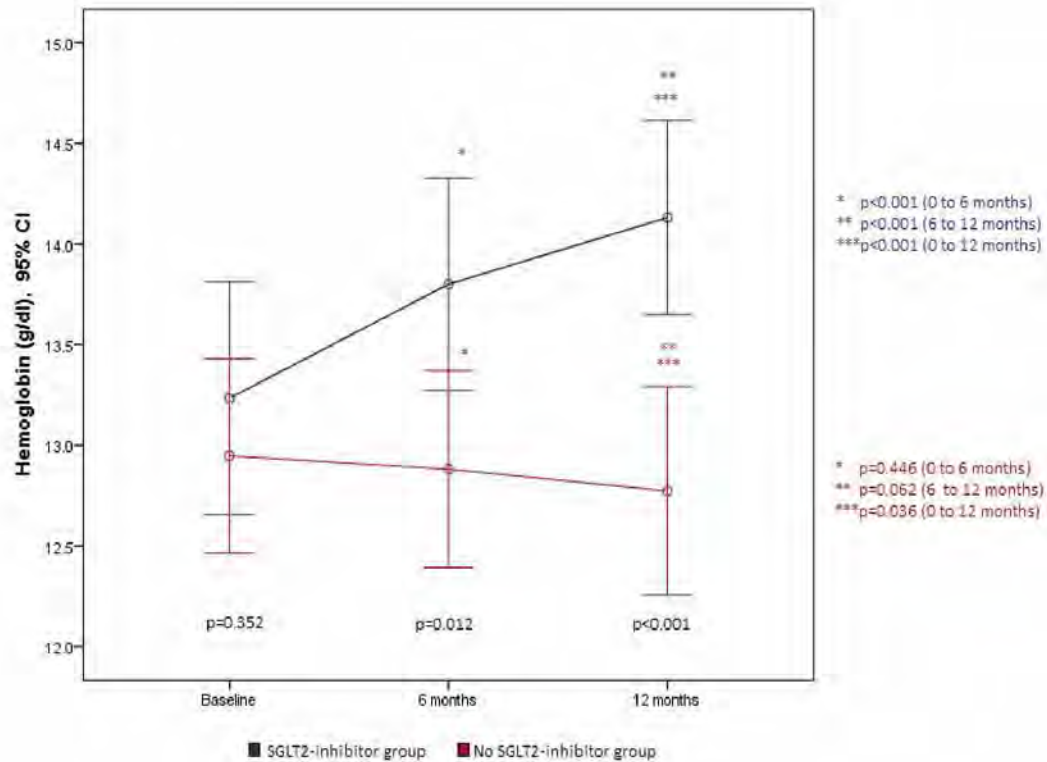
Οι τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης κατά την αρχική αξιολόγηση μεταξύ των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους ($p=0.161$ και $p=0.352$, αντίστοιχα) (Πίνακας 13). Η ομάδα που έλαβε SGLT2i (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης) εμφάνισε υψηλότερες τιμές τόσο στους έξι όσο και στους δώδεκα μήνες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και του αιματοκρίτη ($p=0.001$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) όσο και της αιμοσφαιρίνης ($p=0.012$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Σχήμα 9 και 10). Οι τιμές τόσο του αιματοκρίτη όσο και της αιμοσφαιρίνης για την ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιες με τις αρχικές και χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (Σχήμα 9 και 10). Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν SGLT2i υπήρχαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης τόσο μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων όσο και μεταξύ της αρχικής και της τελευταίας μέτρησης της συνολικής παρακολούθησης ($p < 0.001$, και για τις δύο μεταβλητές για όλο το χρονικό διάστημα σύγκρισης τιμών) (Σχήμα 9 και 10).

Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε SGLT2i βρέθηκε ότι μεγαλύτερη αύξηση του αιματοκρίτη συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη αύξηση των τιμών RDW, ($\rho=0,30$, $p=0,033$) (Πίνακας 16). Επίσης, στην προαναφερθείσα ομάδα, βρέθηκε ότι μεγαλύτερη αύξηση της αιμοσφαιρίνης έτεινε να σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση των τιμών RDW ($\rho=0,24$, $p=0,094$) (Πίνακας 16). Λόγω του γεγονότος ότι το RDW δεν άλλαξε σημαντικά στην ομάδα ελέγχου δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση συσχέτισης σε αυτήν την ομάδα.

Σχήμα 9. Μεταβολές του αιματοκρίτη σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes) για κάθε ομάδα ξεχωριστά



Σχήμα 10. Μεταβολές της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes) για κάθε ομάδα ξεχωριστά



Πίνακας 16. Συσχέτιση μεταξύ του RDW και των αλλαγών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης (από την αρχική αξιολόγηση έως τους 12 μήνες) στην ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης

Μεταβλητή	Spearman's rho	P-value
RDW-Ht	0.30	0.033
RDW-Hb	0.24	0.094

Συσχέτιση τιμών φερριτίνης με τους δείκτες επάρκειας σιδήρου και φλεγμονής

Αυξημένες τιμές λευκών αιμοσφαιρίων και σιδήρου συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με υψηλότερες τιμές φερριτίνης. Αντίθετα οι τιμές του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (sTFR) συσχετίστηκαν αρνητικά και στατιστικά σημαντικά με αυτές τις φερριτίνης. Τέλος οι τιμές της CRP δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με αυτές τις φερριτίνης (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. Αποτελέσματα της μονομεταβλητής μικτής γραμμικής παλινδρόμησης με την φερριτίνη ως εξαρτημένη μεταβλητή

Ανεξάρτητες μεταβλητές	$\beta+$	SE++	P-value
CRP	0.37	0.34	0.275
Λευκά αιμοσφαίρια	0.004	0.002	0.047
Σίδηρος	1.23	0.17	<0.001
sTFR	-2.40	0.56	<0.001

+ regressioncoefficient; ++ Standard Error

Τιμές του RDW κατά την αρχική αξιολόγηση και αποτελέσματα

Οι τιμές του RDW κατά την αρχική αξιολόγηση συσχετίστηκαν σημαντικά και ανεξάρτητα με το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ μετά την αναπροσαρμογή για τους ανεξάρτητους παράγοντες της ηλικίας, της ομάδας, του φύλου, του καπνίσματος και του ΔΜΣ. Ειδικότερα αυξημένες τιμές του RDW κατά την αρχική αξιολόγηση εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση καθώς συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερη πιθανότητα μονοετούς θνητότητας ή επανανοσηλείας στο νοσοκομείο για ΚΑ. Όλοι οι υπόλοιποι ανεξάρτητοι παράγοντες δεν βρέθηκε να συσχετίζονται σημαντικά με την πρόγνωση (Πίνακας 18).

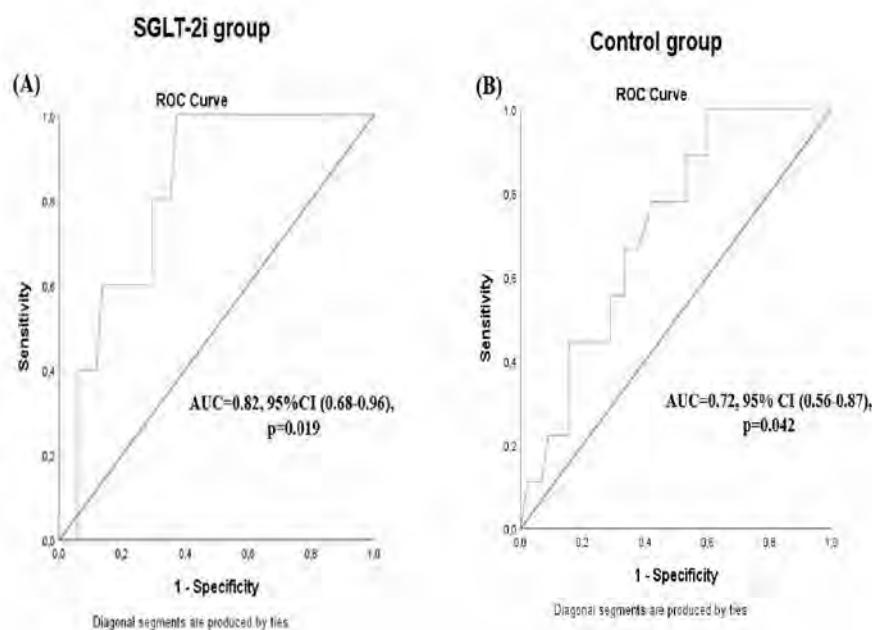
Η προγνωστική αξία του RDW παρατίθεται στο **Σχήμα 11**. Οι αρχικές τιμές του RDW ήταν προγνωστικά σημαντικές όσον αφορά στο συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της ενός έτους θνητότητας από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ και στις δύο ομάδες [AUC 0.82, 95% CI (0.68–0.96), $p = 0.019$ για την ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης και AUC 0.72, 95% CI (0.56–0.87), $p = 0.042$ για την ομάδα ελέγχου]. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των προαναφερθέντων AUCs ($p = 0.349$) (**Σχήμα 11**). Οι βέλτιστες τιμές των ορίων του RDW για την ομάδα που έλαβε SGLT2i ήταν 15.7%, με 80% ευαισθησία και 70.6% ειδικότητα ενώ για την ομάδα ελέγχου ήταν 14.8%, με 77.8% ευαισθησία και 57.8% ειδικότητα.

Πίνακας 18. Αποτελέσματα της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την ενός έτους θνητότητα και την επανανοσηλεία για ΚΑ ως εξαρτημένες μεταβλητές

	OR (95% CI)+	P-value
RDW (κατά την αρχική αξιολόγηση)	1.40 (1.07–1.83)	0.014
Ομάδα		
Ομάδα ελέγχου (αναφορά)		
Ομάδα SGLT2i	0.42 (0.12–1.56)	0.196
Φύλο		
Θήλυ (αναφορά)		
Άρρεν	0.54 (0.10–2.89)	0.468
Ηλικία	1.04 (0.96–1.13)	0.292
Κάπνισμα		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	0.89 (0.22–3.64)	0.870
ΔΜΣ (κατά την αρχική αξιολόγηση)	1.00 (0.90–1.11)	0.989

+Odds ratio (95% Διάστημα εμπιστοσύνης).

Σχήμα 11. Χαρακτηριστικές καμπύλες λειτουργικότητας δέκτη (ROC) για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της τιμής του RDW κατά την αρχική αξιολόγηση (ως συνεχής μεταβλητή) για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας και επανανοσηλείας για ΚΑ στους 12 μήνες. Α) στην ομάδα SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη) και Β) στην ομάδα ελέγχου



Χρήση SGLT2i και έκβαση

Όσον αφορά στο συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ το ποσοστό ήταν αριθμητικά χαμηλότερο στην ομάδα που έλαβε SGLT2i σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (8,9% για την ομάδα δαπαγλιφλοζίνης έναντι 16,7% για την ομάδα ελέγχου ομάδα). Παρόλα αυτά δεν φάνηκε να υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0.223$) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Ποσοστά όσον αφορά το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ στις δύο ομάδες (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης vs ομάδα ελέγχου)

	Θνητότητα ενός έτους ή επανανοσηλεία για ΚΑ				P Pearson's x ² test
	Όχι		Ναι		
	N	%	N	%	
Ομάδα SGLT2i	51	91.1	5	8.9	0.223
Ομάδα ελέγχου	45	83.3	9	16.7	

Ανεπιθύμητα συμβάματα

Κατά την διάρκεια της μελέτης δεν εμφανίστηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη. Οι ασθενείς δεν εμφάνισαν κάποιες από τις γνωστές από την βιβλιογραφία ανεπιθύμητες παρενέργειες μεταξύ των οποίων διαβητική κετοξέωση, συμπτωματολογία μειωμένου ενδαγγειακού όγκου, νεφρικά συμβάματα, μείζονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, κατάγματα, ακρωτηριασμοί κάτω άκρων και γάγγραινα Fournier, ούτε ανεπιθύμητα συμβάματα τέτοια που να οδηγήσουν στην διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Δύο ασθενείς εμφάνισαν ήπιες λοιμώξεις ουροποιητικού (ένας στην ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης και ένας στην ομάδα ελέγχου) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αντιβιοτική αγωγή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μηχανιστική μελέτη ανεδείχθη η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης SGLT2i και συγκεκριμένα της νταπαγλιφλοζίνης και του RDW σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. Συγκεκριμένα οι ασθενείς αυτοί που έλαβαν SGLT2i εμφάνισαν αύξηση στις τιμές του RDW τόσο στους έξι όσο και στους δώδεκα μήνες σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς που δεν έλαβαν SGLT2i (ομάδα ελέγχου). Στην συνέχεια εξετάστηκαν παράγοντες οι οποίοι συσχετίστηκαν με τις αυξημένες τιμές του RDW. Ανευρέθη ότι οι αυξημένες τιμές του RDW συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένες τιμές ερυθροποιητίνης ενώ αρνητική συσχέτιση υπήρξε με τις τιμές της φερριτίνης και του φυλικού οξέος. Επίσης ένας άλλος παράγοντας που φάνηκε ότι συσχετίστηκε θετικά με τις αυξημένες τιμές του RDW ήταν η αυξημένη ηλικία. Στην συνέχεια εξετάστηκαν οι μεταβολές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τον χρόνο (longitudinal changes) και η συσχέτιση των αλλαγών αυτών με τις τιμές του RDW στην ομάδα που έλαβε SGLT2i (στην ομάδα ελέγχου δεν εξετάστηκε καθώς δεν υπήρχαν μεταβολές στις τιμές του RDW) και ανευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ τους. Τέλος ανεδείχθη η προγνωστική αξία του RDW στους ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα από την συγκεκριμένη μελέτη ανεδείχθη ότι το RDW και κυρίως οι αρχικές τιμές του RDW (baseline) παραμένει ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης όσον αφορά την επανανοσηλεία για ΚΑ και την θνητότητα σε χρονικό διάστημα ενός έτους ανεξαρτήτως από την λήψη ή όχι SGLT2i.

Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης του RDW

Η ΚΑ και ο ΣΔ είναι δύο νοσήματα τα οποία συχνά συνυπάρχουν και το κυριότερο μοιράζονται πολλά κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια. [39,77] Ο ΣΔ αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ αφού οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν 8%

αύξηση του κινδύνου ακόμα και επί απουσίας των άλλων κλασσικών παραγόντων κινδύνου. [73,85] Όμως και η ΚΑ από μόνη της, είναι μια κατάσταση η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 τουλάχιστον κατά 2% τον πρώτο χρόνο της διάγνωσης. [85] Η εμφάνιση δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου επί ΣΔ τύπου 2 και επί απουσίας άλλων κλασσικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑ όπως είναι η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση έχει πλέον αναγνωριστεί ως νέου είδους μυοκαρδιοπάθεια που ονομάζεται διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. [86-88] Κοινές συνιστώσες και στα δύο νοσήματα είναι τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια τα οποία μοιράζονται, μεταξύ των οποίων η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες καθώς επίσης και η διαταραχή της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης. [85-88] Η εμφάνιση αναιμίας χρόνιας νόσου αποτελεί μια κοινή διαταραχή και στις δύο νοσολογικές οντότητες στα πλαίσια της διαταραχής της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης. [155-156] Η διαταραχή της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης τόσο στον ΣΔ όσο και στην ΚΑ έχει ως κοινό υπόβαθρο αιτίες μεταξύ των οποίων την νεφρική δυσλειτουργία, την μειωμένη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών που απαιτούνται για την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων (πχ σίδηρος), την χρόνια φλεγμονή καθώς επίσης και την μειωμένη τόσο παραγωγή όσο και ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη. [155-158] Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν τον κυρίαρχο τύπο κυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς υπολογίζεται ότι το ανθρώπινο αίμα περιλαμβάνει περίπου 5×10^6 ερυθροκύτταρα ανά μικρόλιτρο υπό φυσιολογικές συνθήκες. [159-160] Τα ερυθροκύτταρα τα οποία είναι επιφορτισμένα με την μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες σε όλους τους ιστούς του οργανισμού έχουν μέση διάρκεια ζωής περίπου 120 ημέρες. [159-160] Οι υγιείς ενήλικες παράγουν περίπου 200 εκατομμύρια ερυθροκύτταρα (περίπου το 1% των ερυθροκυττάρων αντικαθίστανται καθημερινά) καθημερινά για να αντικαταστήσουν αυτά τα οποία χάνονται. [159-160] Αυτό γίνεται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται αιμοποίηση και η οποία είναι μια φυσιολογική και συνεχής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής διαδικασία του οργανισμού η οποία λαμβάνει χώρα στον ενήλικο πληθυσμό στον μυελό των οστών.[161-162] Ο βασικός

ρυθμός αιμοποίησης μπορεί να αυξηθεί έως και 8 φορές ως απάντηση σε καταστάσεις υποξικού στρες (πχ αναιμία, αιμορραγία, αιμόλυση), που έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στους ιστούς, με κύριο αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής ερυθροκυττάρων για την αντιμετώπιση της υποξίας. [161-163] Ο βασικός και ουσιαστικός ρυθμιστικός παράγοντας της διαδικασίας της αιμοποίησης τόσο του βασικού ρυθμού όσο και της απόκρισης σε καταστάσεις υποξικού στρες είναι η ερυθροποιητίνη. [164-165] Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία παράγεται από διάμεσα κύτταρα (ινοβλάστες) των εγγύς σωληναρίων των νεφρών, στον ενήλικο πληθυσμό, ως απόκριση στην χαμηλή τάση οξυγόνου στο αίμα και κύριος στόχος της είναι η επαγωγή της διαδικασίας της αιμοποίησης. [164-165] Έτσι λοιπόν σε καταστάσεις υποξικού στρες αυξάνεται η παραγωγή ερυθροποιητίνης η οποία με την σειρά της συνδέεται με τον συγγενή υποδοχέα της (EPOR), ο οποίος εκφράζεται στις πρόδρομες ερυθροκυτταρικές σειρές του μυελού των οστών, και η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή τους σε ώριμα ερυθροκύτταρα και άρα επαγωγή της διαδικασίας της αιμοποίησης. [164-165] Η αύξηση της διαδικασίας της αιμοποίησης, μέσω της ερυθροποιητίνης, έχει ως αποτέλεσμα τόσο την αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων όσο και του μεγέθους αυτών (αύξηση του MCV) κατ' επέκταση την αύξηση του ποσοστού του RDW (ανισοκυττάρωση). [166-167] Οι SGLT2i αποτελούν αντιδιαβητικούς παράγοντες με πλειοτροπικές δράσεις και τεκμηριωμένα καρδιαγγεϊκά και νεφρικά οφέλη ιδίως σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. [168-169] Μια από τις πλειοτροπικές δράσεις τους, που φαίνεται ότι σχετίζεται με τα ευεργετικά οφέλη τους, είναι η αύξηση των επιπέδων του αιματοκρίτη στους ασθενείς αυτούς. [168-169] Πλήθος μελετών έχουν δείξει την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της χρήσης των SGLT2i και των επιπέδων του αιματοκρίτη καθώς φαίνεται πως η χρήση οποιουδήποτε SGLT2i σχετίζεται με μία αύξηση κατά 2%-4% του αιματοκρίτη. [168-170] Μάλιστα τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των Xiaonan Wang και συν. 40

τυχαιοποιημένων μελετών για την επίδραση των SGLT2i στα επίπεδα του αιματοκρίτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 όπου ανεδείχθη ότι η χρήση SGLT2i στους ασθενείς αυτούς σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων του αιματοκρίτη (Σταθμισμένη μέση διαφορά 2.67%, 95% CI, 2.53 έως 2.82, $I^2=98.5\%$, $p<0.001$). [170] Παρόλα αυτά δεν γνωρίζουμε τον ακριβή μηχανισμό μέσω του οποίου συμβαίνει αυτό, αν και έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις γύρω από τους πιθανούς μηχανισμούς χωρίς όμως ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί κάποιος από αυτούς. Αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι οι αυξήσεις στις τιμές του αιματοκρίτη οφείλονταν πιθανώς στην αυξημένη διουρητική δράση των SGLT2i γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την αιμοσυμπύκνωση και ως εκ τούτου την αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη, η ιδέα αυτή εγκαταλείφθηκε σχετικά γρήγορα. [139] Αυτό συνέβη καθώς παρατηρήθηκε ότι ο όγκος των ούρων σε ασθενείς που έλαβαν SGLT2i αν και αρχικά αυξήθηκε στην συνέχεια έκανε ένα plateau και παρέμεινε εκεί χωρίς μεταβολές, επίσης τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν έπεφταν άμεσα όπως συμβαίνει και με τα υπόλοιπα διουρητικά ενώ και σε περιπτώσεις ασθενών που εμφάνιζαν συμπτώματα συμφόρρησης λόγω χρόνιας ΚΑ οι SGLT2i δεν κατάφεραν να ελαττώσουν τα συμπτώματα της συμφόρρησης. [143] Επίσης ισχυρά διουρητικά όπως οι θειαζίδες ή τα διουρητικά της αγκύλης απέτυχαν, παρά την μείωση του όγκου των σωματικών υγρών, να σχετιστούν με παρατεταμένη αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [143] Ο Mazer και συν. σε μια υποανάλυση της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης EMPA-HEART CardioLink-6 (Επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης την καρδιακή δομή σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2) όπου συμπεριλήφθηκαν 82 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και στεφανιαία νόσο έδειξαν ότι η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης, αλλαγή στη μορφολογία των ερυθροκυττάρων (αύξηση στην τιμή του RDW), μείωση των επιπέδων φερριτίνης και αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι SGLT2i επάγουν την διαδικασία της αιμοποίησης μέσω αύξησης της έκκρισης της ερυθροποιητίνης. [171] Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη ο Ghanim και συν. μελέτησαν την επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στα επίπεδα του

αιματοκρίτη και της εψιδίνης σε 52 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. [172] Η εψιδίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που παράγεται στο ήπαρ η οποία αυξάνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σιδήρου στον ορό και σε προφλεγμονώδεις καταστάσεις όπως ο ΣΔ και η ΚΑ και που αυξημένες τιμές της έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης σιδήρου από τον οργανισμό και κατ' επέκταση υποβάθμιση της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης. [173] Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη εμφάνισαν αύξηση στις τιμές του αιματοκρίτη και της ερυθροποιητίνης καθώς επίσης και μειώσεις στα ποσοστά της εψιδίνης και της φερριτίνης. [172] Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση SGLT2i επάγει την αιμοποίηση μέσω της ενδογενούς αύξησης της ερυθροποιητίνης, της κινητοποίησης των αποθηκών σιδήρου, η οποία πιθανά ευοδώνεται μέσω της μείωσης στις τιμές της εψιδίνης. [172] Στην παρούσα μελέτη ανεδείχθη ότι η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στις τιμές του RDW. Επίσης ανεδείχθη ότι η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης στους ασθενείς αυτούς είχε ως αποτέλεσμα αύξηση και των τιμών της ερυθροποιητίνης και μάλιστα υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων τιμών RDW και ερυθροποιητίνης. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η επαγωγή της διαδικασίας της αιμοποίησης μέσω αύξησης των ενδογενών επιπέδων ερυθροποιητίνης στον οργανισμό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανισοκυττάρωσης (και κατ' επέκταση αύξηση των τιμών του RDW) μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα μέσω των ανωτέρω στοιχείων ότι η νταπαγλιφλοζίνη πιθανώς διεγείρει την αιμοποίηση σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι ανευρέθη ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του RDW και τόσο της φερριτίνης όσο και του φυλικού οξέος. Τόσο ο σίδηρος όσο και το φυλικό οξύ διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο κατά την διάρκεια της αιμοποίησης. [174] Πιο συγκεκριμένα οι προγονικοί ερυθροβλάστες απαιτούν φυλικό οξύ για τον φυσιολογικό πολλαπλασιασμό τους κατά την διάρκεια της διαφοροποίησης και της τελικής ωρίμανσης τους και πιθανές ελλείψεις στο φυλικό οξύ έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές στην σύνθεση του DNA, απόπτωση των ερυθροβλαστών και ανεπαρκή αιμοποίηση. [174] Επίσης

ο σίδηρος παίζει σπουδαίο ρόλο καθώς οι ερυθροβλάστες απαιτούν μεγάλες ποσότητες σιδήρου προκειμένου να συνθέσουν την αιμοσφαιρίνη. [160-162] Η έλλειψη σιδήρου προκαλεί αναιμία από καθυστερημένη παραγωγή ερυθροκυττάρων καθώς επίσης και παραγωγή ερυθροκυττάρων με λιγότερη αποτελεσματικότητα λόγω της μικρότερης ποσότητας αιμοσφαιρίνης. [163] Αυτή η αρνητική συσχέτιση που ανευρέθη υποδεικνύει έναν πιθανό μηχανισμό κινητοποίησης των ενδογενών αποθηκών σιδήρου και φυλικού οξέος στον οργανισμό γεγονός που πιθανώς βοηθά στο να ευοδωθεί η διαδικασία της αιμοποίησης. Ένα άλλο στοιχείο που παρουσιάστηκε στην παρούσα μελέτη ήταν η θετική συσχέτιση των τιμών της φερριτίνης τόσο με εκείνες του σιδήρου (δείκτης επάρκειας σιδήρου) όσο και με των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων (δείκτης φλεγμονής) καθώς επίσης και η αρνητική συσχέτιση με τις τιμές του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (sTFR/ δείκτης αιμοποίησης). Ως γνωστόν η φερριτίνη είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη η οποία έχει στενή σύνδεση με τα επίπεδα του σιδήρου μιας και ο σίδηρος συνδέεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων με την αποφερριτίνη για να σχηματίσει τελικώς την φερριτίνη. [175-176] Επομένως μπορούμε να πούμε ότι ο σίδηρος της φερριτίνης είναι το απόθεμα σιδήρου του οργανισμού. [175-176] Ο σίδηρος όμως για να μπορέσει να μεταφερθεί μέσω της κυκλοφορίας συνδέεται με μια βήτα σφαιρίνη του πλάσματος, την αποτρανσφερίνη, και σχηματίζει την τρανσφερίνη. [177-178] Ο σίδηρος είναι χαλαρά συνδεδεμένος με το μόριο της τρανσφερίνης και έτσι μπορεί να αποδοθεί σε οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού μέσω αλληλεπίδρασης με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς που ονομάζονται υποδοχείς της τρανσφερίνης και εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα εκτός από τα ώριμα ερυθροκύτταρα. [177-178] Όταν τα επίπεδα σιδήρου είναι χαμηλά τότε έχουμε μεγαλύτερη έκφραση των υποδοχέων τρανσφερίνης με στόχο τα κύτταρα να εξασφαλίσουν τον απαιτούμενο σίδηρο. [177-178] Μια κυκλοφορούσα μορφή του υποδοχέα τρανσφερίνης στον ορό είναι ο διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (sTFR) η οποία αποτελεί ένα σύμπλοκο τρανσφερίνης και υποδοχέα τρανσφερίνης. [177-178] Έχει βρεθεί ότι ο κύριος όγκος του κυκλοφορούντος

sTFR είναι ανάλογος του συνόλου των κυτταρικών υποδοχέων τρανσφερίνης, προέρχεται κυρίως από τους ερυθροβλάστες και τα επίπεδα του αυξάνονται με την επαγωγή της αιμοποίησης. [177-178] Η ανεύρεση επομένως θετικής συσχέτισης μεταξύ των τιμών της φερριτίνης και του σιδήρου (ως δείκτη επάρκειας σιδήρου) καθώς επίσης και η ανεύρεση αρνητικής συσχέτισης με τις τιμές του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (sTFR/ ως δείκτης αιμοποίησης) προσδίδουν ακόμα ένα επιχείρημα στην υπόθεση ότι η νταπαγλιφλοζίνη πιθανώς διεγείρει την αιμοποίηση σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ και επομένως εμφανίζεται αύξηση των τιμών του RDW και άρα ανισοκυττάρωση. Η φερριτίνη όμως, εκτός από τον ρόλο της όσον αφορά τις αποθήκες σιδήρου του οργανισμού, έχει βρεθεί ότι είναι και μία πρωτεΐνη οξείας φάσεως σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης οξείας και χρόνιας φλεγμονής. [175-176] Αυτό ουσιαστικά επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη με την ανεύρεση θετικής συσχέτισης μεταξύ των τιμών της φερριτίνης και των λευκών αιμοσφαιρίων (ως δείκτης φλεγμονής). Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων εμφανίζεται η επαγωγή της αιμοποίησης μέσω των SGLT2i ακόμα δεν έχουν αποφασημιστεί αν και έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις. Έχει γίνει η υπόθεση ότι λόγω της μειωμένης παροχής στο προσαγωγό αρτηρίδιο από τους SGLT2i μειώνεται και η παροχή οξυγόνου στον νεφρικό ιστό με αποτέλεσμα την δημιουργία υποξικού περιβάλλοντος και άρα την επαγωγή της αιμοποίησης. [179-181] Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί είναι ότι λόγω της αυξημένης δραστηριότητας των SGLT2 στον ΣΔ και της αντλίας της $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPάσης και της υπέρμετρης κατανάλωσης ATP αυξάνεται το μεταβολικό στρες και η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών που έχει ως αποτέλεσμα οι φυσιολογικοί ινοβλάστες που εκκρίνουν ερυθροποιητίνη να μετατρέπονται σε μυοινοβλάστες και να χάνουν την ιδιότητά τους για έκκριση ερυθροποιητίνης. [179-181] Οι SGLT2i με την μείωση του μεταβολικού στρες και της φλεγμονής αντιστρέφουν αυτή την διαδικασία. [179-181] Όλα αυτά βέβαια μένει να αποδειχθούν και στην κλινική πράξη.

Μια άλλη παράμετρος η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένες τιμές RDW είναι η αυξημένη ηλικία και η γήρανση. [182] Σε μια αναδρομική μελέτη που συμπεριελήφθησαν 1907 υγιή άτομα οι Lippi και συν. έδειξαν ότι οι τιμές του RDW αυξάνονταν αναλόγως την ηλικιακή ομάδα ($p < 0.001$) και μάλιστα ότι η μέση τιμή του RDW ήταν 11% υψηλότερη στα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών σε σχέση με τα άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών (14.6% vs. 13.2%; $p < 0.001$). [183] Παρόμοια ευρήματα ανευρέθησαν και στην μελέτη κοόρτης των Hoffmann και συν. όπου σε δείγμα 8.089 ατόμων που έγινε μέτρηση των τιμών του RDW ανευρέθη ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και RDW. [184] Πιο συγκεκριμένα ανευρέθη ότι οι τιμές του RDW αυξήθηκαν κατά 6% από την νεότερη στην γηραιότερη ηλικιακή ομάδα. [184] Στην παρούσα μελέτη ανευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του RDW και την αύξηση της ηλικίας. Ως γνωστόν με την αύξηση της ηλικίας και την εμφάνιση της γήρανσης είναι πιο συχνή η παρουσία παθοφυσιολογικών καταστάσεων μεταξύ των οποίων η αθηροσκληρυντική νόσος και το μεταβολικό σύνδρομο που έχουν ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη αύξηση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής οι οποίοι είναι παράγοντες που αυξάνουν την ανισοκυττάρωση (και άρα τις τιμές του RDW). [185-187] Επίσης στις αυξημένες ηλικίες είναι πιο συχνή η παρουσία διαταραχών του μυελού των οστών, ο οποίος παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην φυσιολογική διαδικασία της αιμοποίησης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών στην αιμοποίηση. [185-187] Τέλος με την αύξηση της ηλικίας εμφανίζονται πιο συχνά ελλείψεις κυρίως λόγω δυσαπορρόφησης ή μειωμένης πρόσληψης σε βασικά θρεπτικά συστατικά όπως ο σίδηρος, το φυλικό οξύ και η βιταμίνη B12 τα οποία είναι απαραίτητα δομικά συστατικά για την φυσιολογική διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. [185-187] Με βάση τα ανωτέρω μπορεί να υποτεθεί ότι οι παραπάνω παθολογίες έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης με την αύξηση της ηλικίας και επομένως την εμφάνιση ανισοκυττάρωσης και κατ' επέκταση αύξησης των τιμών του RDW.

Με όσα έχουν αναλυθεί μέχρι στιγμής θα μπορούσαμε να πούμε ότι η εισαγωγή των SGLT2i φαίνεται πως έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή της αιμοποίησης σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ που έχει ως συνέπεια την αύξηση των τιμών του RDW. Η επαγωγή της αιμοποίησης και η αύξηση στις τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης έχουν προταθεί ότι αποτελούν μια από τις πλειοτροπικές δράσεις των SGLT2i και πως έχουν καρδιοπροστατευτικό ρόλο με μείωση τόσο των νοσηλείων για ΚΑ όσο και της θνητότητας. Στην παρούσα μελέτη ο ανωτέρω καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός των SGLT2i δεν φάνηκε να οδηγεί σε καλύτερη έκβαση όσον αφορά το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ στην ομάδα που έλαβε νταπαγλιφλοζίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου παρόλο που αριθμητικά η εμφάνιση των ανωτέρω συμβαμάτων ήταν μικρότερη στην ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης (5 έναντι 9 στην ομάδα ελέγχου). Ωστόσο το γεγονός αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στον μικρό αριθμό ανεπιθύμητων συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες.

Το RDW όπως είναι γνωστό από την βιβλιογραφία αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη πρόγνωσης σε ασθενείς με ΚΑ και αυξημένες τιμές του έχουν συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση. [118] Ένας πιθανός μηχανισμός που έχει προταθεί για τις αυξημένες τιμές RDW είναι το οξειδωτικό στρες. [118] Στην παρούσα μελέτη ανευρέθη ότι η χορήγηση SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνης) συσχετίστηκε με αύξηση των τιμών του RDW σε σχέση με τον χρόνο. Έχοντας όμως υπ' όψιν τις τεκμηριωμένες καρδιοπροστατευτικές δράσεις των SGLT2i σε ασθενείς με ΚΑ ενδεχομένως το ευεργετικό όφελος των SGLT2i, όσον αφορά στην πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς, να διαμεσολαβείται από μηχανισμούς οι οποίοι δεν διερευνήθηκαν διεξοδικά στην παρούσα μελέτη όπως για παράδειγμα η μείωση του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας που προκύπτει μεταξύ της παραγωγής και αποβολής αντιδραστικών οξειδωτικών ριζών (ROS) από τον οργανισμό. [188-189] Οι ROS αποτελούν μια ομάδα από παράγωγα του μοριακού οξυγόνου και κατά κύριο λόγο παράγονται στα μιτοχόνδρια και παίζουν ρόλο στην ομοιόσταση και

επιβίωση των κυττάρων. [188-189] Επί αύξησης των επιπέδων όμως των ROS εμφανίζονται διαταραχές σε βασικές κυτταρικές δομές όπως είναι οι μεμβράνες και το DNA. [188-189] Μια από τις ενδογενείς πηγές ROS είναι και η οξειδάση της ξανθίνης η οποία συνδεδεμένη με το μοριακό οξυγόνο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεροξειδίου το οποίο είναι από τις κυριότερες ROS. [189-191] Η οξειδάση της ξανθίνης είναι ένα ένζυμο το οποίο παίζει ρόλο στα δύο τελικά βήματα του μεταβολισμού των πουρινών στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς καταλύει τις αντιδράσεις των μετατροπών της υποξανθίνης σε ξανθίνη και έπειτα της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. [189-191] Το ουρικό οξύ παράγεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ ενώ αποβάλλεται μέσω των νεφρών. [191-192] Με δεδομένο ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη σοβαρών νοσημάτων μεταξύ των οποίων η ΚΑ και ο ΣΔ διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την προγνωστική αξία του ουρικού οξέος ως πιθανό δείκτη αυξημένου οξειδωτικού στρες και στα δύο νοσήματα. [193-195] Ωστόσο οι αυξημένες τιμές του ουρικού οξέος μπορεί να οφείλονται όχι μόνο στην αύξηση του οξειδωτικού στρες αλλά τόσο στην μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος από τα νεφρά όπως επίσης και σε δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες. [192] Στην παρούσα μελέτη δεν μπόρεσε να αναδειχθεί οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ ουρικού οξέος και RDW.

Το RDW ως δείκτης πρόγνωσης

Η αξία του RDW ως προγνωστικό δείκτη τόσο σε ασθενείς με ΚΑ όσο και σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ είναι τεκμηριωμένη από την βιβλιογραφία. Μεγάλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις έχουν αναδείξει την σημασία των υψηλών αρχικών τιμών (baseline) RDW σε ασθενείς με ΚΑ. Συγκεκριμένα μεταanalύσεις των Huang και συν. καθώς επίσης και των Shao και συν. ανέδειξαν ότι για κάθε 1% αύξηση στις αρχικές τιμές του RDW υπήρχε αύξηση της θνητότητας στους ασθενείς με ΚΑ (HR, 1.10, 95%CI: 1.07-1.13 και HR, 1.12, 95%CI: 1.08-1.16) καθώς επίσης και αύξηση του κινδύνου επανανοσηλείας για ΚΑ [HR, 1.09 (95%CI: 1.03-1.16)]. [108,196] Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε

ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ τύπου 2 σε προοπτική μελέτη κοόρτης των Ξανθοπούλου και συν. όπου οι αυξημένες αρχικές τιμές RDW συσχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση όσον αφορά τον κίνδυνο θανάτου και επανανοσηλείας για ΚΑ (adjusted HR: 1.349, $p=0.002$, 95%CI 1.120–1.624). [128] Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία των υψηλών αρχικών τιμών (baseline) του RDW σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ τύπου 2 όσον αφορά το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ. Μάλιστα η προγνωστική αξία των αρχικών τιμών του RDW ανεδείχθη ότι ήταν ανεξάρτητη από την λήψη ή όχι SGLT2i καθώς παρέμεινε σημαντική και στις δύο ομάδες. Έτσι λοιπόν ακόμα και στην εποχή των καινοτόμων και νέων θεραπειών, οι οποίες προσφέρουν σημαντικά οφέλη όσον αφορά την επιβίωση στους ασθενείς με ΚΑ, οι αρχικές τιμές (baseline) του RDW παραμένουν ένας απλός, φθηνός και αξιόπιστος δείκτης πρόγνωσης. Όπως έχει αναφερθεί και πιο πάνω, και όπως είναι γνωστό και από την βιβλιογραφία, οι αυξημένες τιμές του RDW σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ πιθανά οφείλονται στην χρόνια φλεγμονή, στο αυξημένο οξειδωτικό στρες, στην μειωμένη χρήση των αποθεμάτων θρεπτικών συστατικών για την παραγωγή των ερυθροκυττάρων (πχ σιδήρου) και στην μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης. [118,128] Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης και κατ' επέκταση συσχετίζονται με την αρνητική πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς. [118,128] Ωστόσο η παθοφυσιολογική σημασία των αυξημένων τιμών του RDW κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (follow up) σε σχέση με τον χρόνο (longitudinal changes) σε ασθενείς που λαμβάνουν SGLT2i θα μπορούσε να είναι τελείως διαφορετική. Πιο πιθανά η αύξηση των τιμών αυτών συνδέεται με την κινητοποίηση και την χρήση των αποθεμάτων σιδήρου, την αύξηση της ερυθροποιητίνης και πιθανά την επαγωγή της αιμοποίησης όπως καταδεικνύεται και στην παρούσα μελέτη. Μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες σίγουρα θα χρειαστούν για να αποδείξουν την συγκεκριμένη υπόθεση.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μελέτη φέρει αρκετούς περιορισμούς τους οποίους και θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν.

Καταρχάς το σύνολο του πληθυσμού που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη αφορούσε ασθενείς που ανήκουν στην Καυκάσια φυλή και ως εκ τούτου τα όποια συμπεράσματα από την συγκεκριμένη μελέτη σαφώς θα πρέπει να αφορούν πληθυσμούς με παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά των ασθενών που μελετήθηκαν.

Ένας δεύτερος και σημαντικός περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης είναι σίγουρα το μέγεθος του δείγματος των ασθενών (110 ασθενείς). Παρόλο που κάθε ασθενής ολοκλήρωσε την περίοδο παρακολούθησης και δεν υπήρχαν χαμένες τιμές στις μετρήσεις και κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε τουλάχιστον 3 μετρήσεις κατά την διάρκεια του έτους (αρχική, 6 και 12 μήνες) τα αποτελέσματα θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή και σίγουρα απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Ένας τρίτος περιορισμός της μελέτης είναι η έλλειψη διπλής τυφλής τυχαιοποίησης στην ομάδα που έλαβε SGLT2i και στην ομάδα ελέγχου. Παρόλο που όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την βέλτιστη αγωγή τόσο για την ΚΑ όσο και για τον ΣΔ σύμφωνα με τις οδηγίες της ΕΚΕ θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν τον περιορισμό αυτό.

Τέλος στην παρούσα μελέτη ο SGLT2i ο οποίος χρησιμοποιήθηκε ήταν η νταπαγλιφλοζίνη. Οι παρατηρήσεις και τα συμπεράσματα ενδέχεται να μην ισχύουν για τους υπόλοιπους SGLT2i, αν και η πιθανότητα οι μηχανισμοί που προαναφέρθηκαν να αντικατοπτρίζουν ένα αποτέλεσμα της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων σίγουρα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Με βάση τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτό ότι τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή και σαφέστατα θα χρειαστούν μεγαλύτερες κλινικές μελέτες ώστε να εξεταστούν περαιτέρω τα αποτελέσματα αυτά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το RDW, μια απλή παράμετρος της γενικής εξέτασης αίματος που υποδεικνύει την παρουσία ανισοκυττάρωσης, στην παρούσα μελέτη ανευρέθη ότι οι τιμές του αυξάνονται σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ που έλαβαν SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη). Η αύξηση των τιμών του RDW στους ασθενείς αυτούς ενδεχομένως να οφείλονται στην επαγωγή της διαδικασίας της αιμοποίησης από την νταπαγλιφλοζίνη. Οι αρχικές τιμές του RDW συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ενός έτους από οποιαδήποτε αιτιολογία ή την επανανοσηλεία για ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ.

ΣΥΝΟΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι δύο νοσήματα τα οποία επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις σύγχρονες κοινωνίες και υπάρχει μεγάλη αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων οι SGLT2i έχουν δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα όχι μόνο ως αναφορά την αντιδιαβητική τους δράση αλλά και ως αναφορά τα καρδιαγγειακά τους οφέλη. Έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις γύρω από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτελούνται τα σπουδαία αυτά οφέλη με έναν από αυτούς να είναι η αύξηση της αιμοποίησης μέσω αύξησης των επιπέδων της ενδογενούς ερυθροποιητίνης. Το RDW, μία απλή παράμετρος της απλής γενικής εξέτασης αίματος, είναι ένας δείκτης που εκφράζει την ετερογένεια του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (ανισοκυττάρωση) και ο οποίος αυξάνει σε μια πλειάδα παθολογικών διαδικασιών, χωρίς ωστόσο να γνωρίζουμε τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που συμβαίνει αυτό, ενώ αυξημένες τιμές του σε ασθενείς τόσο με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και με σακχαρώδη διαβήτη έχουν συσχετιστεί με αρνητική πρόγνωση.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε αν οι SGLT2i επηρεάζουν τις τιμές του RDW σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη και ανευρέθη ότι οι ασθενείς αυτοί που έλαβαν SGLT2i εμφάνισαν αύξηση στις τιμές του RDW. Ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου φάνηκε ότι διαμεσολαβείται η αύξηση αυτή είναι η επαγωγή της αιμοποίησης μέσω αύξησης των ενδογενών επιπέδων της ερυθροποιητίνης. Επίσης ανεδείχθη πως οι αυξημένες τιμές του RDW συνέχισαν να έχουν προγνωστική αξία. Πιο συγκεκριμένα από την συγκεκριμένη μελέτη ανευρέθη ότι οι αρχικές τιμές του RDW (baseline) παραμένουν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς αυτούς όσον αφορά την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και την θνητότητα σε χρονικό διάστημα ενός έτους ανεξαρτήτως από την λήψη ή όχι SGLT2i. Φαίνεται πως η παθοφυσιολογική σημασία των αυξημένων τιμών του RDW κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (follow up) σε σχέση με τον χρόνο (longitudinal changes) σε ασθενείς που λαμβάνουν SGLT2i είναι διαφορετική σε σχέση με τις

αρχικές τιμές (baseline) του RDW. Πιο πιθανά η αύξηση των τιμών κατά την διάρκεια της παρακολούθησης συνδέεται με την κινητοποίηση και την χρήση των αποθεμάτων σιδήρου, την αύξηση της ερυθροποιητίνης και πιθανά την επαγωγή της αιμοποίησης όπως καταδεικνύεται και στην παρούσα μελέτη. Αντίθετα οι αρχικές τιμές πιθανά οφείλονται στην χρόνια φλεγμονή, στο αυξημένο οξειδωτικό στρες, στην μειωμένη χρήση των αποθεμάτων θρεπτικών συστατικών για την παραγωγή των ερυθροκυττάρων (πχ σιδήρου) και στην μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης.

- [1] Savarese G, Lund L H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *CardFailRev*. 2017 Apr;3(1):7-11.
- [2] Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 2;18(1):74.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.
- [5] Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 11;76(6):719-734.

- [6] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
- [7] Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2020 May;38(2):149-160.
- [8] Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkienė J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschöpe C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):16-37.
- [9] Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1883-91.
- [10] Ashraf H, Rosenthal JL. Right Heart Failure: Causes and Clinical Epidemiology. *Cardiol Clin*. 2020 May;38(2):175-183.

- [11] Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, Kociol RD, Lewis EF, Mehra MR, Pagani FD, Raval AN, Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578-e622.
- [12] Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020 Jul;8(7):523-536.
- [13] Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1505-1535.
- [14] Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Oct;14(5):385-392.
- [15] Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar 5;6(1):16.
- [16] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Piña IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 3;8(23):e014240.
- [17] Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003 Oct 22;290(16):2174-81.

- [18] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603.
- [19] Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):678-685.
- [20] van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52.
- [21] Buddeke J, Valstar GB, van Dis I, Visseren FLJ, Rutten FH, den Ruijter HM, Vaartjes I, Bots ML; Queen of Hearts and RECONNECT investigators. Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health*. 2020 Jan 10;20(1):36.
- [22] Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368-78.

- [23] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):344-50.
- [24] Curtis LH, Greiner MA, Hammill BG, Kramer JM, Whellan DJ, Schulman KA, Hernandez AF. Early and long-term outcomes of heart failure in elderly persons, 2001-2005. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 8;168(22):2481-8.
- [25] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1574-1585.
- [26] Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1404-13.
- [27] Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliūnienė A, Čelutkienė J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miró Ò, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J*. 2020 Apr 1;41(13):1357-1364.
- [28] Howlett JG. Should we perform a heart failure risk score? *Circ Heart Fail*. 2013 Jan;6(1):4-5.
- [29] Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Mebazaa A, Piepoli MF, Tavazzi L, Maggioni AP; ESC HF Long Term Registry

- Investigators. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail.* 2018 Jun;6(6):452-462.
- [30] Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
- [31] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, Smith AL, Agha SA, Waheed S, Laskar S, Puskas J, Dunbar S, Vega D, Levy WC, Butler J. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 27;53(4):334-42.
- [32] Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 16;7(20):e009594.
- [33] Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C; MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2710-8.
- [34] Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, Gentile P, Salvioni E, Veglia F, Bonomi A, Corrà U, Lagioia R, Limongelli G, Sinagra G, Cattadori G, Scardovi AB, Metra M, Carubelli V, Scrutinio D, Raimondo R, Emdin M, Piepoli M, Magri D, Parati G,

- Caravita S, Re F, Cicoira M, Minà C, Correale M, Frigerio M, Bussotti M, Oliva F, Battaia E, Belardinelli R, Mezzani A, Pastormerlo L, Guazzi M, Badagliacca R, Di Lenarda A, Passino C, Sciomer S, Zambon E, Pacileo G, Ricci R, Apostolo A, Palermo P, Contini M, Clemenza F, Marchese G, Gargiulo P, Binno S, Lombardi C, Passantino A, Filardi PP. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur J Heart Fail.* 2018 Apr;20(4):700-710.
- [35] Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Giamouzis G, Konstantinou D, Giannakoulas G, Karvounis H, Kattan MW, Skoularigis J, Parissis J, Starling RC, Triposkiadis F. Larissa Heart Failure Risk Score: a proposed simple score for risk stratification in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018 Mar;20(3):614-616.
- [36] Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, Younis A, Dai H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J PrevCardiol.* 2021 Dec 29;28(15):1682-1690.
- [37] Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016 Jun;4(6):464-72.
- [38] Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, Trochu JN, Butler J. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Aug 24;3:17058.
- [39] Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc DiagnTher.* 2021 Feb;11(1):263-276.

- [40] Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020 Jan 18;9(1):242.
- [41] Youn JC, Ahn Y, Jung HO. Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2021 Jul;17(3):327-335.
- [42] Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Sep;11(9):507-15.
- [43] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, Emdin M, Giannoni A. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J PrevCardiol*. 2020 Mar;27(5):494-510.
- [44] Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019 Sep;44(6):502-508. English.
- [45] Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Diagnosis of Acute Heart Failure in the Emergency Department: An Evidence-Based Review. *West J Emerg Med*. 2019 Oct 24;20(6):875-884.
- [46] Campbell RT, McMurray JJ. Comorbidities and differential diagnosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014 Jul;10(3):481-501.
- [47] Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004 Oct;6(6):795-800, 821-2.
- [48] Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Aug;34(8):963-7.
- [49] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J,

- Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310.
- [50] Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *BiochimBiophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50.
- [51] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, Oremus M, Brown JA, Bustamam A, Hill SA, Booth RA, Sohel N, McKelvie R, Balion C, Raina P. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):507-19.
- [52] Paulus WJ. H2FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):871-873.
- [53] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317.
- [54] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF

- Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- [55] Gupta K, Bajaj NS. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1180-1181
- [56] Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):455-62.
- [57] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- [58] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.

- [59] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- [60] Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Völler H; Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC, Davos CH. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J PrevCardiol*. 2020 Jun 1;2047487320924912.
- [61] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 8;301(14):1439-50.
- [62] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520.

- [63] Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020 Sep 8;10(1):14790.
- [64] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271-281.
- [65] Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL. Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):552-564.
- [66] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
- [67] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *ClinDiabetes*. 2022 Jan;40(1):10-38.
- [68] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
- [69] Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, Bhansali A, Jain S, Teerawattananon Y, Bano H, Prinja S. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 20;15(11):e0242415.
- [70] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Διαχείριση του Ατόμου με Σακχαρώδη Διαβήτη. 2021 <http://www.ede.gr>

- [71] Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *CurrVascPharmacol*. 2020;18(2):104-109.
- [72] Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, Unwin N, Wild SH, Williams R. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *DiabetesResClinPract*. 2020 Apr;162:108086.
- [73] Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *DiabetesMetab J*. 2019 Jun;43(3):319-341.
- [74] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J MedSci*. 2014 Sep 6;11(11):1185-200.
- [75] Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *CardiovascEndocrinol*. 2017 Feb 15;6(1):8-16.
- [76] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *NatRevNephrol*. 2020 Jul;16(7):377-390.
- [77] Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):169-81.
- [78] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J MolSci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
- [79] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *NatRevEndocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
- [80] Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J DiabetesRes*. 2019 May 5;2019:4189813.

- [81] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *CurrDiabRep*. 2019 Aug 9;19(9):81.
- [82] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):137-88.
- [83] Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2018 Jan;38(1):e1-e8.
- [84] Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *EurHeart J*. 2015 Jul 14;36(27):1718-27, 1727a-1727c.
- [85] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiota A, Kitai T, Katsiki N, Farmakis D, Skoularigis J, Starling RC, Ilodromitis E. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J ClinMed*. 2021 Aug 19;10(16):3682.
- [86] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624-638.
- [87] Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Albanese G, Di Martino A, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Sasso FC. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 30;8:695792.
- [88] Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021 Mar;45(2):146-157.
- [89] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):585-607.
- [90] Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, González A, Huelsmann M,

- Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Riksen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018 Dec 21;39(48):4243-4254.
- [91] Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Estruch R, Milicic D, Tousoulis D, Vasiljevic Z, Vilahur G, de Wit C, Koller A. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Jul 1;38(25):1951-1958.
- [92] McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, Yancy CW, Green JB, Altman N, Hernandez AF. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):602-611.
- [93] Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Jul-Aug;62(4):298-302.
- [94] Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2345-51.
- [95] Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115-28.

- [96] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(2):86-105.
- [97] Silva Litao MK, Kamat D. Back to Basics: Red Blood Cell Distribution Width: Clinical Use beyond Hematology. *Pediatr Rev.* 2018 Apr;39(4):204-209.
- [98] Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med.* 1991;9 Suppl 1:71-4.
- [99] Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Biomed.* 2016 Jan 16;87(3):323-328.
- [100] Benie T. Constantino Red Cell Distribution Width, Revisited. *Lab Medicine* Spring 2013 | Volume 44, Number 2
- [101] Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers.* 2017;2017:7089493.
- [102] Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(20):581.
- [103] Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015 Oct;7(10):E402-11.
- [104] Li Y, Li M, Teng Y, Zhang C, Liu Q, Hou H. The association between red cell distribution width, erythropoietin levels, and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2018 Jan;29(1):74-80.
- [105] Lippi G, Mercadanti M, Aloe R, Targher G. Erythrocyte mechanical fragility is increased in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med.* 2012 Mar;23(2):150-3.

- [106] Asaro RJ, Cabrales P. Red Blood Cells: Tethering, Vesiculation, and Disease in Micro-Vascular Flow. *Diagnostics (Basel)*. 2021 May 27;11(6):971.
- [107] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):40-7.
- [108] Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, Zhang WW, Zhang JR, Zhong RQ, Deng AM. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2014 Aug 18;9(8):e104861.
- [109] Xanthopoulos A, Giamouzis G, Dimos A, Skoularigki E, Starling RC, Skoularigis J, Triposkiadis F. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J Clin Med*. 2022 Mar 31;11(7):1951.
- [110] Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):840-6.
- [111] Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, Tanck MW, Boekholdt SM, Wareham NJ, Khaw KT. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3550-5.
- [112] Núñez J, Núñez E, Rizopoulos D, Miñana G, Bodí V, Bondanza L, Husser O, Merlos P, Santas E, Pascual-Figal D, Chorro FJ, Sanchis J. Red blood cell distribution width is longitudinally associated with mortality and anemia in heart failure patients. *Circ J*. 2014;78(2):410-8.

- [113] Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WH. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012 Feb;18(2):146-52.
- [114] Xanthopoulos A, Papamichalis M, Zajichek A, Milinovich A, Kattan MW, Skoularigis J, Starling RC, Triposkiadis F. In-hospital red blood cell distribution width change in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1659-1661.
- [115] Xanthopoulos A, Giamouzis G, Tryposkiadis K, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, Karagiannis G, Patsilidakos S, Parissis J, Farmakis D, Butler J, Skoularigis J, Triposkiadis F. A simple score for early risk stratification in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:248-254.
- [116] Adler ED, Voors AA, Klein L, Macheret F, Braun OO, Urey MA, Zhu W, Sama I, Tadel M, Campagnari C, Greenberg B, Yagil A. Improving risk prediction in heart failure using machine learning. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jan;22(1):139-147.
- [117] Kitai T, Xanthopoulos A, Tang WHW, Kaji S, Furukawa Y, Oishi S, Akiyama E, Suzuki S, Yamamoto M, Kida K, Okumura T, Skoularigis J, Triposkiadis F, Matsue Y. Validation of the Larissa Heart Failure Risk Score for risk stratification in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2020 May 15;307:119-124.
- [118] Lippi G, Turcato G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review. *World J Cardiol*. 2018 Feb 26;10(2):6-14.
- [119] Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):659-66.
- [120] Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential

- mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):230-8.
- [121] Inuzuka R, Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure. *Circ J.* 2015;79(5):974-5.
- [122] Poglajen G, Sever M, Černelč P, Haddad F, Vrtovec B. Increased red cell distribution width is associated with poor stem cell mobilization in patients with advanced chronic heart failure. *Biomarkers.* 2015;20(6-7):365-70.
- [123] Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):226-35.
- [124] Roumeliotis S, Stamou A, Roumeliotis A, Theodoridis M, Leivaditis K, Panagoutsos S, Liakopoulos V. Red Blood Cell Distribution Width Is Associated with Deterioration of Renal Function and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Life (Basel).* 2020 Nov 22;10(11):301.
- [125] Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes MetabSyndr.* 2014 Jan-Mar;8(1):13-7.
- [126] Al-Kindi SG, Refaat M, Jayyousi A, Asaad N, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Red Cell Distribution Width Is Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with Diabetes. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5843702.
- [127] A R S. Red Cell Distribution Width and Serum BNP Level Correlation in Diabetic Patients with Cardiac Failure: A Cross - Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jun;8(6):FC01-3.
- [128] Xanthopoulos A, Giamouzis G, Melidonis A, Kitai T, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, Patsilinos S, Triposkiadis F, Skoularigis J. Red blood cell

- distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jul 6;16(1):81.
- [129] Laufer Perl M, Havakuk O, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Elbaz M, Herz I, Keren G, Banai S, Arbel Y. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome. *Clin HemorheolMicrocirc*. 2015 Sep 25;63(1):35-43.
- [130] Hanan M. Ahmed, M.D.; Mostafa A. Haridi, M.D.; Manal E. El-deen, M.D. and Taghreed G. Madani, M.D.Red Cell Distribution Width as a Marker of Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus*Med. J. Cairo Univ., Vol. 86, No. 5, September: 2287-2295, 2018*
- [131] Nigra AD, Monesterolo NE, Rivelli JF, Amaiden MR, Campetelli AN, Casale CH, Santander VS. Alterations of hemorheological parameters and tubulin content in erythrocytes from diabetic subjects. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016 May;74:109-20.
- [132] Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 17;16(16):2965.
- [133] Chawla G, Chaudhary KK. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes MetabSyndr*. 2019 May-Jun;13(3):2001-2008.
- [134] Pagidipati NJ, Navar AM, Pieper KS, Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Josse RG, McGuire DK, Lokhnygina Y, Cornel JH, Halvorsen S, Strandberg TE, Delibasi T, Holman RR, Peterson ED; TECOS Study Group. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin). *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):1193-1203.

- [135] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91.
- [136] Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 20;8:777861.
- [137] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):136-42.
- [138] DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jan;13(1):11-26.
- [139] Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol*. 2020 Oct;54:11-17.
- [140] Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Ther*. 2019 Oct;10(5):1771-1792.
- [141] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):422-434.
- [142] Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jun 22;5(6):632-644.
- [143] Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between

- their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 1;117(1):74-84.
- [144] Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, Jilma B, Eyileten C, Filipiak K, Hülsmann M, Kubica J, Postula M, Siller-Matula JM. Effects of SGLT2 Inhibitors on Ion Homeostasis and Oxidative Stress associated Mechanisms in Heart Failure. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov;143:112169.
- [145] Cianciolo G, De Pascalis A, Gasperoni L, Tondolo F, Zappulo F, Capelli I, Cappuccilli M, La Manna G. The Off-Target Effects, Electrolyte and Mineral Disorders of SGLT2i. *Molecules.* 2020 Jun 15;25(12):2757.
- [146] Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation.* 2020 Jun 23;141(25):2095-2105.
- [147] Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):618-628.
- [148] Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Mar 17;374(11):1094.
- [149] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23;377(21):2099.
- [150] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.

- [151] Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, Rodgers A, Mahaffey KW, Cannon CP, Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e014908.
- [152] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
- [153] Emans ME, van der Putten K, van Rooijen KL, Kraaijenhagen RJ, Swinkels D, van Solinge WW, Cramer MJ, Doevendans PA, Braam B, Gaillard CA. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance. *J Card Fail.* 2011 Aug;17(8):626-33.
- [154] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
- [155] Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98.
- [156] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Apr;5(4):204-10.
- [157] Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):501-11.
- [158] Thomas MC. The high prevalence of anemia in diabetes is linked to functional erythropoietin deficiency. *Semin Nephrol*. 2006 Jul;26(4):275-82.
- [159] Stevens-Hernandez CJ, Flatt JF, Kupzig S, Bruce LJ. Reticulocyte Maturation and Variant Red Blood Cells. *Front Physiol*. 2022 Mar 7;13:834463.
- [160] Moras M, Lefevre SD, Ostuni MA. From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals. *Front Physiol*. 2017 Dec 19;8:1076.
- [161] Bhoopalan SV, Huang LJ, Weiss MJ. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Res*. 2020 Sep 18;9:F1000 Faculty Rev-1153.
- [162] Elliott S. Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun;154(3):529-41.
- [163] Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018 Mar 23;24(1):11.
- [164] Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol*. 2020 Jan 17;10:1534.
- [165] Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Mar 1;3(3):a011619.

- [166] Hidalgo D, Bejder J, Pop R, Gellatly K, Hwang Y, Maxwell Scalf S, Eastman AE, Chen JJ, Zhu LJ, Heuberger JAAC, Guo S, Koury MJ, Nordsborg NB, Socolovsky M. EpoR stimulates rapid cycling and larger red cells during mouse and human erythropoiesis. *Nat Commun.* 2021 Dec 17;12(1):7334.
- [167] Jayapal SR, Wang CQ, Bisteau X, Caldez MJ, Lim S, Tergaonkar V, Osato M, Kaldis P. Hematopoiesis specific loss of Cdk2 and Cdk4 results in increased erythrocyte size and delayed platelet recovery following stress. *Haematologica.* 2015 Apr;100(4):431-8.
- [168] Takata T, Isomoto H. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4374.
- [169] Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022 Sep 29;387(13):1244.
- [170] Wang X, Fu R, Liu H, Ma Y, Qiu X, Dong Z. The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2021 Jun;10(6):6467-6481.
- [171] Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Jüni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):704-707.
- [172] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, Chaudhuri A, Dandona P. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):dgaa057.

- [173] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6493.
- [174] Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105-31.
- [175] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *BiochimBiophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760-9.
- [176] Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104.
- [177] Richard C, Verdier F. Transferrin Receptors in Erythropoiesis. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 19;21(24):9713.
- [178] Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003 Mar;329(1-2):9-22.
- [179] Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, Vlahakos VD, Bacharaki D, Raptis AE, Dimitriadis GD, Vlahakos DV. Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):349-356.
- [180] Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, Cain V, Correa-Rotter R. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020 Dec;34(12):107729.
- [181] Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation.* 2019 Apr 23;139(17):1985-1987.
- [182] Alis R, Fuster O, Rivera L, Romagnoli M, Vaya A. Influence of age and gender on red blood cell distribution width. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Feb;53(2):e25-8.

- [183] Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Sep;52(9):e197-9.
- [184] Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV). *Clin Chem Lab Med*. 2015 Nov;53(12):2015-9.
- [185] Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Dimos A, Bourazana A, Zagouras A, Iakovis N, Papamichalis M, Giamouzis G, Vassilopoulos G, Skoularigis J, Triposkiadis F. Red blood cell distribution width in elderly hospitalized patients with cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2021 Sep 26;13(9):503-513.
- [186] Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, Yamashita H, Kuremoto K, Shinozaki T, Daida H. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med*. 2012;51(17):2271-6.
- [187] Poz D, De Falco E, Pisano C, Madonna R, Ferdinandy P, Balistreri CR. Diagnostic and Prognostic Relevance of Red Blood Cell Distribution Width for Vascular Aging and Cardiovascular Diseases. *Rejuvenation Res*. 2019 Apr;22(2):146-162.
- [188] Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, Pramodh S, Alsulimani A, Alkhanani MF, Harakeh S, Hussain A, Haque S, Reshi MS. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022 Feb 5;11(3):552.
- [189] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.

- [190] Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Dec;62(6):633-44.
- [191] Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 16;11:582680.
- [192] Wang Q, Wen X, Kong J. Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. *Crit Rev Anal Chem*. 2020;50(4):359-375.
- [193] Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):444-52.
- [194] Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life (Basel)*. 2021 Jan 14;11(1):53.
- [195] Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:4-7.
- [196] Shao Q, Li L, Li G, Liu T. Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 20;179:495-9.