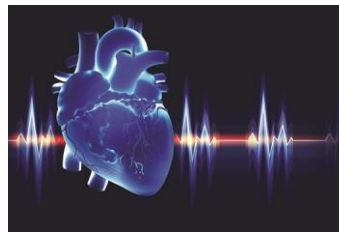




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Η δράση των αναστολέων των συµµεταφορέων γλυκόζης-νατρίου 2 στον
µεταβολισµό του σιδήρου και στον αιµατοκρίτη σε ασθενείς µε καρδιακή
ανεπάρκεια»**

υπό

Νικολάου Κατσιάδα

Καρδιολόγος-Εξειδικευόµενος ΜΕΘ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση µέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώµατος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιανουάριος 2024



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

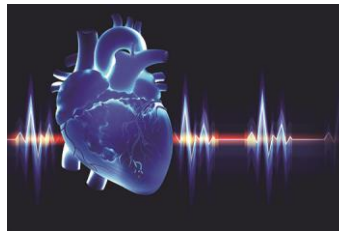
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



**«The effect of glucose-sodium cotransporter-2 inhibitors on iron metabolism and
hematocrit in patients with heart failure»**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΤΣΙΑΔΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Χαμαϊδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ιακωβής Νικόλαος, Επικουρικός Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The effect of glucose-sodium cotransporter-2 inhibitors on iron metabolism and hematocrit in patients with heart failure

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους αυτούς που βοήθησαν και στήριξαν για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Πιο συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον καθηγητή καρδιολογίας και διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Τ.Ν. Λάρισας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, ο οποίος με την εμπειρία του και τις πολύτιμες συμβουλές του βοήθησε στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον επιμελητή Β' καρδιολογίας της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Τ.Ν. Λάρισας κ. Ανδρέα Ξανθόπουλο, για τον πολύτιμο συμβουλευτικό του ρόλο και την στήριξή του για την περάτωση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης την διευθύντρια ΕΣΥ καρδιολογίας της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Τ.Ν. Λάρισας κ. Αικατερίνη Χαμαϊδή ως μέλος της τριμελούς επιτροπής που θα κρίνει την εργασία αυτή καθώς επίσης και τον επικουρικό επιμελητή Β' καρδιολογίας της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Τ.Ν. Λάρισας κ. Νικόλαο Ιακωβή ως αναπληρωματικό μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στην κ. Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Γραμματείας Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια.

Νικόλαος Κατσιάδας

Σύντομο βιογραφικό

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνομα Πατρός: Απόστολος

Όνομα Μητρός: Βασιλική

Ημερομηνία γέννησης: ***

Διεύθυνση κατοικίας: ***

Τηλέφωνο: ***

Κινητό: ***

E mail: nikos5189@hotmail.com

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης &
Πληροφόρησης Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Μεταπτυχιακές σπουδές:

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

29/6/2023: 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)»

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

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: ΠΠ Κριεζών, ΚΥ Αλιβερίου, ιατρός υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου

5/8/2013: Χορήγηση άδειας άσκησης ιατρικού επαγγέλματος

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
- Katsiadas N, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Skoularigkis S, Skopeliti N, Moustafieri E, Ioannidis I, Patsilinos S, Triposkiadis F, Skoularigis J. 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. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 29;9:984092.
- Xanthopoulos A, Katsiadas N, Skoularigkis S, Magouliotis DE, Skopeliti N, Patsilinos S, Briasoulis A, Triposkiadis F, Skoularigis J. Association between Dapagliflozin, Cardiac Biomarkers and Cardiac Remodeling in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure. Life (Basel). 2023 Aug 20;13(8):1778.

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. Patsilinos, 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. Πατσιλινάκος, Γ. Γιαμούζης, Φ. Τρυποσκιάδης, Ι.

Σκουλαρίγκης. 42⁰ 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. Πατσιλινάκος 12⁰ 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. Πατσιλινάκος, Π. Παρασκευοπούλου. 8⁰ 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. 8⁰ 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. 7⁰ Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης-Ανιθρομβωτικής 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 αναστολείς 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)
- Αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2 I): Επηρεάζουν τους βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια; Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Α. Θεοδωροπούλου, Ν. Κατσιάδας, Α. Θανοπούλου. 25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας 10/2022. (e-poster)

Διδακτικό έργο

- Εκπαιδευτής στο 24^ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 1/2020
- Εκπαιδευτής στο 25^ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 6 και 7/2021

- Εκπαιδευτής στο 26^ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στη Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική του ΕΚΑΒ στο φροντιστηριακό μάθημα «Αναγνώριση Αρρυθμιών και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων» 1/2022
- Εκπαιδευτής στο 27^ο 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)

Περίληψη

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου 2 (SGLT2i) αποτελούν φαρμακευτικούς παράγοντες οι οποίοι δρουν στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών και οι οποίοι αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης και του νατρίου προκαλώντας γλυκοζουρία και νατριούρηση. Αν και αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπεία στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) γρήγορα μέσα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ανεδείχθη ότι εμφανίζουν ευεργετικά οφέλη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα ανεδείχθη ότι η χρήση των SGLT2i προκαλούσε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και των επανανοσηλειών για απορρύθμιση της ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑ. Ένα βασικό ερώτημα που υπάρχει στην επιστημονική κοινότητα είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι SGLT2i προκαλούν τα ευεργετικά αυτά οφέλη στους ασθενείς με ΚΑ. Αν και έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις γύρω από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων ευοδώνονται οι ευεργετικές δράσεις των SGLT2i καμία από αυτές δεν έχει τεκμηριωθεί. Φαίνεται ότι οι SGLT2i ασκούν πλειοτροπικές δράσεις στον οργανισμό, κυρίως μέσω τεσσάρων συνιστωσών οι οποίες είναι μεταβολικές, αιμοδυναμικές και άμεσες νεφρικές και καρδιακές. Οι δράσεις αυτές λειτουργώντας συνεργικά βοηθούν ώστε να εμφανιστούν τα εντυπωσιακά καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα των SGLT2i. Μια από τις δράσεις των SGLT2i, η οποία είναι πολύ σημαντική για τον οργανισμό και λειτουργεί καρδιοπροστατευτικά, φαίνεται πως είναι η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. Και εδώ έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις για τους μηχανισμούς μέσω των οποίων εμφανίζονται οι αυξήσεις αυτές χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί κανείς από αυτούς. Μάλιστα πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι SGLT2i επηρεάζουν και τις τιμές των βιοδεικτών που αντικατοπτρίζουν τον μεταβολισμό του σιδήρου. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η παρουσία αναιμίας και ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ είναι αρκετά συχνή οι επιδράσεις αυτές των SGLT2i έχουν ακόμα μεγαλύτερη σημασία στους ασθενείς αυτούς. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει σαν στόχο να εξετάσει την επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη και στους βιοδείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitors are medicinal agents that act on the renal proximal tubule and inhibit glucose and sodium reabsorption, causing glycosuria and natriuresis. Although they were initially used as a treatment in patients with diabetes mellitus (DM) they were quickly shown through large randomized studies to show benefits in patients with heart failure (HF) regardless of the presence of DM. More specifically, it was shown that the use of SGLT2i caused a reduction in cardiovascular mortality and rehospitalizations for decompensated HF in patients with HF. A key question in the scientific community is the mechanisms by which SGLT2i produce these beneficial benefits in HF patients. Although several hypotheses have been made regarding the mechanisms through which the beneficial actions of SGLT2i are achieved none of them have been substantiated. It appears that SGLT2i exert pleiotropic actions in the body, mainly through four components which are metabolic, hemodynamic, and direct renal and cardiac. These actions working synergistically help to show the impressive cardioprotective effects of SGLT2i. One of the actions of SGLT2i, which is very important for the body and works cardioprotectively, seems to be the increase in hematocrit values. Here too, various assumptions have been made about the mechanisms through which these increases occur, but none of them have been substantiated. In fact, recent studies show that SGLT2i also affect the values of biomarkers that reflect iron metabolism. Considering that the presence of anemia and iron deficiency in HF patients is quite common these effects of SGLT2i are even more important in these patients. The present literature review aims to examine the effect of SGLT2i on hematocrit values and biomarkers of iron metabolism in patients with HF.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Σύντομο βιογραφικό	6
Περίληψη.....	11
Abstract	12
Εισαγωγή.....	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
Σκοπός.....	23
Μέθοδοι.....	23
Αποτελέσματα	24
Συζήτηση.....	36
Συμπεράσματα.....	47
Βιβλιογραφία.....	47

Εισαγωγή

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα μείζον υγειονομικό πρόβλημα των σύγχρονων κοινωνιών, ιδίως με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την γήρανση του πληθυσμού, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών οι οποίες θα μειώνουν τις επανανοσηλείες για ΚΑ, την θνητότητα αλλά και θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών κρίνεται απαραίτητη. Τα τελευταία χρόνια αρκετές νέες θεραπείες προστέθηκαν στην φάρετρα των κλινικών ιατρών οι οποίες βοήθησαν αρκετά προς αυτή την κατεύθυνση. Μια κατηγορία φαρμάκων η οποία έχει δείξει εντυπωσιακά οφέλη στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ είναι και οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου 2 (SGLT2i) και η οποία πλέον αποτελεί μια από τις θεραπείες αιχμής των ασθενών αυτών. Παρόλο όμως τις σπουδαίες ευεργετικές τους επιδράσεις ακόμα παραμένει αρκετά θολό το τοπίο γύρω από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων συντελούνται αυτές οι επιδράσεις. Οι μηχανισμοί αυτοί αποτελούν αντικείμενο εντατικών ερευνών τα τελευταία χρόνια. Έχει παρατηρηθεί ότι μια από τις κύριες δράσεις των παραγόντων αυτών είναι η αύξηση των επιπέδων του αιματοκρίτη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά στην επίδραση των αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου-2 (SGLT2i) στον μεταβολισμό του σιδήρου και του αιματοκρίτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Στόχος είναι να πραγματοποιηθεί μια ενδελεχής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για μελέτες που ερευνούν την επίδραση αυτή των SGLT2i από μεγάλες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και η οποία ουσιαστικά θα ανακεφαλαιώσει και θα επιβεβαιώσει την θετική επίδραση των SGLT2i στα επίπεδα του αιματοκρίτη και των μεταβολισμό του σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ. Μέσω της ανασκόπησης αυτής επιδιώκεται να γίνει ακόμα ένα βήμα προς την πλήρη διαλεύκανση των ευεργετικών επιδράσεων των SGLT2i.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο ορίζεται ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να αντλήσει και/ή να πληρωθεί φυσιολογικά με αίμα. [1-2] Αποτελείται από χαρακτηριστικά συμπτώματα και/ή σημεία τα οποία προκαλούνται από δομικές και/ή λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς. [1] Αν και ο ορισμός είναι αρκετά πλήρης ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί με δομική καρδιακή νόσο ή μυοκαρδιοπάθειες δεν καλύπτονται από τον ανωτέρω ορισμό παρόλο που θεωρείται ότι έχουν ΚΑ. [1] Στα ασυμπτωματικά αυτά στάδια θεωρείται ότι οι ασθενείς αυτοί είτε είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΑ (με παράγοντες κινδύνου που δύναται να προκαλέσουν ΚΑ) είτε βρίσκονται σε ένα στάδιο που αναφέρεται ως στάδιο προ-ΚΑ (κατά το στάδιο αυτό οι δομικές βλάβες έχουν αρχίσει να εμφανίζονται χωρίς όμως να έχει εκδηλωθεί οποιαδήποτε συμπτωματολογία από τους ασθενείς). [1-2] Αν και υπάρχουν διάφοροι τρόποι ταξινόμησης της ΚΑ παραδοσιακά ταξινομείται σε τρεις κύριες κατηγορίες, σύμφωνα με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. [1-2] Πιο συγκεκριμένα ταξινομείται στην ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$), με μέτρια μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας 41-49%) και με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\geq 50\%$). [1-2] Μια πολύ συχνή ταξινόμηση που χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι με βάση την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Κατά την ταξινόμηση αυτή οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις κατηγορίες σύμφωνα με την λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) από NYHA I-IV. [1] Επίσης συχνή είναι και η ταξινόμηση της ΚΑ αναλόγως του χρόνου εμφάνισης της ΚΑ σε χρόνια ΚΑ και οξεία ΚΑ. [1] Η χρόνια ΚΑ περιγράφει ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση ΚΑ ή ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μια πιο σταδιακή έναρξη συμπτωμάτων. [1-2] Από τη άλλη η οξεία ΚΑ περιγράφει είτε ασθενείς που παρουσιάζονται με οξεία συμπτωματολογία ΚΑ στο ιατρείο ή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (νέα εμφάνιση ΚΑ) είτε ασθενείς με γνωστή χρόνια ΚΑ οι οποίοι εμφανίζουν επιδείνωση της ΚΑ είτε αιφνίδια είτε με πιο σταδιακή έναρξη των συμπτωμάτων τα οποία θα αναγκάσουν τους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. [1] Η ΚΑ μπορεί να προκληθεί από μια πλειάδα παθολογικών καταστάσεων με προεξάρχουσα την στεφανιαία νόσο. [1] Ο προσδιορισμός της αιτιολογίας της

υποκείμενης καρδιακής δυσλειτουργίας είναι απαραίτητος στην διάγνωση της ΚΑ καθώς μπορεί σε μεγάλο βαθμό να καθορίσει την επακόλουθη αντιμετώπιση και θεραπεία. [1] Υπολογίζεται ότι πάσχουν παγκοσμίως πάνω από 65 εκατομμύρια άνθρωποι, με τον επιπολασμό να εμφανίζει αυξητικές τάσεις τα τελευταία χρόνια, και αυτό σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και κατ' επέκταση του αριθμού των ηλικιωμένων ανθρώπων. [2] Αν και ο απόλυτος αριθμός περιστατικών με ΚΑ έχει αυξηθεί ωστόσο η επίπτωση τα τελευταία χρόνια εμφανίζει τάσεις μείωσης. [2] Πιο συγκεκριμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) η επίπτωση μειώθηκε από 36 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα το 2011 σε 27 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα το 2014 και παρέμεινε σταθερή κατά το 2016. [1-2] Αν και η πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια η ποιότητα ζωής των ασθενών παραμένει ακόμα αρκετά φτωχή. [1] Η βελτίωση της πρόγνωσης έχει περιοριστεί κυρίως στους ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. [2] Υπολογίζεται συνολικά στους ασθενείς με ΚΑ (για όλους του τύπους ασθενών με ΚΑ) μονοετής θνητότητα περίπου στο 20% και πενταετής θνητότητα που φτάνει στο 50%. [2] Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες εμφανίζουν καλύτερη επιβίωση από τους άνδρες και πως ρόλο στην επιβίωση παίζει και ο τύπος της ΚΑ. [1] Η συνολική πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ και μέτριο μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως είναι καλύτερη σε σχέση με ασθενείς και ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. [1] Επίσης οι ασθενείς που έχουν ΚΑ με μέτρια μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και παραμένουν σταθεροί ως προς της λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ή την βελτιώνουν έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς που με την πάροδο του χρόνου εμφανίζουν μείωση της λειτουργικότητας. [1] Όσον αφορά στους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως θεωρείται γενικά ότι έχουν την καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες αν και οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι διαφορές είναι αμελητέες. [1] Όμως σε μια μεγάλη μετανάλυση που έγινε ανεδείχθη ότι ο προσαρμοσμένος κίνδυνος θνητότητας στους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. [1] Ο μεγάλος όμως όγκος ασθενών που πάσχουν από ΚΑ έχει σαν αποτέλεσμα την επιβάρυνση των συστημάτων υγείας παγκοσμίως. [2] Ένα από τα μεγάλα προβλήματα των ασθενών με ΚΑ είναι και οι συχνές επανανοσηλίες για απορρύθμιση της ΚΑ. [3] Έχει υπολογιστεί ότι μετά την αρχική διάγνωση της νόσου οι ασθενείς με ΚΑ νοσηλεύονται κατά μέσο όρο μια φορά κατ' έτος. [2] Μελέτες από πολλές ευρωπαϊκές χώρες και τις ΗΠΑ έχουν δείξει ότι τα

ποσοστά νοσηλείας για ΚΑ την δεκαετία του 1990 κορυφώθηκαν και στην συνέχεια υπήρξε μια τάση μείωσης. [1] Στις ΗΠΑ για το έτος 2017 υπολογίστηκε ότι μεταξύ 924000 ασθενών με ΚΑ υπήρξαν 1.2 εκατομμύρια νοσηλείες για απορρύθμιση της ΚΑ. [2] Υπολογίζεται ότι λόγω της αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού και της γήρανσης ο απόλυτος αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο για ΚΑ αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον ίσως και έως 50% στα επόμενα 25 χρόνια. [2] Το γεγονός αυτό εκτός της επιβάρυνσης στα συστήματα υγείας έχει ως αποτέλεσμα και την μεγάλη αύξηση των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών αυτών. [2] Μια μελέτη η οποία συνέκρινε το άμεσο και έμμεσο κόστος στα συστήματα υγείας 197 χωρών διαπίστωσε ότι το συνολικό κόστος της ΚΑ για το έτος 2012 ανήλθε σε 108 δισεκατομμύρια δολάρια. [2] Ένα σημαντικό πρόβλημα που επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την κατάσταση στους ασθενείς με ΚΑ είναι οι συννοσηρότητες. [3] Οι συννοσηρότητες στην ΚΑ είναι αρκετά συχνές και αποτελούν μείζον ζήτημα καθώς συχνά επηρεάζουν την διαχείρισή της ενώ πολλές φορές οδηγούν σε κακή έκβαση, αυξάνοντας τα ποσοστά των νοσηλείων και της θνητότητας. [3] Ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ επί παρουσίας συννοσηροτήτων μπορεί να αυξηθεί έως και 1.5 φορές σε σχέση με ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες. [1-3] Υπολογίζεται ότι οι ασθενείς με ΚΑ έχουν σε ποσοστό $\geq 85\%$ περισσότερες από 2 χρόνιες παθολογικές καταστάσεις. [1-3] Οι συννοσηρότητες στην ΚΑ ταξινομούνται στις καρδιαγγειακές μεταξύ των οποίων είναι η υπέρταση, οι αρρυθμίες, οι βαλβιδιοπάθειες και τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα καθώς επίσης και στις μη καρδιαγγειακές όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η νοσογόνος παχυσαρκία, ο ΣΔ και η αναιμία που αποτελούν και τις πιο κοινές συννοσηρότητες. [1,3] Αρκετά συχνά στους ασθενείς με ΚΑ έχουμε την εμφάνιση αναιμίας καθώς επίσης και ανεπάρκειας σιδήρου. [4-5] Ο επιπολασμός της αναιμίας στην ΚΑ υπολογίζεται μεταξύ 30-50% ενώ η ένδεια σιδήρου εμφανίζεται σε ένα ποσοστό κοντά στο 55% στους ασθενείς με χρόνια ΚΑ και φτάνει κοντά στο 80% σε ασθενείς με οξεία ΚΑ. [4] Η αιτιολογία της αναιμίας στην ΚΑ είναι πολυπαραγοντική. [5] Κυρίως οφείλεται στην ανεπάρκεια σιδήρου, στην χρόνια φλεγμονή, στην διαταραχή της φυσιολογικής απόκρισης της ερυθροποιητίνης, στην νεφρική δυσλειτουργία και στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης. [5-6] Από την άλλη η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και επί απουσίας αναιμίας και κυρίως οφείλεται στην συστηματική φλεγμονή, στις μικροσκοπικές αιμορραγίες του γαστρεντερικού λόγω χρήσης αντιαιμοπεταλιακών και/ή αντιπηκτικών καθώς επίσης και στην δυσαπορρόφηση σιδήρου λόγω οιδήματος του εντερικού τοιχώματος. [7-8] Η ανεπάρκεια σιδήρου στους

ασθενείς με ΚΑ χαρακτηρίζεται είτε ως απόλυτη, είτε ως λειτουργική ή και τα δύο. [4-7] Απόλυτη ανεπάρκεια έχουμε όταν η συνολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα είναι μειωμένη ενώ λειτουργική όταν η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι φυσιολογική ή αυξημένη όμως δεν υπάρχει διαθέσιμη ποσότητα σιδήρου στους ιστούς-στόχους λόγω δέσμευσης του σιδήρου στις δεξαμενές αποθήκευσης (κακή κατανομή δηλαδή του σιδήρου). [5] Στην ΚΑ η ανεπάρκεια σιδήρου είναι κυρίως λειτουργική και κύριο αίτιο είναι η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί η ΚΑ. [7-8] Στην κλινική πράξη είναι δύσκολο να γίνει ο διαχωρισμός μεταξύ απόλυτης και λειτουργικής ανεπάρκειας αν και φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ μάλλον υποφέρουν από λειτουργική έλλειψη σιδήρου. [7-8] Τόσο η ανεπάρκεια σιδήρου όσο και η αναιμία στους ασθενείς αυτούς σχετίζονται ανεξάρτητα με μειωμένη ικανότητα άσκησης, συχνές επανανοσηλίες για απορρύθμιση ΚΑ και υψηλή καρδιαγγειακή και όλων των αιτιών θνητότητα. [1,5] Για τους ανωτέρω λόγους η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ΕΚΕ) στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστά περιοδικό έλεγχο στους ασθενείς με ΚΑ για παρουσία αναιμίας και/ή ανεπάρκειας σιδήρου. [1,9] Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η αναπλήρωση σιδήρου με ενδοφλέβια σκευάσματα στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και παρουσία ανεπάρκειας σιδήρου βελτίωσε τα συμπτώματα, την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. [1,7-9] Μεταanalύσεις των τυχαιοποιημένων αυτών μελετών έδειξαν επίσης μείωση του κινδύνου του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου του θανάτου από οποιαδήποτε αιτιολογία, την νοσηλεία για ΚΑ, και τον καρδιαγγειακό θάνατο. [9] Μάλιστα τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα των ενδοφλέβιων συμπληρωμάτων σιδήρου ήταν ανεξάρτητα από την συνύπαρξη αναιμίας. [1,9] Έτσι στους ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας $\leq 50\%$ και παρουσία ανεπάρκειας σιδήρου η ΕΚΕ συνιστά την αναπλήρωση του σιδήρου με ενδοφλέβια χορήγηση σκευασμάτων για μείωση των συμπτωμάτων, βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και μείωση των επανανοσηλίων για απορρύθμιση της ΚΑ. [1,9] Οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου 2 (SGLT2i) είναι φάρμακα τα οποία δρουν στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών και εμποδίζουν την επαναρρόφηση γλυκόζης κατά μήκος των νεφρώνων. [10-12] Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες όλη η ποσότητα γλυκόζης η οποία διηθείται στους νεφρούς υφίσταται επαναρρόφηση στα νεφρικά σωληνάρια έτσι ώστε δεν υπάρχει καθόλου γλυκόζη στα ούρα. [10-11] Με την δράση τους αυτή προσφέρουν μια μείωση στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης της τάξης του 0.6-0.9 %. [11] Οι συμμεταφορείς

γλυκόζης νατρίου 2 (SGLT2) εδράζονται στο πρώιμο S1 τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και είναι υπεύθυνοι για το 80-90% της επαναρρόφησης της διηθημένης γλυκόζης. [10-12] Οι συμμεταφορείς γλυκόζης νατρίου 1 (SGLT1) βρίσκονται στο τμήμα S2/S3 των εγγύς σωληναρίων και επαναρροφούν το υπόλοιπο 10-20% της γλυκόζης. [10-12] Έτσι, η γλυκόζη που διαφεύγει από τους SGLT2 επαναρροφάται από τους SGLT1 σε πιο απομακρυσμένα σωληναριακά τμήματα. Εκτός από το εγγύς σωληναριακό επιθήλιο, οι SGLT2 βρίσκονται στα α-κύτταρα του παγκρέατος και στην παρεγκεφαλίδα, ενώ οι SGLT1 είναι ευρύτερα κατανομημένοι στους νεφρούς, το έντερο, την καρδιά, τους πνεύμονες και τους σκελετικούς μύες. [12] Αν και οι SGLT2i είναι φαρμακευτικοί παράγοντες γνωστοί από τον 19^ο αιώνα αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως αντιπυρετικά και για την αντιμετώπιση της ελονοσίας. [10] Από πειραματικές όμως μελέτες που διενεργήθηκαν κατά την διάρκεια του 19^{ου} αιώνα ανευρέθη ότι προκαλούσαν γλυκοζουρία, και θεωρήθηκε αρχικά ότι οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες προκαλούσαν μια κατάσταση η οποία προσομοιάζει στον ΣΔ λόγω της εμφάνισης γλυκοζουρίας, πολυουρίας και απώλεια βάρους στα πειραματόζωα. [10] Από το 1960, αφότου άρχισε να γίνεται κατανοητή η συμμετοχή των νεφρών στην ομοιοστάση της γλυκόζης, και ιδίως η σημασία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων στην επαναρρόφηση της γλυκόζης κατά μήκος των νεφρώνων, ξεκίνησαν μελέτες με πιθανό στόχο για τον έλεγχο του ΣΔ την αναστολή της επαναπρόσληψης γλυκόζης από τους νεφρούς. [10] Διάφορες προκλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν από το 1980 έδειχναν ότι οι SGLT2i βελτίωναν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε πειραματόζωα με παρουσία ΣΔ. [10] Ο πρώτος για από του στόματος χορήγηση SGLT2i αναπτύχθηκε το 1990 και έδειξε σε πειραματικές μελέτες ότι βελτίωνε τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, μείωνε την μικροαλβουμινουρία και προκαλούσε απώλεια βάρους. [10] Λόγω όμως της μη εκλεκτικότητάς του όσον αφορά στην αναστολή των SGLT2, καθώς προκαλούσε αναστολή και των SGLT1, είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών και δυσανεξίας και δεν χρησιμοποιήθηκε περαιτέρω σε κλινικές μελέτες. [10] Από τότε όμως αναπτύχθηκαν εκλεκτικοί SGLT2i με κύριους εκφραστές την εμπαγλιφλοζίνη, την νταπαγλιφλοζίνη και την καναγλιφλοζίνη. [11,12] Οι παράγοντες αυτοί αρχικά ξεκίνησαν να χρησιμοποιούνται κυρίως για την θεραπεία του ΣΔ. [11-12] Σύντομα όμως έδειξαν σπουδαία οφέλη στους ασθενείς με ΣΔ και παρουσία ΚΑ. [10-12] Μεγάλες μελέτες όπως η EMPA-REG OUTCOME, η CANVAS και η DECLARE-TIMI 58 και σε μεταanalύσεις αυτών ανεδείχθη ότι οι ασθενείς με ΣΔ και παρουσία ΚΑ που λάμβαναν SGLT2i εμφάνιζαν μείωση των νοσηλείων για ΚΑ

ενώ σε κάποιες εμφάνιζαν και μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [13-15] Τα επόμενα χρόνια μελέτες όπως η DAPA-HF και η EMPEROR-Reduced έδειξαν ότι η χορήγηση των SGLT2i στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως σχετιζόταν με μείωση τόσο των νοσηλειών όσο και της θνητότητας στους ασθενείς αυτούς ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ. [16-17] Όπως ήταν λογικό οι SGLT2i άρχισαν να χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και να αποτελούν μια από τις κύριες θεραπείες στους ασθενείς αυτούς. [1] Μάλιστα η EKE συμπεριέλαβε τους SGLT2i στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες ως μια από τις τέσσερις κύριες θεραπείες που θα πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως μαζί με τους β αναστολείς, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ή την σακαμπιτρίλη/βαλσαρτάνη) και τους αγωνιστές των αλατοκορτικοειδών υποδοχέων ώστε να υπάρχει μείωση των νοσηλειών για ΚΑ και του θανάτου στους ασθενείς αυτούς. [1] Οι ασθενείς με ΚΑ με μέτρια μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως καθώς και αυτοί με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως ήταν δυο κατηγορίες ασθενών στις οποίες η μόνη ουσιαστικά θεραπεία η οποία είχε απόλυτη ένδειξη ήταν η χρήση διουρητικών της αγκύλης με στόχο την αποσυμφόρρησή τους. [1,9] Αυτό οφειλόταν στο γεγονός ότι καμία μελέτη με τις γνωστές θεραπείες της ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως δεν είχε δείξει όφελος ως προς την επιβίωση και την μείωση των νοσηλειών στους ασθενείς με μέτριο μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. [1] Όμως τις χρονιές 2021 και 2022 οι μελέτες EMPEROR-Preserved και DELIVER αντίστοιχα ήταν οι πρώτες μελέτες όπου έδειξαν ότι τα οφέλη της μείωσης του θανάτου και των νοσηλειών για ΚΑ εμφανίζονταν στους ασθενείς οι οποίοι είχαν κλάσμα εξωθήσεως $\geq 40\%$ και οι οποίοι έλαβαν είτε εμπαγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη αντίστοιχα. [18-19] Αυτό είχε ως συνέπεια η EKE να συμπεριλάβει τους SGLT2i με απόλυτη ένδειξη για την θεραπεία των ασθενών με μέτρια μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως στις πρόσφατες αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες. [1,9] Πλέον οι παράγοντες αυτοί αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας των ασθενών με ΚΑ ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. [1,9] Ένα σημαντικό αντικείμενο συζήτησης που απασχολεί αρκετά την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων εμφανίζονται τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών. Αν και έχουν ειπωθεί διάφορες θεωρίες, φαίνεται ότι οι SGLT2i ασκούν πλειοτροπικές δράσεις κυρίως μέσω αιμοδυναμικών, μεταβολικών, καρδιακών και νεφρικών επιδράσεων οι οποίες λειτουργώντας συνεργικά βοηθούν στην εμφάνιση των αποτελεσμάτων. [20] Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά στις

αιμοδυναμικές επιδράσεις οι SGLT2i φαίνεται πως προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης, την αρτηριακή σκληρία, του ενδαγγειακού και διάμεσου όγκου, του προφορτίου και του μεταφορτίου και της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. [10-12, 20] Επίσης αυξάνουν τις τιμές του αιμοτοκρίτη ενώ βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. [10-12, 20] Οι νεφρικές τους επιδράσεις σχετίζονται με μείωση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης, της ενδοσπειραματικής πίεσης, του οξειδωτικού στρες, της αλβουμινουρίας ενώ σχετίζονται με αύξηση των τιμών της ερυθροποιητίνης και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. [10-12, 20] Οι άμεσες καρδιακές τους επιδράσεις είναι η μείωση της μυοκαρδιακής υπερτροφίας και ίνωσης, μείωση του επικαρδιακού λίπους και του μυοκαρδιακού οξειδωτικού στρες και η βελτίωση του καρδιακού remodeling και των ενεργειακών αποθεμάτων του μυοκαρδίου. [10-12, 20] Τέλος οι μεταβολικές τους επιδράσεις είναι η απώλεια βάρους, η μείωση του σπλαχνικού λίπους, του ουρικού οξέος και της στεάτωσης καθώς επίσης και η αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της πρόσληψης λιπαρών οξέων από τους μύες. [20] Από τις προαναφερθείσες επιδράσεις ένας μηχανισμός δράσης των SGLT2i, που είναι αντικείμενο εκτεταμένων μελετών τα τελευταία χρόνια, είναι η αύξηση των επιπέδων του αιμοτοκρίτη, ένας κατεξοχήν καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός. [20] Ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι SGLT2i προκαλούν την αύξηση των επιπέδων του αιματοκρίτη δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν και έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις. Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι SGLT2i λόγω της νατριούρησης και της διουρητικής τους δράσης προκαλούν αιμοσυμπύκνωση γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [11] Φαίνεται όμως πως απομακρυνόμαστε από αυτό το σενάριο καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι ενώ οι SGLT2i αυξάνουν την διούρηση η αύξηση αυτή φτάνει ένα μέγιστο εντός 7 ημερών όμως οι τιμές του αιματοκρίτη συνεχίζουν να αυξάνονται και μετά από το χρονικό αυτό διάστημα. [11] Μια υπόθεση πως φαίνεται πως κερδίζει έδαφος είναι η επαγωγή της φυσιολογικής διαδικασίας της αιμοποίησης. [20] Έχει βρεθεί ότι οι SGLT2i αυξάνουν τα ενδογενή επίπεδα της ερυθροποιητίνης, μιας ορμόνης η οποία παίζει ενεργό ρόλο στην επαγωγή της αιμοποίησης. [20] Σημασία φαίνεται πως έχουν και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις που έχουν οι SGLT2i όσον αφορά στα επίπεδα του αιματοκρίτη. [12] Πιο συγκεκριμένα έχει φανεί ότι οι SGLT2i επηρεάζουν τις τιμές της επιδίνης μιας ορμόνης η οποία μπλοκάρει τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την χρησιμοποίησή τους γεγονός που παίζει ρόλο στην πτώση των τιμών του αιματοκρίτη που παρουσιάζεται σε νοσήματα όπως ο ΣΔ και η

ΚΑ. [10-12, 21] Με δεδομένο της συχνότητας εμφάνισης αναιμίας και ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ φαίνεται ότι οι SGLT2i με την δράση τους προσφέρουν μια σημαντική βοήθεια στους κλινικούς ιατρούς για την αντιμετώπιση δυο πολύ συχνών συνοσυρροτήτων στους ασθενείς αυτούς. Όμως συνολικά η αποσαφήνιση των μηχανισμών δράσης των SGLT2i που λειτουργούν καρδιοπροστατευτικά και συμβάλουν στο να εμφανίζονται τα οφέλη των παραγόντων αυτών στους ασθενείς με ΚΑ έχει μεγάλη σημασία γιατί ενδεχομένως αυτό να ανοίξει νέους ορίζοντες όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί μέσω της υπάρχουσας βιβλιογραφίας η επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη και/ή της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης θα εξετασθεί η τυχόν αλληλεπίδραση στους ασθενείς αυτούς στους βιοδείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη από την χρήση των SGLT2i.

Μέθοδοι

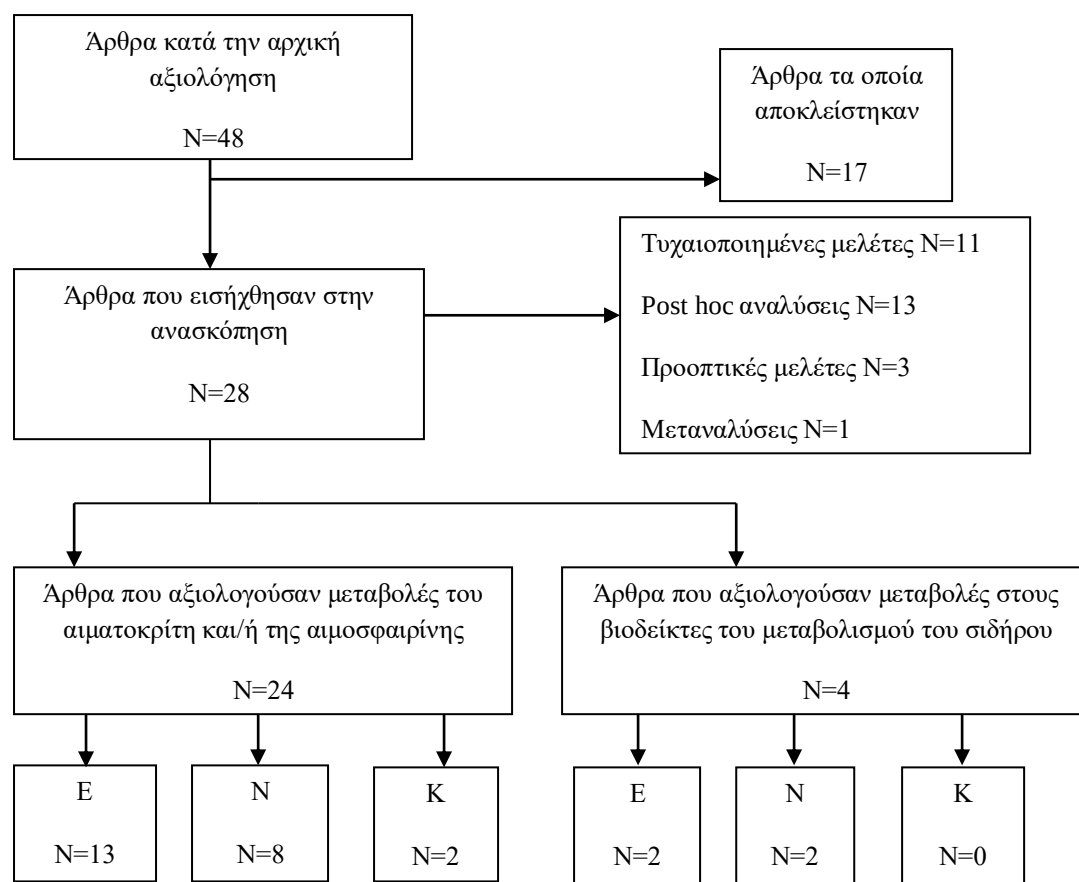
Στην τρέχουσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μετα-αναλύσεις, αναδρομικές και προοπτικές μελέτες καθώς και σε post-hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες αφορούσαν στην επίδραση των SGLT2i στον μεταβολισμό του σιδήρου και του αιματοκρίτη σε ασθενείς με ΚΑ. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις MedLine/PubMed, Embase, Cochrane Library, ScienceDirect, Wiley και SpringerLink. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά σε όλους τους συνδυασμούς, όπως «SGLT2 inhibitors», «SGLT2i», «dapagliflozin», «canagliflozin», «empagliflozin», «sotagliflozin», «ertugliflozin», «heart failure», «hematocrit», «iron», «ferritin», «transferin», «iron stores», «iron metabolism», «erythropoietin» και «hepcidin». Τα κριτήρια εισαγωγής των μελετών στην ανασκόπηση ήταν τα ακόλουθα: α) Να περιλαμβάνουν ασθενείς με τεκμηριωμένο ατομικό αναμνηστικό ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας και λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (ΚΑ με μειωμένο, μέτρια μειωμένο και/ή διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως), β) Να γίνεται έναρξη στους ασθενείς αυτούς οποιοσδήποτε SGLT2i (νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη, σοταγλιφλοζίνη) και γ) Να γίνεται μέτρηση των αλλαγών στις τιμές του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης και/ή των βιοδεικτών που αντικατοπτρίζουν τον μεταβολισμό του σιδήρου το λιγότερο τέσσερις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με SGLT2i.

Οι βιοδείκτες οι οποίοι αναζητήθηκαν ήταν ο σίδηρος, η φερριτίνη, η τρανσφερίνη, ο κορεσμός της τρανσφερίνης (TSAT), η σιδηροδεσμευτική ικανότητα της τρανσφερίνης (TIBC), ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης (sTFR), η ερυθροποιητίνη, η επιδίνη και η ερυθροφερρόνη. Μελέτες με χρονική διάρκεια μικρότερη των τεσσάρων εβδομάδων ή μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς μόνο με ΣΔ αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση. Η γλώσσα του κειμένου έπρεπε να είναι στην αγγλική ενώ και η δημοσίευση της μελέτης έπρεπε να έχει γίνει σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

Αποτελέσματα

Συνολικά αξιολογήθηκαν 45 άρθρα. Από αυτά αποκλείστηκαν 17 άρθρα και κύριοι λόγοι ήταν είτε η απουσία μέτρησης των τιμών του αιματοκρίτη ή άλλων παραμέτρων όσον αφορά στους βιοδείκτες μεταβολισμού του σιδήρου είτε ο πληθυσμός που εξετάστηκε αφορούσε ασθενείς με ΣΔ ή παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μόνο χωρίς την παρουσία ΚΑ. Από τα 28 άρθρα που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη τα 11 ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες τα 13 ήταν post hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών, 3 ήταν προοπτικές και 1 μετανάλυση. Επίσης από το σύνολο των άρθρων που συμπεριελήφθησαν τα 24 αφορούσαν σε μετρήσεις μόνο του αιματοκρίτη και/ή της αιμοσφαιρίνης ενώ τα 4 αξιολογούσαν πλήρως όλες τις παραμέτρους του μεταβολισμού του σιδήρου. **(Διάγραμμα 1)** Το 53,5% αφορούσε την εμπαγλιφλοζίνη το 35,7% την νταπαγλιφλοζίνη και ένα 7,1% αφορούσε την καναγλιφλοζίνη.

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής ανασκόπησης



E: Εμπαγλιγλοζίνη, N: Νταπαγλιφλοζίνη, K: Καναγλιφλοζίνη

Επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνη

Από το σύνολο των μελετών που αξιολογήθηκαν φαίνεται ότι οι SGLT2i προκαλούν αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη και/ή της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με παρουσία ΚΑ (Πίνακας 1). Η αύξηση αυτή παρατηρείται σε όλους τους SGLT2i. Από τις συνολικά 24 μελέτες που συμπεριελήφθησαν για την αξιολόγηση των μεταβολών του αιματοκρίτη οι 13 αφορούσαν την εμπαγλιφλοζίνη, οι 8 αφορούσαν την νταπαγλιφλοζίνη, οι 2 την καναγλιφλοζίνη ενώ 1 μελέτη συμπεριελάμβανε όλους του SGLT2i. Οι 11 από τις 23 μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες, οι 8 ήταν υποαναλύσεις των τυχαιοποιημένων μελετών, οι 3 ήταν προοπτικές μελέτες ενώ τέλος η μια ήταν μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών. Από το σύνολο των SGLT2i φαίνεται ότι ο πιο καλά μελετημένος παράγοντας είναι η εμπαγλιφλοζίνη καθώς περιλαμβάνει τις περισσότερες μελέτες με τον μεγαλύτερο σε πληθυσμό ασθενείς. Επίσης στις μελέτες με την εμπαγλιφλοζίνη περιλαμβάνονται ασθενείς τόσο με

ελαττωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας καθώς επίσης και ασθενείς με οξεία ΚΑ. Πιο συγκεκριμένα στην μελέτη EMPEROR-Reduced, η οποία ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη και συμπεριέλαβε 3730 συνολικά ασθενείς με ΚΑ και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας <40%, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες και σαν κύριο στόχο είχε να εξετάσει την επίδραση όσον αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο ή την νοσηλεία για επιδείνωση της ΚΑ. [17] Στην μελέτη ανεδείχθη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης του καρδιαγγειακού θανάτου και της νοσηλείας για επιδείνωση της ΚΑ ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανεδείχθη ότι οι ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη εμφάνιζαν αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. [17] Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε δύο υποανάλυσεις της EMPEROR-Reduced που εξέταζαν την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στους ασθενείς με υπερφόρτιση όγκου αλλά και παρουσία αναιμίας. [22,23] Και στις δύο κατηγορίες ασθενών παρουσιαζόταν σταθερά αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [22,23] Μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και ταυτόχρονη παρουσία ΣΔ ήταν η SUGAR-DM-HF. [24] Ήταν και αυτή μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία εξέταζε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στον τελοσυστολικό όγκο και στο global longitudinal strain της αριστερής κοιλίας με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς σε διάστημα 36 εβδομάδων. [24] Συνολικά 105 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο. [24] Στην μελέτη ανεδείχθη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης των όγκων καθώς επίσης και η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. [24] Τον ίδιο πληθυσμό ασθενών χρησιμοποίησε και η τυχαιοποιημένη μελέτη RECEDE-CHF η οποία εξέτασε την μεταβολή στον όγκο των ούρων 24ώρου σε 23 ασθενείς που έλαβαν είτε 25 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνη είτε εικονικό φάρμακο σε διάστημα 6 εβδομάδων όπου και εδώ ανεδείχθη αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [25] Ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (190 ασθενείς) συμπεριελήφθησαν και σε μια post hoc ανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης Empire HF η οποία εξέταζε την επίδραση 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνης για διάστημα 12 εβδομάδων στην μεταβολή των όγκων της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου σε σχέση με εικονικό φάρμακο. [26] Και σε αυτή την υποανάλυση η ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη εμφάνισε αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [26] Η τυχαιοποιημένη μελέτη EMPA-TROPISM αξιολόγησε την επίδραση 10 mg ημερησίως

εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου σε 42 ασθενείς με ΚΑ με κλάσμα εξωθήσεως όμως <50%, απουσία ΣΔ, για 24 εβδομάδες όσον αφορά στους όγκους της αριστερής κοιλίας. [27] Εκτός από την εμφάνιση μείωσης των όγκων της αριστερής κοιλίας ανεδείχθη και αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. [27] Αύξηση όμως στις τιμές του αιματοκρίτη από την λήψη εμπαγλιφλοζίνης εμφανίστηκε και σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως όπως ανεδείχθη στην μεγάλη πολυκεντρική διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη EMPEROR-Preserved. [18] Κοντά στους 6000 ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως >40% τυχαιοποιήθηκαν σε 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα 52 εβδομάδων με στόχο να εξεταστεί η επίδραση στον καρδιαγγειακό θάνατο ή την νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ. [18] Στην μελέτη εκτός από την ανάδειξη του πρωτεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη ανεδείχθη και ταυτόχρονη αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [18] Τα ίδια συμπεράσματα παρουσίασαν και δύο υποαναλύσεις της EMPEROR-Preserved καθώς η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη ήταν ανεξάρτητη της παρουσίας ΣΔ ή αναλόγως φύλου. [28,29] Η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη παρουσιάστηκε και σε 265 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με οξεία ΚΑ μετά από 90 ημέρες λήψης 10 mg ημερησίως εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην τυχαιοποιημένη μελέτη EMPULSE. [30] Τέλος αύξηση στις τιμές του αιματοκρίτη με την χρήση εμπαγλιφλοζίνης ανέδειξαν και δύο ακόμα τυχαιοποιημένες μελέτες η EMBRACE-HF και de Boer και συν. σε σχέση με το εικονικό φάρμακο οι οποίες μελέτησαν πληθυσμούς με ΚΑ ανεξαρτήτως LVEF με συνοδό παρουσία εμφυτεύσιμου ανιχνευτή πίεσης πνευμονικής αρτηρίας και ΣΔ και ΚΑ με NYHA II-IV αντίστοιχα. [31,32]

Όσον αφορά στην νταπαγλιφλοζίνη αποτελεί τον δεύτερο πιο μελετημένο παράγοντα σε σχέση με την επίδρασή της στις τιμές του αιματοκρίτη. Η πρώτη μελέτη η οποία ουσιαστικά ανέδειξε την ευεργετική δράση της νταπαγλιφλοζίνης στις τιμές του αιματοκρίτη ήταν η μεγάλη πολυκεντρική διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη DAPA-HF. [16] Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 2373 ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και τυχαιοποιήθηκαν στην λήψη 10 mg ημερησίως νταπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου για 72 εβδομάδες με στόχο να εξετασθεί το πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου και/ή της επιδείνωσης της ΚΑ. [16] Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανεδείχθη αύξηση των τιμών του

αιματοκρίτη με την χρήση νταπαγλιφλοζίνης. [16] Το συμπέρασμα αυτό ανεδείχθη και σε τρεις υποαναλύσεις της DAPA-HF καθώς η αύξηση αυτή παρέμενε ανεξαρτήτως παρουσίας ΣΔ, λήψης διουρητικών ή παρουσίας αναιμίας κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών. [33-35] Μια υποανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης DAPA-VO2 εξέτασε σε 45 ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως την επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης σε 12 εβδομάδες σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις τιμές της αιμοσφαιρίνης όπου και εδώ ανεδείχθη αύξηση των τιμών. [36] Η τυχαιοποιημένη μελέτη REFORM στην οποία 56 ασθενείς με ΣΔ και παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν στην λήψη ημερησίως 10 mg νταπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου για 1 έτος με στόχο να ελεγχθούν τυχόν μεταβολές στον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας με την χρήση MRI στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανέδειξε στην ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [37] Στα ίδια συμπεράσματα τέλος όσον αφορά στις τιμές του αιματοκρίτη σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη κατέληξαν, στα δευτερεύοντα καταληκτικά τους σημεία, και δύο προοπτικές μελέτες των Masaaki Nakase και συν. και Soga και συν. που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και χρόνια σταθερή ΚΑ αντίστοιχα. [38,39]

Η καναγλιφλοζίνη θα λέγαμε ότι είναι ο λιγότερο μελετημένος παράγοντας αφού ουσιαστικά μια τυχαιοποιημένη και μια προοπτική μελέτη εξέτασαν πληθυσμούς με ΚΑ. Πιο συγκεκριμένα στην τυχαιοποιημένη μελέτη CANDLE που συμπεριέλαβε 122 ασθενείς με ΣΔ και σταθερή χρόνια ΚΑ και που τους τυχαιοποίησε στην λήψη 100 mg ημερησίως καναγλιφλοζίνης ή γλιμεπιρίδης με στόχο να εξετάσει τις αλλαγές στις τιμές του NT-pro BNP σε χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανέδειξε αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης. [40] Τέλος η προοπτική μελέτη των Sezaί και συν. σε πληθυσμό 35 ασθενών με ΣΔ και χρόνια ΚΑ κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα όσον αφορά στις τιμές του αιματοκρίτη. [41]

Πίνακας 1. Σύνολο μελετών με την επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη

Μελέτη	Δείγμα	N	SGLT2i	Διάρκεια	Κύριο καταληκτικό σημείο	Αλλαγή σε HCT
DAPA HF trial [16]	ΚΑ με LVEF <40%	2373	N	72 εβδ.	Επιδείνωση ΚΑ ή καρδιαγγειακός θάνατος	2.41 (2.21 σε 22.62) P<0.001
REFORM trial [37]	ΣΔ και ΚΑ με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας	56	N	48 εβδ.	Διαφορά σε τελοσυστολικό όγκο αριστερής κοιλίας βάση MRI	2.89% [1.14–4.64]; P = 0.002
Υποαν. DAPA-VO2 [36]	ΚΑ με LVEF<40%	45	N	12 εβδ.	Επίδραση σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης	+ 0.55 g/dL (P = 0.012)
Masaaki Nakase και συν. [38]	ΚΑ με LVEF<40%	89	N	8 εβδ.	Αλλαγές σε eGFR	Αύξηση του αιματοκρίτη στους δύο μήνες P<0.001
Soga και συν. [39]	Χρόνια σταθερή ή ΚΑ και ΣΔ	58	N	24 εβδ.	Αλλαγή σε διαμυτροειδική ροή	41.0±4.7 σε 43.8±4.5 P=0.002
Υποαν. της DAPA-HF Petrie και συν. [33]	ΚΑ με LVEF <40%	2373	N	72 εβδ.	Επιδείνωση ΚΑ ή καρδιαγγειακός θάνατος σε σχέση με παρουσία ή όχι ΣΔ	Αύξηση τιμών αιματοκρίτη τόσο επί παρουσίας όσο και επί απουσίας ΣΔ
Υποαν. της DAPA-HF Jackson και συν. [34]	ΚΑ με LVEF <40%	2373	N	72 εβδ.	Επιδείνωση ΚΑ ή καρδιαγγειακός θάνατος σε σχέση με την λήψη διουρητικών	Αύξηση τιμών αιματοκρίτη τόσο επί λήψης διουρητικών τόσο και επί μη λήψης
Υποαν. της DAPA-HF Kieran F. Docherty και συν. [35]	ΚΑ με LVEF <40%	2373	N	72 εβδ.	Επίδραση στην διόρθωση της αναιμίας και στην επιδείνωση της ΚΑ ή τον καρδιαγγειακό θάνατο σε σχέση με την παρουσία αναιμίας κατά την αρχική μέτρηση	Αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι αναιμίας κατά την αρχική αξιολόγηση
CANDLE trial [40]	ΣΔ και χρόνια σταθερή ή ΚΑ	122	K	24 εβδ.	Αλλαγές στις τιμές του NT-pro BNP	Αύξηση κατά 1.7 ± 3.3 από αρχικές τιμές P<0.001
Sezai και συν. [41]	ΣΔ και χρόνια ΚΑ	35	K	48 εβδ.	Αλλαγές σε υποδόριο, σπλαχνικό και ολικό λίπος	38.0±1.1 σε 40.7±1.2 p=0.004

EMPERO R-Reduced trial [17]	ΚΑ με LVEF<40%	1863	E	64 εβδ.	Καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ	2.36 (2.08 to 2.63) P<0.001
EMPERO R-Preserved trial[18]	ΚΑ με LVEF>40%	2997	E	52 εβδ.	Καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ	1.94 ± 0.07;2.36 (2.17 to 2.54)
Υποαν. Της EMPERO R-Reduced Milton Packer και συν. [22]	ΚΑ με LVEF<40%	1862	E	52 εβδ.	Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης ανάλογα με την παρουσία υπερφόρτισης όγκου	+1.89±0.13 σε ασθενείς χωρίς υπερφόρτιση όγκου +2.11 ±0.16 σε ασθενείς με υπερφόρτιση όγκου
Υποαν. της EMPERO R-Preserved Gerasimos Filippatos και συν. [28]	ΚΑ με LVEF>40%	2997	E	52 εβδ.	Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την παρουσία ή όχι ΣΔ	Αύξηση τιμών αιμοσφαιρίνης ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ
Υποαν. της EMPERO R-Preserved Javed Butler και συν. [29]	ΚΑ με LVEF>40%	2997	E	52 εβδ.	Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με το φύλο	Αύξηση ανεξαρτήτως φύλου [2.03, (0.09) για άνδρες και 1.85 (0.10)] για γυναίκες
EMPULSE trial [30]	Ασθενείς με οξεία ΚΑ	265	E	12 εβδ.	Επίδραση σε βάρος, δόση διουρητικών, αλλαγές σε NT pro BNP, αιματοκρίτη και κλινικά σημεία συμφόρησης	1.71 (1.02, 2.4), 1.62 (0.88, 2.35), 1.94 (1.11, 2.76), στις 15, 30 και 90 ημέρες αντίστοιχα, P<0.0001
EMBRAC E-HF trial [31]	ΚΑ ανεξαρτήτως LVEF με συνοδό παρουσία εμφυτεύσιμου ανιχνευτή πίεσης πνευμονικής αρτηρίας	33	E	12 εβδ.	Αλλαγές στην διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας	41.6 (40.7, 42.4) στις 6 εβδομάδες 41.9 (41.0, 42.8) στις 12 εβδομάδες P<0,01
EMPA-TROPISM trial [27]	Ασθενείς χωρίς	42	E	24 εβδ.	Αλλαγές σε τελοδιαστολικό και	40± 4.6 σε 42 ±5.4 , διαφορά 2 ±3.4, P<0.05

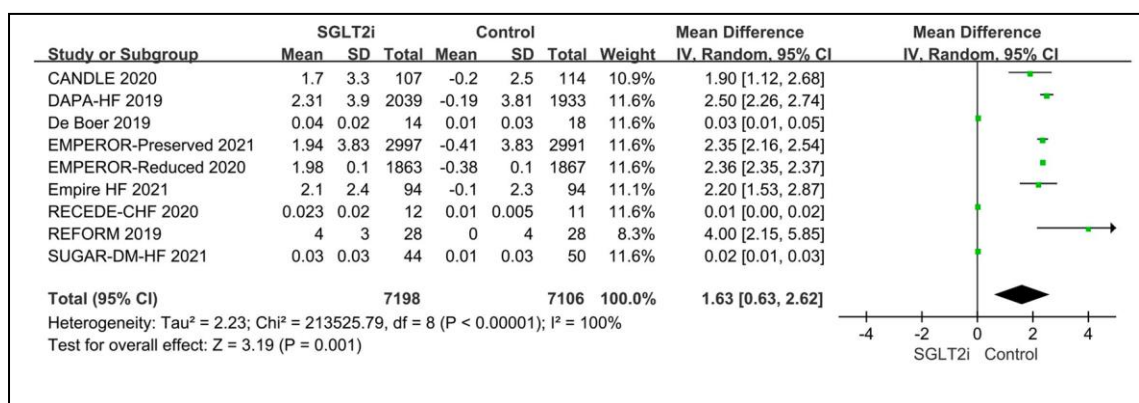
	παρουσία ΣΔ και ΚΑ με LVEF<50%				τελοσυστολικό όγκο αριστερής κοιλίας	
Υποαν. της Empire HF [26]	ΚΑ με LVEF<40%	95	E	12 εβδ.	Επίδραση στο remodeling της ΚΑ (αλλαγή σε τελοσυστολικό και τελοδιαστολικό όγκο αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και αλλαγή στον όγκο του αριστερού κόλπου)	Αύξηση 5% σε σχέση με αρχικές τιμές, σε σύγκριση με placebo (2.1% [95% CI, 1.5% to 2.8%]; P < .001)
RECEDE-CHF trail [25]	ΣΔ και ΚΑ με LVEF<40%	12	E	6 εβδ.	Μεταβολή στον 24ωρο όγκο ούρων	Αλλαγή στις 6 εβδομάδες 0.023 (0.011 to 0.035)
de Boer και συν. [32]	ΣΔ και ΚΑ με NYHA II-IV	92	Λ και E	12 εβδ.	Αλλαγές στις τιμές του NT-proBNP	Λικογλιφλοζίνη 2.5 mg→ + 0.02 (0.03) Λικογλιφλοζίνη 10 mg→ + 0.04 (0.04) Λικογλιφλοζίνη 50 mg→ + 0.03 (0.03) Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg→ + 0.04 (0.02)
SUGAR-DM-HF trial [24]	ΣΔ και ΚΑ με LVEF<40%	44	E	36 εβδ.	Αλλαγές σε τελοσυστολικό όγκο και στο global longitudinal strain της αριστερής κοιλίας με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς	Σχετική διαφορά από 0.39 (0.04) σε 0.43 (0.04); αλλαγή 0.03 (0.03) P <0.0001
Υποαν. της EMPERO R-Reduced João Pedro Ferreira και συν. [23]	ΚΑ με LVEF<40%	1822	E	52 εβδ.	Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στον αιματοκρίτη και στην αναιμία και αν η παρουσία αναιμίας επηρεάζει την δράση της εμπαγλιφλοζίνης	Αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης τόσο στους ασθενείς με παρουσία αναιμίας όσο και στους ασθενείς με απουσία αναιμίας P<0.05

N: Νταπαγλιφλοζίνη, K: Καναγλιφλοζίνη, E: Εμπαγλιφλοζίνη, Λ: Λικογλιφλοζίνη

Η επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη αναδεικνύεται και στην μετανάλυση των Min Li και συν. του 2022 στην οποία εξετάσθηκε η επίδραση των SGLT2i στην αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με ΚΑ. Στην μετανάλυση αυτή στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανεδείχθη ότι οι SGLT2i προκαλούν στους ασθενείς με ΚΑ αύξηση στις τιμές του αιματοκρίτη (MD 1.63%; 95% CI

0.63, 2.62; P = 0.001; I² = 100%). [42] (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Επίδραση των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη



Εικόνα από Li M και συν. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2022 Jul 25;21(1):139.

Επίδραση των SGLT2i στους δείκτες μεταβολισμού του σιδήρου

Αν και η επίδραση των SGLT2i όσον αφορά στην επίδραση στις τιμές του αιματοκρίτη και/ή της αιμοσφαιρίνης έχει μελετηθεί αρκετά στους ασθενείς με ΚΑ όπως είδαμε και πιο πάνω με αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έστω και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο πολύ λιγότερα είναι γνωστά όσον αφορά στους δείκτες μεταβολισμού του σιδήρου. Με δεδομένο ότι οι SGLT2i αυξάνουν τις τιμές του αιματοκρίτη από νωρίς τέθηκε το ερώτημα αν οι SGLT2i επηρεάζουν και τις τιμές στους δείκτες που αφορούν τον μεταβολισμό του σιδήρου. Μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με ΣΔ έδειχναν ότι όντως οι SGLT2i επιδρούν στον μεταβολισμό του σιδήρου γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζονταν και στους υπάρχοντες δείκτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη [43,44]. Για τους ασθενείς με ΚΑ όμως λίγα ήταν γνωστά. Η πρώτη ουσιαστικά μελέτη η οποία ασχολήθηκε με την επίδραση των SGLT2i στον μεταβολισμό του σιδήρου και κατ' επέκταση στους βιοδείκτες που σχετίζονται με αυτόν ήταν μια

υποανάλυση της DAPA-HF η οποία δημοσιεύτηκε τον 9/2022. [45] **(Πίνακας 3)**. Η υποανάλυση αυτή ουσιαστικά χρησιμοποίησε τους ασθενείς της DAPA-HF οι οποίοι είχαν διαθέσιμα στοιχεία για τους βιοδείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου. [45] Στην υποανάλυση αυτή εξετάστηκε ο επιπολασμός και οι συνέπειες της ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς αυτούς καθώς επίσης και η επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στους δείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου. [45] Εξετάστηκε επίσης η επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της DAPA-HF, σύμφωνα με την κατάσταση σιδήρου κατά την έναρξη της μελέτης. [45] Από το σύνολο των 4744 ασθενών της DAPA-HF οι 3009 είχαν διαθέσιμα στοιχεία για τους βιοδείκτες του σιδήρου ενώ οι 1314 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της ανεπάρκειας σιδήρου. [45] Στην υποανάλυση ανευρέθη ότι η νταπαγλιφλοζίνη αύξησε τις τιμές του αιματοκρίτη στους ασθενείς κατά 2.62% (95% CI, 2.40–2.85) τόσο στους ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου στις αρχικές μετρήσεις (2.27% [95% CI, 1.82–2.71]) όσο και σε αυτούς χωρίς ανεπάρκεια (3.00% [95% CI, 2.65–3.35]; αλληλεπίδραση $P=0.10$). [45] Η νταπαγλιφλοζίνη αύξησε και τις τιμές της αιμοσφαιρίνης (7.0 (95% CI, 6.2–7.9) g/L) αν και εδώ οι αυξήσεις έτειναν να είναι μεγαλύτερες στους ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια σιδήρου (7.34 [95% CI, 6.11–8.58] g/L) σε σχέση με αυτούς με ανεπάρκεια (5.42 [95% CI, 3.77–7.08] g/L; αλληλεπίδραση $P=0.06$). [45] Στους ασθενείς οι οποίοι κατά τις αρχικές μετρήσεις εμφάνιζαν αναιμία, με βάση τις τιμές του αιματοκρίτη, η νταπαγλιφλοζίνη έδειξε ότι κατάφερε να διορθώσει την αναιμία τόσο στους ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου (odds ratio, 2.43 [95% CI, 1.57–3.75]) όσο και στους ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια (odds ratio, 2.17 [95% CI, 1.40–3.37]; αλληλεπίδραση $P=0.72$). [45] Όσον αφορά στους βιοδείκτες του σιδήρου η νταπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση της TSAT, της φερριτίνης και της εψιδίνης ενώ αύξησε την TIBC, την ερυθροποιητίνη και την sTFR. [45] Αντίθετα δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα του σιδήρου στο πλάσμα του αίματος. [45]

Μία υποανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης DAPA-VO2 τον 8/2023 σε 76 ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως έδειξε ότι η χρήση της νταπαγλιφλοζίνης σχετίστηκε με αύξηση του TSAT, του sTFR και μείωση των επιπέδων της εψιδίνης σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη και ουσιαστικά επιβεβαίωσε τα ευρήματα της post-hoc ανάλυσης της DAPA-HF. [46]

Πίνακας 3. Επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στους βιοδείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου

	Νταπαγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο		Λόγος γεωμετρικών μέσων (95% CIs)
	Αρχικές τιμές (baseline)	Τελικές τιμές (12 μήνες)	Αρχικές τιμές (baseline)	Τελικές τιμές (12 μήνες)	
Σίδηρος(μmol/L)	13.9 (13.6–14.3)	13.5 (13.1–13.8)	13.7 (13.4–14.1)	13.5 (13.2–13.8)	0.99 (0.96–1.02); P=0.60
Μη κορεσμένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα (UIBC) (μmol/L)	42.2 (41.3–43.1)	43.5 (42.5–44.6)	43.1 (42.2–44.1)	42.2 (41.3–43.1)	1.04 (1.01–1.07); P=0.004
Συνολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC) (μmol/L)	58.6 (57.8–59.4)	59.8 (58.9–60.7)	59.2 (58.4–60.1)	58.1 (57.3–58.9)	1.03 (1.02–1.05); P=0.0002
Κορεσμός τρανσφερίνης (%)	23.8 (23.1–24.6)	22.5 (21.8–23.3)	23.2 (22.5–23.9)	23.3 (22.6–24.0)	0.96 (0.92–1.00); P=0.029
Φερριτίνη (ng/mL)	158.2 (150.3–166.5)	130.4 (123.6–137.6)	159.4 (151.3–167.9)	155.1 (147.1–163.5)	0.85 (0.81–0.88); P<0.0001
Εψιδίνη (ng/mL)	24.3 (22.5–26.2)	17.2 (15.8–18.8)	22.8 (21.1–24.7)	21.9 (20.2–23.7)	0.75 (0.69–0.83); P<0.0001
Ερυθροποιητίνη (mIU/mL)	23.2 (22.4–24.0)	24.9 (24.0–25.8)	22.5 (21.7–23.3)	23.6 (22.7–24.5)	1.04 (0.99–1.08); P=0.08
Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (s-TFR) (mg/L)	3.20 (3.13–3.26)	3.53 (3.46–3.61)	3.13 (3.06–3.20)	3.20 (3.13–3.27)	1.09 (1.07–1.11); P<0.0001

Για την εμπαγλιφλοζίνη η πρώτη μελέτη η οποία εξέτασε το ενδεχόμενο να προκαλεί αλλαγές στην αιμοποίηση ή στους δείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ ήταν μια υποανάλυση της Empire HF. [47] Οι δείκτες οι οποίοι εξετάστηκαν ήταν η ερυθροποιητίνη, η εψιδίνη και η ερυθροφερόνη μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. [47] Στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης υπήρξε αύξηση των τιμών της ερυθροποιητίνης σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο με προσαρμοσμένη μέση διαφορά 2.6 IU/L (95% CI 0.8–4.4; p = 0.0046). [47] Η εψιδίνη στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης μειώθηκε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με προσαρμοσμένη αναλογία μεταβολής 0,76 (95% CI 0,59–0,97, p = 0,031). [47] Τέλος για την ερυθροφερόνη σε σχέση με τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκε στατικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (προσαρμοσμένη αναλογία μεταβολής 1,17 95% CI 0,86–1,60; p = 0,31). [47] Αν και στην συγκεκριμένη υποανάλυση δεν αξιολογήθηκαν όλοι οι βιοδείκτες του σιδήρου ωστόσο από τα ανωτέρω αποτελέσματα

φάνηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη παίζει ρόλο στην αιμοποίηση και στον μεταβολισμό του σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ. [47]

Τον 3/2023 μια post hoc ανάλυση της EMPATROPISM, η EMPATROPISM-FE, εξέτασε αν η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σχετιζόταν με αλλαγές στον μυοκαρδιακό σίδηρο, το οποίο αξιολογήθηκε με MRI καρδιάς, ή με αλλαγές στις τιμές των βιοδεικτών. [48] **(Πίνακας 4)** Από τους 84 ασθενείς της EMPATROPISM οι 80 κρίθηκαν κατάλληλοι για την post hoc ανάλυση και το 90% αυτών πληρούσε τα κριτήρια της ανεπάρκειας σιδήρου. [48] Η ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης εμφάνισε μετά από έξι μήνες θεραπείας εμφάνισε αύξηση κατά 12% στον sTFR και μείωση κατά 76% και 68% στην φερριτίνη και την εψιδίνη αντίστοιχα. [48] Δεν υπήρξαν ιδιαίτερες αλλαγές στα επίπεδα σιδήρου του πλάσματος, ενώ υπήρξε τάση αύξησης στον TSAT και στα επίπεδα τρανσφερίνης. [48] Όσον αφορά στην ερυθροποιητίνη υπήρξε τάση για αύξηση των τιμών στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. [48] Στην post hoc ανάλυση ανεδείχθη επίσης στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σημαντική μείωση στις τιμές της μυοκαρδιακής παραμέτρου T2* από την MRI καρδιάς γεγονός που υποδεικνύει αναπλήρωση της περιεκτικότητας σε σίδηρο του μυοκαρδίου. [48] Με βάση τα δεδομένα αυτά οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης πιθανά σχετίζεται με την κινητοποίηση του αποθηκευμένου σιδήρου, την αύξηση της διαθεσιμότητάς του και της χρήσης του από τα καρδιομυοκύτταρα και άλλα κύτταρα καθώς επίσης και την αύξηση της επαγωγής της αιμοποίησης η οποία θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός που μεσολαβεί στις ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων SGLT2 στα κλινικά αποτελέσματα. [48]

Πίνακας 4. Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στους βιοδείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου

	Εμπαγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο	
	Αρχικές τιμές (baseline)	Τελικές τιμές (6 μήνες)	Αρχικές τιμές (baseline)	Τελικές τιμές (6 μήνες)
Σίδηρος(μmol/L)	6.2 (4.8–9.9)	6.6 (4.8–8.4)	7.4 (4.8–8.5)	7.8 (5.3–9.4)
Τρανσφερίνη, mg/dL	248.8 (233.0–273.5)	259.0 (230.5–293.5)	264.8 (228.5–292.5)	260.5 (214.5–285.5)
Κορεσμός τρανσφερίνης (%)	11.2 (7.5– 15.8)	10.5 (7.5– 14.7)	10.9 (7.1– 13.9)	12.0 (9.2– 15.3)
Φερριτίνη (μg/L)	108.1 (144.7– 177.3)	74.2 (40.7– 134.1)	83.2 (47.5– 128.9)	89.9 (54.5– 122.6)
Εψιδίνη (μg/L)	9.3 (4.3– 23.5)	6.8 (2.7– 13.8)	7.3 (3.7– 15.3)	6.7 (4.9– 11.2)
Ερυθροποιητίνη (mIU/mL)	10.1 (7.6– 15.7)	10.3 (6.4– 15.4)	10.9 (9.0– 15.6)	9.5 (6.9– 14.5)
Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (s-TFR) (ng/mL)	1393 (1167– 1678)	1436 (1266– 1787)	1522 (1182– 1789)	1338 (1149– 1711)

Συζήτηση

Στην παρούσα ανασκόπηση ανεδείχθη ότι η χρήση των SGLT2i σχετίζεται με αύξηση των τιμών τόσο του αιματοκρίτη όσο και της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης ανεδείχθη ότι η χρήση των SGLT2i στους ασθενείς αυτούς σχετίζεται με σημαντικές αλλαγές όσον αφορά στους βιοδείκτες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του σιδήρου. Συγκεκριμένα η χρήση των SGLT2i σχετίζεται με μείωση των τιμών της φερριτίνης, της εψιδίνης και του κορεσμού της τρανσφερίνης. Αντίθετα η χρήση των παραγόντων αυτών σχετίζεται με αύξηση των τιμών της ερυθροποιητίνης, της τρανσφερίνης, του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης και της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας της τρανσφερίνης.

Η ΚΑ αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να κυκλοφορήσει την απαιτούμενη ποσότητα αίματος και θρεπτικών συστατικών για την κάλυψη των απαιτήσεων του οργανισμού. [1,49] Παρά τις αλματώδεις προόδους των τελευταίων ετών όσον αφορά στις θεραπευτικές επιλογές συνεχίζει να αποτελεί ένα

μείζων πρόβλημα στην παγκόσμια δημόσια υγεία με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και επανανοσηλειών. [1-3,49] Το πρόβλημα γίνεται ακόμη μεγαλύτερο καθώς οι ασθενείς με ΚΑ αρκετά συχνά εμφανίζουν συννοσηρότητες, μη καρδιακής προέλευσης, γεγονός που καθιστά την διαχείριση των ασθενών αυτών ακόμα πιο δύσκολη ενώ επηρεάζουν τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και τα κλινικά αποτελέσματα. [3-4] Έτσι λοιπόν η αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων αποτελεί σημαντικό κομμάτι στην θεραπεία της ΚΑ. [1,3,49]

Η αναιμία και η ανεπάρκεια σιδήρου αποτελούν από τις πιο συχνές παρατηρούμενες συννοσηρότητες στην ΚΑ και σχετίζονται ανεξάρτητα με επιδείνωση της κλινικής εικόνας των ασθενών, αυξημένα ποσοστά θνητότητας και μειωμένη ποιότητα ζωής. [4,49-51] Οι ασθενείς με ΚΑ εμφανίζουν αναιμία, η οποία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζεται ως τιμή αιμοσφαιρίνης < 13 g/dl για τους άνδρες και < 12 g/dl για τις γυναίκες, σε ένα ποσοστό 30-50%. [5] Η παθογένεση της αναιμίας στους ασθενείς με ΚΑ είναι πολυπαραγοντική και διαφέρει σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. [51] Βασικό αίτιο της εμφάνισης αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ είναι η παρουσία ανεπάρκειας σιδήρου και η εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας η οποία είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς αυτούς και θα συζητηθεί ξεχωριστά παρακάτω. [5,6] Η ανεπάρκεια των άλλων απαραίτητων θρεπτικών συστατικών για την διαδικασία της αιμοποίησης (B12, φυλικό οξύ) είναι σπάνια. [5,6] Δεύτερο αίτιο αποτελεί η νεφρική δυσλειτουργία και η μειωμένη παραγωγή και απόκριση στην ερυθροποιητίνη. [5,6] Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία παράγεται στους νεφρούς από τους περισωληνιαριακούς ινοβλάστες, κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της είναι η εμφάνιση χαμηλής πίεσης οξυγόνου στους ινοβλάστες γεγονός που ενεργοποιεί τον υποξικό παράγοντα (HIF) ο οποίος επάγει την μεταγραφή του γονιδίου της ερυθροποιητίνης. [5-6,52-53] Αν και η ΚΑ προκαλεί μειωμένη νεφρική ροή αίματος και ρυθμό σπειραματικής διήθησης γεγονότα που οδηγούν σε χαμηλή πίεση οξυγόνου και αύξηση της ερυθροποιητίνης, ωστόσο η αύξηση αυτή είναι μικρότερη από το αναμενόμενο για τον βαθμό της αναιμίας υποδηλώνοντας άμβλυνση στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης. [5,53-54] Τρίτο αίτιο είναι η εμφάνιση φλεγμονής απόρροια της ΚΑ. [5,6,55] Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, που αυξάνουν στην ΚΑ, οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, καθώς επίσης και αναστολή στον πολλαπλασιασμό των προγονικών ερυθροειδών κυττάρων στον μυελό των οστών που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας χρόνιας νόσου. [5,6,55] Τέταρτον είναι η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και οι

αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, που αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας των ασθενών αυτών, καθώς η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την ερυθροποιητίνη και την αιμοποίηση από τον μυελό των οστών. [5,6,56] Τέλος η αναιμία στους ασθενείς με ΚΑ μπορεί να οφείλεται και σε αιμοαραίωση. [5,6]

Αν και η ανεπάρκεια σιδήρου έχει παραδοσιακά συσχετιστεί με την αναιμία, γνωστή ως σιδηροπενική αναιμία, ωστόσο στους ασθενείς με ΚΑ οι δύο αυτές κλινικές καταστάσεις δεν συνυπάρχουν απαραίτητα. [50,51] Στην πραγματικότητα στους ασθενείς αυτούς η ανεπάρκεια σιδήρου έχει φτωχή σχέση με τους δείκτες των ερυθροκυττάρων (αιμοσφαιρίνη-Hgb, μέσος όγκος ερυθρών-MCV, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης-MCH, μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης-MCHC, εύρος κατανομής ερυθρών-RDW και μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης δικτυερυθροκυττάρων-CHR), εμφανίζει υψηλό επιπολασμό που φτάνει έως και το 60% (με ή χωρίς παρουσία αναιμίας) και εξετάζεται ανεξάρτητα από την ερυθροποιητική κατάσταση των ασθενών. [50,57] Ο σίδηρος είναι απαραίτητος συμπράγοντας για την φυσιολογική λειτουργία πολλών ενζύμων, που συμμετέχουν σε ζωτικές κυτταρικές και οργανικές λειτουργίες, καθιστώντας τον απαραίτητο για κάθε κύτταρο του οργανισμού και ιδίως για κύτταρα με αυξημένες απαιτήσεις σε ενέργεια (πχ καρδιομυοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, κύτταρα σκελετικών μυών) ή αυξημένη μιτογόνα δραστηριότητα (πχ κύτταρα αιμοποίησης και/ή ανοσοποιητικού). [50,58] Η συνολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα είναι περίπου 35-45 mg/kg. [59] Αν και ο σίδηρος υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του σώματος κυρίως είναι κατανεμημένος στα ερυθροκύτταρα (ως τμήμα της αιμοσφαιρίνης), στα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, στα κύτταρα των σκελετικών μυών (με τη μορφή μυοσφαιρίνης) καθώς επίσης στο ήπαρ και στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, με την μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης, που λειτουργούν ως δεξαμενή αποθήκευσης σιδήρου. [5,58-59] Η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη η οποία σχηματίζεται μετά την ένωση του σιδήρου με την αποφερριτίνη και είναι ένας καλός δείκτης των αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό. [60,61] Η ισορροπία του σιδήρου στον οργανισμό διατηρείται μέσω της εντερικής απορρόφησης 1-2 mg ημερησίως (5-10% από τα 15-25 mg της διατροφικής πρόσληψης σιδήρου) που εξισορροπεί τις απώλειες μέσω του εντέρου, του δέρματος, των ούρων και της εμμήνου ρύσεως. [5,58-59] Σπουδαίο ρόλο στην ισορροπία παίζει και η καταστροφή των γηρασμένων ερυθροκυττάρων από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα που παρέχει περίπου 25 mg σιδήρου ημερησίως, ποσότητα επαρκή για την παραγωγή νέων ερυθροκυττάρων. [59] Η φερροπορτίνη είναι μια πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται στα εντερικά κύτταρα του

δωδεκαδακτύλου, στο ήπαρ και στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα και ρυθμίζει τόσο την εντερική απορρόφηση όσο και την απελευθέρωση σιδήρου από το ήπαρ και τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα στο πλάσμα. [58-59] Εκεί ο σίδηρος συνδεόμενος με την τρανσφερίνη (μια β-σφαιρίνη) μπορεί να μεταφερθεί σε όλα τα κύτταρα του σώματος και να απελευθερωθεί στο κυτταρόπλασμα μέσω ενδοκύτωσης μετά την σύνδεση της τρανσφερίνης με τους υποδοχείς της τρανσφερίνης των κυττάρων. [62] Η έκφραση της φερροπορτίνης ρυθμίζεται από μια πρωτεΐνη που παράγεται στα ηπατοκύτταρα την εψιδίνη καθώς σύνδεση της φερροπορτίνης με την εψιδίνη προκαλεί αποδόμηση της πρώτης γεγονός που οδηγεί σε αναστολή της πρόσληψης του σιδήρου των τροφών, αλλά και της απόδοσης του αποθηκευμένου σιδήρου στην περιφέρεια. [63] Η εψιδίνη αυξάνεται επί αυξημένων ποσοτήτων σιδήρου στον οργανισμό ή από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και παίζει σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση ανεπάρκειας σιδήρου σε διάφορα νοσήματα. [63] Η ομοιόσταση του σιδήρου στα κύτταρα είναι πολύ σημαντική καθώς ο σίδηρος του κυτταροπλάσματος χρησιμοποιείται από τα μιτοχόνδρια για παραγωγή της αιμοσφαιρίνης (στα ερυθροκύτταρα) και ATP στα μυοκαρδιακά κύτταρα. [50,59] Τα επίπεδα του κυτταροπλασματικού σιδήρου ελέγχονται αυστηρά από τις προαναφερθείσες πρωτεΐνες και ιδίως από την φερριτίνη. [50,59-61] Έτσι σε καταστάσεις έλλειψης κυτταροπλασματικού σιδήρου έχουμε λυσοσωματική καταστροφή της φερριτίνης για απόδοση σιδήρου μια διαδικασία γνωστή ως φερριτινοφαγία που εξασφαλίζει επαρκή επίπεδα σιδήρου στο κύτταρο. [59-63] Αντίθετα σε καταστάσεις μεγάλης αύξησης των επιπέδων του κυτταροπλασματικού σιδήρου αυτός αποθηκεύεται σε μια μη ενεργή μορφή σιδήρου στην φερριτίνη γιατί μεγάλες αυξήσεις δύναται να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες και μια αποπτωτική διαδικασία του κυττάρου γνωστή ως φερρόπτωση με αποτέλεσμα την καταστροφή του. [59-63] Η ανεπάρκεια σιδήρου στους ασθενείς χωρίς ΚΑ προκαλεί αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων τρανσφερίνης (και κατά συνέπεια την διαλυτή μορφή του-sTFR), μείωση της εψιδίνης και της φερριτίνης. [59] Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει άμεση μέτρηση των κυτταροπλασματικών επιπέδων σιδήρου στην κλινική πράξη και οι ανωτέρω αλλαγές αξιολογούν ουσιαστικά τις κυτταρικές αποκρίσεις για την αποκατάσταση των χαμηλών επιπέδων κυτταροπλασματικού σιδήρου. [59,64-65] Έτσι η διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου σε αυτούς του ασθενείς ορίζεται ως επίπεδα φερριτίνης < 12-40 μg/dL. [64,65] Αντίθετα η διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ είναι λίγο πιο περίπλοκη καθώς οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής λόγω της ΚΑ και εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα

εψιδίνης. [58] Τα αίτια της ανεπάρκειας του σιδήρου στην ΚΑ θα μπορούσαν να χωριστούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες: α) ανεπαρκής πρόσληψη, β) μειωμένη απορρόφηση και γ) αυξημένη απώλεια. [50] Η ανεπαρκής πρόσληψη φαίνεται πως οφείλεται στον υποσιτισμό και/ή στην καχεξία που δύναται να προκαλέσει η ΚΑ και τα αίτια είναι πολυπαραγοντικά μεταξύ των οποίων η κόπωση, η δύσπνοια και ο πρώιμος κορεσμός. [7,50] Ρόλο στην ανεπαρκή πρόσληψη φαίνεται πως μπορεί να παίζει και η γενετική συνιστώσα. [50] Όσον αφορά στην μειωμένη απορρόφηση ρόλο φαίνεται πως παίζουν διάφοροι παράγοντες. [50,51] Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η εντερική συμφόρηση που προκαλεί η ΚΑ, η χρόνια φλεγμονή που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης και άλλων προφλεγμονώδων κυτοκινών μεταξύ των οποίων ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-6 καθώς επίσης και η υπερχλωριδρία και η αλκάλωση, κυρίως λόγω χρήσης φαρμάκων όπως οι αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων, τα οποία σε συνέργεια προκαλούν μειωμένη απορρόφηση σιδήρου. [7,50-51] Η αυξημένη απώλεια μπορεί να οφείλεται είτε σε γαστρεντερική απώλεια κυρίως εξαιτίας της χρήσης φαρμάκων μεταξύ των οποίων τα αντιαιμοπεταλιακά και/ή τα αντιπηκτικά είτε σε οποιαδήποτε άλλη τοποθεσία. [7,50-51] Τέλος ρόλο στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ανεπάρκειας σιδήρου φαίνεται πως παίζει η αυξημένη νευροορμονική δραστηριότητα που εμφανίζει η ΚΑ γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκφραση του mRNA του υποδοχέα της τρανσφερίνης με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη σιδήρου από τα μυοκαρδιοκύτταρα. [66] Η ανεπάρκεια σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ χαρακτηρίζεται είτε ως απόλυτη, είτε ως λειτουργική ή και τα δύο. [50-51] Απόλυτη ανεπάρκεια έχουμε όταν η συνολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα είναι μειωμένη ενώ λειτουργική όταν η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι φυσιολογική ή αυξημένη όμως δεν υπάρχει διαθέσιμη ποσότητα σιδήρου στους ιστούς-στόχους λόγω δέσμευσης του σιδήρου στις δεξαμενές αποθήκευσης (κακή κατανομή δηλαδή του σιδήρου). [5] Στην ΚΑ η ανεπάρκεια σιδήρου είναι κυρίως λειτουργική και κύριο αίτιο είναι η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί η ΚΑ (κυρίως μέσω της εψιδίνης και των προφλεγμονωδών κυτοκινών) και κατ' επέκταση η εμφάνιση αναιμίας χρονίας νόσου. [50-51] Ουσιαστικά μέσω των φλεγμονωδών αυτών μονοπατιών έχουμε ένα μπλοκάρισμα του κυτταροπλασματικού σιδήρου καθώς αυξάνεται η σύνθεση της φερριτίνης (άρα και τα επίπεδά της) και μειώνεται η αυτοφαγική ροή της φερριτινοφαγίας με αποτέλεσμα να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο κυτταροπλασματικός σίδηρος και να έχουμε ψευδώς χαμηλά επίπεδα. [5] Η διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ σύμφωνα με τις πρόσφατες

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ) γίνεται με την χρήση της φερριτίνης καθώς επίσης και με τον κορεσμό της τρανσφερίνης (TSAT). [1] Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΚΑ ανεπάρκεια σιδήρου ορίζεται ως τιμή φερριτίνης ορού < 100 ng/ml ή τιμές φερριτίνης 100-299 ng/ml και TSAT $< 20\%$. [1,51] Ο TSAT είναι ο λόγος της συγκέντρωσης του σιδήρου στον ορό και της συνολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC) εκφρασμένος ως ποσοστό. [67] Η TIBC είναι η μέγιστη ποσότητα του σιδήρου που μπορεί να συνδεθεί με την τρανσφερίνη και ουσιαστικά αποτελεί ένα μέτρο του συνόλου της συγκέντρωσης της τρανσφερίνης στον οργανισμό αφού ασήμαντες ποσότητες σιδήρου στο πλάσμα συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες. [68] Ο ορισμός για την ανεπάρκεια σιδήρου της ΕΚΕ στους ασθενείς με ΚΑ παραμένει ακόμα αντικείμενο μεγάλης συζήτησης καθώς στηρίζεται αρκετά στις μετρήσεις των επιπέδων φερριτίνης. [1] Όμως η φερριτίνη εκτός από την ιδιότητά της ως δείκτη επάρκειας αποθεμάτων σιδήρου αποτελεί επίσης και μια πρωτεΐνη οξείας φάσης όπου δύναται να αυξηθεί σε φλεγμονώδεις καταστάσεις μεταξύ των οποίων οι λοιμώξεις, ο καρκίνος καθώς και η ΚΑ όπως προαναφέρθηκε. [50,61] Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται υψηλότερα διαγνωστικά όρια της φερριτίνης στους ασθενείς με ΚΑ. [1] Έχει ανευρεθεί επίσης ότι ασθενείς με ΚΑ και τιμές φερριτίνης < 100 ng/ml και TSAT $> 20\%$ έχουν επάρκεια σιδήρου μετά από χρώση του μυελού των οστών που αποτελεί την gold standard εξέταση για τον ορισμό της ανεπάρκειας σιδήρου. [65] Για τους ανωτέρω λόγους για την ακριβέστερη διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ έχουν γίνει διάφορες προτάσεις μεταξύ των οποίων και η χρήση του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (s-TFR) που αποτελεί μια κυκλοφορούσα μορφή του υποδοχέα της τρανσφερίνης στον ορό, καθώς προέρχεται από την πρωτεόλυση του μεμβρανικού υποδοχέα της τρανσφερίνης, και υψηλές τιμές του αντικατοπτρίζουν εξάντληση των αποθεμάτων του ενδοκυττάριου σιδήρου, ενώ δεν επηρεάζεται από την φλεγμονή. [1,50] Ωστόσο η χρήση του δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα στην κλινική πράξη. [1] Στην κλινική πράξη είναι δύσκολο να γίνει ο διαχωρισμός μεταξύ απόλυτης και λειτουργικής ανεπάρκειας αν και φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ μάλλον υποφέρουν από λειτουργική έλλειψη σιδήρου. [1,50] Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι εμφανίζουν αυξημένες τιμές επιδίνης και φερριτίνης, οι οποίες αυξάνονται περισσότερο με την επιδείνωση της ΚΑ, και από το γεγονός πως τα κλινικά οφέλη στα συμπληρώματα σιδήρου εμφανίζονται μόνο στην ενδοφλέβια χορήγηση και όχι στην από του στόματος χορήγηση. [1,50]

Τόσο η αναιμία όσο και η ανεπάρκεια σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη διαθεσιμότητα σε οξυγόνο και οξειδωτική ικανότητα στα κύτταρα του μυοκαρδίου. [4-7,50-51] Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των μιτοχονδρίων και κατά συνέπεια την μειωμένη παραγωγή ATP. [50-51] Αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε δομικές και/ή λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο όπως είναι η εμφάνιση υπερτροφίας και η επίταση του μυοκαρδιακού remodeling. [4-7,50-51] Αυτά οδηγούν σε αυξημένο μυοκαρδιακό έργο και αυξημένες ανάγκες σε ενέργεια οδηγώντας στην εμφάνιση ενός φαύλου κύκλου που ως τελική συνέπεια έχει την επιδείνωση της ΚΑ. [4-7,50-51]

Από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητό ότι η διόρθωση τόσο της αναιμίας όσο και της ανεπάρκειας του σιδήρου αποτελούν καρδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς και θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο θεραπείας στους ασθενείς με ΚΑ. [50] Αρχικά για την διόρθωση της αναιμίας στους ασθενείς με ΚΑ χρησιμοποιήθηκαν παράγοντες διέγερσης της ερυθροποιητίνης. [66] Αν και κάποιες μικρές μελέτες παρατήρησης έδειξαν μια τάση για βελτίωση στην λειτουργική ικανότητα των ασθενών καθώς επίσης και μείωση των νοσηλείων με την χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με ΚΑ η τυχαιοποιημένη μελέτη RED-HF όχι μόνο δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα αυτά σε 2278 ασθενείς με ΚΑ και αναιμία με την χρήση δαρμπεποετίνης άλφα, μιας ανασχεδιασμένης μορφής ερυθροποιητίνης, αλλά έδειξε και αύξηση του κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια. [67] Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ (με κλάσμα εξωθήσεως < 50%) και ανεπάρκεια σιδήρου μειώνει τα συμπτώματα, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και την ικανότητα για άσκηση. [68-69] Μάλιστα μεταanalύσεις αυτών των μελετών έδειξαν ότι μπορεί να μειώσουν επίσης τόσο την θνητότητα όσο και τις επανανοσηλείες για απορρύθμιση της ΚΑ. [68-69] Για τον λόγο αυτό η ΕΚΕ έχει εντάξει την χρήση του ενδοφλέβιου σιδήρου ως θεραπεία σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΑ (με κλάσμα εξωθήσεως < 50%) και ανεπάρκεια σιδήρου. [9]

Οι SGTL2i, μία κατηγορία φαρμάκων που αρχικά ξεκίνησε ως αντιδιαβητική θεραπεία, γρήγορα ανέδειξαν μέσα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ευεργετικά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ κυρίως όσον αφορά στην μείωση των επανανοσηλείων για ΚΑ όσο και στην θνητότητα. [70-73] Μάλιστα τα οφέλη αυτά διατηρούνταν ακόμα και επί απουσίας ΣΔ έτσι ώστε στις μέρες μας να θεωρούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με ΚΑ. [1,49,70-73] Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εντατική έρευνα από την παγκόσμια βιβλιογραφία ώστε να γίνουν κατανοητοί

οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ευοδώνονται τα οφέλη των SGLT2i στους ασθενείς με ΚΑ.[72-73] Ένας από τους μηχανισμούς που έχει προταθεί είναι η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. [74] Ήδη από τις πρώτες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που έγιναν όπως η EMPAREG ανεδείχθη ότι στους ασθενείς με ΣΔ οι SGLT2i εμφάνιζαν αύξηση στις τιμές του αιματοκρίτη, αποτελέσματα τα οποία επιβεβαιώθηκαν από μεγάλες μεταanalύσεις των μελετών αυτών. [13-14,16] Οι Xiaonan Wang και συν. σε μια ανασκόπηση και μετανάλυση 40 τυχαιοποιημένων μελετών με σύνολο 21050 ασθενείς με ΣΔ έδειξαν ότι η χρήση SGLT2i σχετίστηκε με αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με SGLT2i (WMD 2.67%, 95% CI, 2.53 to 2.82; $P < 0.001$). [75] Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Mehmet Kanbay και συν. σε μια μετανάλυση 17 τυχαιοποιημένων μελετών καθώς ανεδείχθη ότι η χρήση SGLT2i στους ασθενείς με ΣΔ σχετίστηκε τόσο με αύξηση των τιμών τόσο του αιματοκρίτη (MD 1.32%, 95% CI 1.21-1.44, $P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$) όσο και της αιμοσφαιρίνης (MD 5.60 g/L, 95% CI 3.73-7.47 g/L, $P < 0.00001$, $I^2 = 94\%$) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. [76] Τα αποτελέσματα των SGLT2i στις τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης εμφανίζονταν ακόμα και στους ασθενείς με ΣΔ και χρόνια νεφρική νόσο στους οποίους συχνά συνυπάρχει αναιμία (λόγω της χρόνιας νεφρικής νόσου) όπως ανεδείχθη από την μετανάλυση των Wei Qu και συν. [77] Όπως ανεδείχθη και στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας τα αποτελέσματα αυτά των SGLT2i στην αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη εμφανίζονται και στους ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ.

Οι SGLT2i όμως φαίνεται πως παίζουν ρόλο όχι μόνο στην αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης αλλά και στον μεταβολισμό του σιδήρου γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζεται από τις μεταβολές που προκαλούν στους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη για την εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου. Το 2019 οι Mazer και συν. σε μια υποανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης EMPA-HEART CardioLink-6 εξέτασαν την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης μετά από έξι μήνες σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη στα επίπεδα της ερυθροποιητίνης, των δεικτών του σιδήρου καθώς επίσης και στη μορφολογία των ερυθροκυττάρων σε 82 ασθενείς με ΣΔ και σταθερή στεφανιαία νόσο. [78] Ανεδείχθη ότι η χρήση εμπαγλιφλοζίνης σχετίστηκε με αύξηση των τιμών της ερυθροποιητίνης (μέση διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων 3.86 mIU/mL [95% CI 0.99, 6.74], $P < 0.05$ στον πρώτο μήνα και 1.91 mIU/mL [95% CI -0.96, 4.78], $P = 0.19$ στους έξι μήνες), μείωση

των τιμών της φερριτίνης (μέση διαφορά -21.83 ug/L [95% CI -37.96, -5.70], $P<0.01$), αύξηση των τιμών του εύρους κατανομής των ερυθροκυττάρων (RDW) (μέση διαφορά 0,73 % [95% CI 0.12, 1.33], $P=0.01$) και αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη (2.34% [95% CI 1.1, 3.57], $P<0.001$). [78] Όσον αφορά στους υπόλοιπους δείκτες του σιδήρου ανευρέθη τάση μείωσης των τιμών του σιδήρου (μέση διαφορά -0.79 umol/L [95% CI -3.31, 1.74], $P=0.53$), αύξηση της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (μέση διαφορά 0,30 umol/L [95% CI -1.93, 2.53], $P=0.78$) και μείωση του κορεσμού τρανσφερίνης (μέση διαφορά -0,01 % [95% CI -0.05, 0.02], $P=0.47$). [78] Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα από τα ανωτέρω αποτελέσματα ότι η αναστολή των SGLT2 υποδοχέων από την εμπαγλιφλοζίνη στους ασθενείς με ΣΔ πιθανά διεγείρει την ερυθροποίηση μέσω μιας πρώιμης αύξησης στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης. [78]

Οι Husam Ghanim και συν. σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 52 ασθενών με ΣΔ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε είτε νταπαγλιφλοζίνη (10 mg ημερησίως) είτε placebo για 12 εβδομάδες, έδειξαν ότι η χρήση της νταπαγλιφλοζίνης οδήγησε σε αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη και μείωση των επιπέδων της εψιδίνης. [79] Πιο συγκεκριμένα η χρήση νταπαγλιφλοζίνης σχετίστηκε με αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης (από 13.4 ± 0.3 σε 13.9 ± 0.4 g/L, $p=0.02$), του αιματοκρίτη (από 41.3 ± 0.9 σε $43.5\pm1.0\%$, $p=0.02$), της ερυθροποιητίνης (από 11.3 ± 1.4 σε 17.4 ± 2.5 mU/ml, $p=0.074$), της τρανσφερίνης (από 298 ± 10 σε 315 ± 11 mg/dL, $p=0.027$), του TIBC (από 373 ± 12 σε 395 ± 13 μg/dL, $p=0.097$) και της ερυθροφερρόνης (από 1.48 ± 0.73 σε 2.98 ± 1.61 ng/ml, $p=0.024$) μιας πρωτεΐνης που παράγεται από τους ερυθροβλάστες και αναστέλλει την έκφραση της εψιδίνης. [79] Από την άλλη η νταπαγλιφλοζίνη σχετίστηκε με μείωση των τιμών της εψιδίνης (από 193 ± 24 σε 149 ± 20 ng/ml, $p=0.007$), της φερριτίνης (από 10.75 ± 1.32 σε 5.92 ± 0.88 ng/ml, $p=0.0011$), του σιδήρου (από 92 ± 5 σε 80 ± 6 μg/dL, $p=0.035$) και του κορεσμού της τρανσφερίνης (από 24 ± 1 σε 20 ± 2 %, $p=0.005$). [79] Από τα ανωτέρω αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νταπαγλιφλοζίνη οδηγεί σε διπλή αναστολή της εψιδίνης τόσο με άμεση μείωση της συγκέντρωσής της όσο και με έμμεση μέσω αύξησης του αναστολέα της, και συγκεκριμένα την ερυθροφερρόνη, που οφείλεται στην αύξηση της ερυθροποιητίνης. [79] Η μείωση της εψιδίνης έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση του σιδήρου από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες, την μεταφορά του, μέσω της τρανσφερίνης, σε διάφορες θέσεις στον οργανισμό και την σύνθεση πρωτεϊνών που χρειάζονται σίδηρο μεταξύ των οποίων και η αιμοσφαιρίνη. [79] Η επίδραση των SGLT2i στους βιοδείκτες του

σιδήρου φαίνεται, όπως ανεδείχθη και στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ότι ισχύουν και στους ασθενείς με ΚΑ.

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν και με βάση τα ανωτέρω συμπεράσματα ότι οι SGLT2i στους ασθενείς με ΚΑ έχουν σημαντικές επιδράσεις όχι μόνο στον αιματοκρίτη και στην αιμοσφαιρίνη αλλά και στον μεταβολισμό του σιδήρου όπως αντικατοπτρίζεται από την επίδρασή τους στους διάφορους βιοδείκτες του σιδήρου. Εύλογα γεννώνται τα ερωτήματα μέσω ποιών μηχανισμών προκαλείται η αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη και μέσω ποιών μηχανισμών οι SGLT2i επιδρούν στον μεταβολισμό του σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ. Οι SGLT2i φαίνεται ότι επάγουν την ενδογενή αιμοποίηση και μειώνουν την λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου βελτιώνοντας τα κυτταροπλασματικά επίπεδα σιδήρου. [80-81] Πιο συγκεκριμένα οι δράσεις αυτές ευοδώνονται μέσω δύο κύριων συνιστωσών που είναι α) η αύξηση των επιπέδων της σιρτουίνης-1 (SIRT-1) και β) η άμεση μείωση της χρόνιας φλεγμονής οι οποίες λειτουργούν συνεργικά. [21,82-83] Οι SGLT2i δημιουργούν μια κατάσταση στέρησης θρεπτικών συστατικών γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των σηματοδοτικών μορίων που ανταποκρίνονται στην στέρηση των θρεπτικών συστατικών και κυρίως της SIRT-1. [81-82] Η SIRT-1 είναι ένα πρωτεϊνικό ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στον κυτταρικό πυρήνα και παίζει σπουδαίο ρόλο στην ομοιόσταση των κυττάρων. [84] Λόγω της αναστολής των SGLT2 υποδοχέων από τους SGLT2i έχουμε την απώλεια μεγάλης ποσότητας θερμίδων στα ούρα μέσω της γλυκοζουρίας. [81-84] Η απάντηση στην κατάσταση νηστείας που δημιουργείται γίνεται κυρίως μέσω της SIRT-1 και έχει ως αποτέλεσμα τα κύτταρα να μειώνουν τις αποθήκες γλυκογόνου (αύξηση γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης) και λιπιδίων, ενώ γίνεται μετατόπιση από τον οξειδωτικό μεταβολισμό που βασίζεται στη γλυκόζη στην οξείδωση των λιπαρών οξέων που έχει ως αποτέλεσμα την κετογένεση. [81-84] Εκτός όμως από τις μεταβολικές της δράσεις η SIRT-1 αυξάνει τα επίπεδα του παράγοντα που επάγεται από την υποξία τον HIF-2a (υποξικός παράγοντας) ο οποίος είναι ο κύριος υπεύθυνος για την αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης. [81-82] Αυτό συνεπάγεται πως έχουμε αύξηση της διαδικασίας της ενδογενούς αιμοποίησης. [81-82] Για να υπάρξει η αύξηση αυτή δεν αρκεί μόνο η αύξηση της ερυθροποιητίνης αλλά θα πρέπει να υπάρχουν και επαρκή επίπεδα κυτταροπλασματικού σιδήρου. [81-84] Αυτό επιτυγχάνεται καθώς αρχικά η SIRT-1 μειώνει τη σύνθεση της εψιδίνης στα ηπατοκύτταρα και στα μακροφάγα γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο και την απελευθέρωση σιδήρου από τα ηπατοκύτταρα και τα

μακροφάγα. [81-84] Ρόλο εδώ παίζουν και οι ίδιοι οι SGLT2i με άμεση δράση στην μείωση της φλεγμονής (επομένως και των επιπέδων εψιδίνης και φερριτίνης) στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στα κύτταρα του μυελού των οστών. [85] Επίσης η SIRT-1 αυξάνει την PGC-1α, μια πρωτεΐνη που παίζει σπουδαίο ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού της κυτταρικής ενέργειας, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του υποδοχέα της τρανσφερίνης (και κατ' επέκταση και του sTFR). [86] Τέλος η SIRT-1 αυξάνει την φερριτινοφαγία (μείωση των επιπέδων φερριτίνης) είτε άμεσα μέσω αύξησης της αυτοφαγικής ροής είτε έμμεσα μέσω του HIF-2α ο οποίος αυξάνει και αυτός την φερριτινοφαγία μέσω της πρωτεΐνης NCOA4. [81-82,86] Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των κυτταροπλασματικών επιπέδων σιδήρου. [81-82] Με την αύξηση της ερυθροποιητίνης και την αύξηση των κυτταροπλασματικών επιπέδων σιδήρου έχουμε αύξηση της αιμοποίησης γεγονός που συνεπάγεται περαιτέρω αύξηση των υποδοχέων τρανσφερίνης, μείωση του κορεσμού της τρανσφερίνης, της φερριτίνης και της εψιδίνης. [81-87] Μέσω της επαγωγής της αιμοποίησης αυξάνεται η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (αύξηση και του αιματοκρίτη) και η μάζα των ερυθροκυττάρων στα αιμοπαραγωγά κύτταρα ενώ μέσω της αύξησης των επιπέδων του κυτταροπλασματικού σιδήρου δίνεται η δυνατότητα στα μυοκαρδιακά κύτταρα που είχαν έλλειψη σιδήρου να συνθέσουν πρωτεΐνες οι οποίες είναι απαραίτητες για την παραγωγή ATP άρα και ενέργειας. [81-87] Η αύξηση των υποδοχέων της τρανσφερίνης επίσης προάγει επίσης την διαδικασία της αυτοφαγικής κάθαρσης των κατεστραμμένων μιτοχονδρίων, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων όσο και για την καρδιοπροστασία. [21, 81-82] Οι προαναφερθείσες δράσεις των SGLT2i ουσιαστικά υποδεικνύουν μια μείωση στην λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου στους ασθενείς με ΚΑ. [21,83] Η μείωση της λειτουργικής ανεπάρκειας του σιδήρου αυξάνει τον διαθέσιμο κυτταροπλασματικό σίδηρο και ίσως εξηγεί την ικανότητα των SGLT2i να αυξάνουν την παραγωγή ATP στην καρδιά και να προάγουν την ερυθροποίηση στα κύτταρα του μυελού των οστών. [21,83] Αυτές οι ταυτόχρονες δράσεις πιθανά εξηγούν και γιατί η ερυθροποίηση είναι στενά παράλληλη και προβλέπει την καρδιοπροστατευτική δράση αυτών των φαρμάκων. [21,83] Τα ανωτέρω συμπεράσματα πιθανώς εξηγούν και το γιατί ενώ με την χρήση των SGLT2i εμφανίζεται επιδείνωση των βιοδεικτών του σιδήρου ωστόσο η διαδικασία της ερυθροποίησης συνεχίζεται ενώ παραμένουν και τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη και πως η διαδικασία της ερυθροποίησης δεν επηρεάζεται ακόμα σε εκείνους με διάγνωση ανεπάρκειας σιδήρου πριν από την θεραπεία με SGLT2i. [21,83] Αυτές οι

ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις εγείρουν σημαντικά ερωτήματα σχετικά με την τρέχουσα εξάρτησή μας από τη μέτρηση των κυκλοφορούντων βιοδεικτών ομοιόστασης σιδήρου ώστε να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με το επίπεδο του κυτταροπλασματικού σιδήρου όταν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με SGLT2i. [21,83]

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε και με βάση τα ανωτέρω στοιχεία ότι οι SGLT2i είναι παράγοντες οι οποίοι στους ασθενείς με ΚΑ αυξάνουν τις τιμές του αιματοκρίτη και επηρεάζουν και τους βιοδείκτες που αντικατοπτρίζουν τον μεταβολισμό του σιδήρου στην κλινική πράξη. Όλα αυτά πιθανά οφείλονται στην βελτίωση της λειτουργικής ανεπάρκειας του σιδήρου που συχνά υπάρχει στους ασθενείς αυτούς και ενδεχομένως αυτό αποτελεί έναν από τους πρωτεύοντες καρδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς των SGLT2i. Σίγουρα θα χρειαστούν μεγαλύτερες και αναλυτικότερες μελέτες στο μέλλον ώστε να μπορέσουν να τεκμηριωθούν πλήρως οι υποθέσεις αυτές.

Βιβλιογραφία

1. 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.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287.
 3. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):27-34.
 4. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2007-2011.
 5. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98.
 6. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):501-11.
 7. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):2368-2379.
 8. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 20;71(7):782-793.
 9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, 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, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines

- for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
10. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 20;8:777861.
 11. 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.
 12. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jan;13(1):11-26.
 13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
17. 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.
 18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-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.
 19. 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.
20. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Çavuşoğlu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferović J, Jhund PS, Dattilo G, Čelutkienė J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainščak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1495-1503.
21. Packer M. How can sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022 Dec;24(12):2287-2296.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 23;77(11):1381-1392.

23. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, Zeller C, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022 Apr;24(4):708-715.
24. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, Mark PB, McMurray JJV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021 Feb 9;143(6):516-525.
25. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation.* 2020 Nov 3;142(18):1713-1724.
26. Omar M, Jensen J, Ali M, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Tuxen CD, Möller S, Gustafsson F, Køber L, Schou M, Møller JE. Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jul 1;6(7):836-840.
27. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V,

- Badimon JJ; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan 26;77(3):243-255.
28. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, Green JB, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker SD; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. 2022 Aug 30;146(9):676-686.
 29. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Ferreira JP, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra VK, Giannetti N, Iwata T, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah SJ, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1046-1055.
 30. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, Tromp J, Ferreira JP, Nassif ME, Psotka MA, Brueckmann M, Salsali A, Blatchford JP, Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023 Jan 1;44(1):41-50.
 31. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, Lamba S, Bhatt K, Brush J, Civitello A, Gordon R, Jonsson O, Lampert B, Pelzel J, Kosiborod MN. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021 Apr 27;143(17):1673-1686.
 32. de Boer RA, Núñez J, Kozlovski P, Wang Y, Proot P, Keefe D. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin vs placebo or

- empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;86(7):1346-1356.
33. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.
 34. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohlávek J, Bengtsson O, de Boer RA, Böhm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukát A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JJV. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1040-1054.
 35. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Schou M, Sjöstrand M, Solomon SD, Jhund PS, McMurray JJV; DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):617-628.

36. Lorenzo M, Miñana G, Palau P, Amiguet M, Seller J, Garcia Pinilla JM, Domínguez E, Villar S, DE LA Espriella R, Núñez E, Górriz JL, Valle A, Bodí V, Sanchis J, Bayés-Genis A, Núñez J; DAPA-VO2 Investigators. Short-term Changes in Hemoglobin and Changes in Functional Status, Quality of Life and Natriuretic Peptides After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2023 May;29(5):849-854.
37. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AMJ, Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020 Jun;43(6):1356-1359.
38. Nakase M, Ninomiya K, Horiuchi Y, Sekiguchi M, Watanabe Y, Setoguchi N, Asami M, Yahagi K, Yuzawa H, Komiyama K, Tanaka J, Aoki J, Tanabe K. Impact of dapagliflozin on the renal function and damage in patients with heart failure with a reduced ejection fraction. *Intern Med.* 2023 May 31.
39. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, Matsumoto K, Shite J, Takaoka H, Doi T, Hirata KI. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Oct 8;17(1):132.
40. Tanaka A, Hisauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Tomiyama H, Sata M, Ueda S, Oyama JI, Kitakaze M, Murohara T, Node K; CANDLE Trial Investigators. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Heart Fail.* 2020 Aug;7(4):1585-1594.

41. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Tanaka M. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 5;18(1):76.
42. Li M, Yi T, Fan F, Qiu L, Wang Z, Weng H, Ma W, Zhang Y, Huo Y. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Jul 25;21(1):139.
43. Yaribeygi H, Maleki M, Nasimi F, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and hematopoiesis. *J Cell Physiol*. 2022 Oct;237(10):3778-3787.
44. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, Keszei AP, Marx N, Lehrke M. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2814-2818.
45. Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, Køber L, Kosiborod MN, Hammarstedt A, Langkilde AM, Lindholm D, Little DJ, Sjöstrand M, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Morrow DA, Schou M, Solomon SD, Sattar N, Jhund PS, McMurray JJV; DAPA-HF Investigators and Committees. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):980-994.
46. Lorenzo M, Jacobs-Cachá C, Palau P, Amiguet M, Seller J, Núñez E, Espriella R, Górriz JL, Miñana G, Sanchis J, Bayés-Genis A, Soler MJ, Packer M, Núñez J; DAPA-VO2 Investigators. Short-Term Changes in Peak VO₂ After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure Across Iron Status. *JACC Heart Fail*. 2023 Aug 22:S2213-1779(23)00397-9.

47. Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, El Fassi D, Møller HJ, Lindholm Kurtzhals JA, Styrishave B, Kistorp C, Tuxen C, Poulsen MK, Faber J, Køber L, Gustafsson F, Møller JE, Schou M, Jensen J. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2023 Feb;25(2):226-234.
48. Angermann C, Santos-Gallego C, Requena-Ibanez J, Sehner S, Zeller T, Gerhardt L, Maack C, Sanz J, Frantz S, Fuster V, Ertl G, Badimon JJ. Empagliflozin effects on iron metabolism as a possible mechanism for improved clinical outcomes in non-diabetic patients with systolic heart failure. *Nat Cardiovasc Res* (2023).
49. 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.
50. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Grote Beverborg N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021 Dec 27;11(1):125.
51. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* 2019 Jan;7(1):36-46.
52. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol.* 2020 Jan 17;10:1534.

53. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):166-71.
54. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2232-7.
55. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2055-9.
56. 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.
57. Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner-Borja P, Rozentryt P, Poloński L, Banasiak W, Ponikowski P, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):114-122.
58. Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, Oudit GY. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Jul 1;1865(7):1925-1937.

59. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1(Suppl 1):S6-S20.
60. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760-9.
61. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104.
62. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003 Mar;329(1-2):9-22.
63. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6493.
64. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):319-332.
65. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, Swinkels DW, van Pelt J, Mulder AB, Bulstra SK, Vellenga E, Mariani MA, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail.* 2018 Feb;11(2):e004519.
66. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 26;58(5):474-80.
67. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1210-9.

68. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;18(7):786-95.
69. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Lüscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):125-133.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Heyman SN, Armaly Z, Hamo-Giladi DB, Abassi Z. Novel Perspectives Regarding the Physiologic Mechanisms by which Gliflozins Induce Reticulocytosis and Erythrocytosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Oct 11.

75. 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.
76. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, Afsar B, Cherney DZI, Covic A. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022 Apr;54(4):827-841.
77. Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 12;12:630820.
78. 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.
79. 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.
80. Najeeb Shah, Thushari Bandara, Harshal Deshmukh, Lucy Batten, Chris Walton, Thozhukat Sathyapalan Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and erythrocytosis: a review *British Journal of Diabetes* 2022 Dec Vol. 22 No. 2 (2022)

81. 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.
82. 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.
83. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2023 Jan;11(1):106-114.
84. Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail.* 2020 Sep;13(9):e007197.
85. Sano M. A Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 in Cardiorenal Anemia Iron Deficiency Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 22;24(6):5983.
86. Katsiki N, Mikhailidis DP. Iron absorption, bone marrow fat and hematopoiesis in heart failure: Additional mechanisms of action for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i)? *J Diabetes Complications.* 2019 Nov;33(11):107408.
87. 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.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>