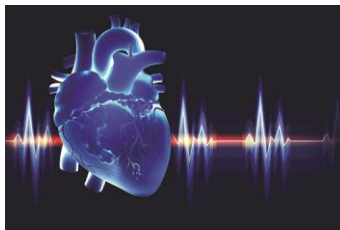




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ, ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
(MSc in Heart Failure – Cardio-oncology – Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια”

υπό

Νικόλαο Δ. Πλατογιάννη

Καρδιολόγο

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Καρδιακή Ανεπάρκεια, Καρδιο-ογκολογία, Καρδιαγγειακή
Αποκατάσταση»*

Λάρισα 2024



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

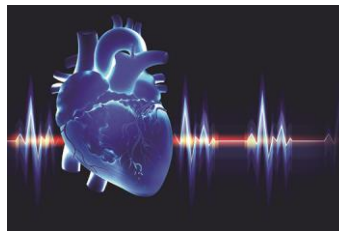
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

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



Diabetic Cardiomyopathy

«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».

Πλατογιάννης Δ. Νικόλαος

ΠΑΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τριμελής Επιτροπή:

- 1) Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2) Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3) Αλέξανδρος Ξανθόπουλος, Επιμελήτης Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Λάρισας

Αναπληρωματικό Μέλος

- 1) Δήμητρης Οικόνομου, Διευθυντής Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Λάρισας

Ευχαριστίες

Την σύζυγο μου Βασιλική, την κόρη μου Νικολέττα και τον γιό μου Δημήτρη αλλά και τους γονείς μου που χωρίς την στήριξη και την υπομονή τους τίποτα δεν θα ήταν εφικτό

Πλατογιάννης Δ. Νικόλαος

Περίληψη

Η Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί στην εποχή μας μια αρκετά διαδεδομένη κλινική οντότητα. Ο αριθμός των διαβητικών ασθενών τις τελευταίες δεκαετίες αυξάνεται και εντός αυτού του συνόλου υπάρχουν αρκετοί ασθενείς που εμπεριέχονται στο σύνολο της κλινικής οντότητας της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με θέμα την Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια έχει ως σκοπό την μελέτη αυτών των ασθενών καθώς και των θεραπευτικών και διαγνωστικών προσεγγίσεων που υπάρχουν έως και σήμερα.

Λέξεις- Κλειδιά: Διαβήτης, Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια, Καρδιακή Ανεπάρκεια

Abstract

Diabetic cardiomyopathy is nowadays a fairly widespread clinical entity. The number of diabetic patients in recent decades has been increasing and within this total there are several patients included in the overall clinical entity of Diabetic Cardiomyopathy. The review of the literature on Diabetic Myocardopathies aims to study these patients and the therapeutic and diagnostic approaches that exist to date.

Keywords: Diabetes, Diabetic Cardiomyopathy, Heart Failure

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	5
Περίληψη/Abstract.....	6-7
Εισαγωγή/ Introduction	9
Ορισμός.....	9
Επιπολασμός της νόσου	9-11
Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας	12-18
Κλινικός Φαινότυπος της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας	19-20
Θεραπευτική Προσέγγιση της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας.....	21-28
Μεθοδολογία/Methods.....	28-29
Συμπέρασμα/Discussion.....	29
Βιβλιογραφία.....	30-42

Εισαγωγή/Introduction

Ορισμός

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως η κλινική οντότητα εκείνηστην την οποία εμφανίζεται καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς να συνυπάρχει στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση ή κάποια βαλβιδοπάθεια. Πρόσφατες μελέτες σε μοντέλα διαβητικών ζώων προσδιορίζουν τη μειωμένη λειτουργικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων ως σημαντικό διαμεσολαβητικό μηχανισμό για την καρδιακή ανεπάρκεια. Η μειωμένη λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων προκαλείται εν μέρει από την μη φυσιολογική διαχείριση του μιτοχονδριακού ασβεστίου αλλά και από τα μειωμένα επίπεδα του ελεύθερου ασβεστίου.

Επιπολασμός της νόσου

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης εμφανίζεται στο 9,3% του πληθυσμού των ΗΠΑ Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται τόσο σε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ 1) όσο και σε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2). Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει την μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων διαβήτη, ενώ συχνά συνδέεται με την παχυσαρκία.

Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου με κύρια κλινική έκφανση αυτής την στεφανιαία νόσο και την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Εκτός από τη στεφανιαία νόσο, εμφανίζεται ακόμη νόσος των μικρών αγγείων και μειωμένη πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων στο μυοκάρδιο. Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη μπορεί αρχικά να εμφανίσουν φυσιολογική

συστολική λειτουργία, αλλά επηρεασμένη διαστολική λειτουργία [39], μια κλινική οντότητα που ονομάζεται καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και μπορεί να αποτελεί το 50% του συνόλου της καρδιακής ανεπάρκειας.

Το 1972, οι Rubler et al [1] εντόπισαν έναν νέο τύπο μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ που ονομάστηκε Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια. Αυτοί οι ασθενείς είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας απουσία στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης ή βαλβιδοπάθειας και θεωρήθηκε ότι η μυοκαρδιακή νόσος οφείλεται σε διάχυτη ίνωση του μυοκαρδίου, υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Αυτός ο ορισμός δεν συμπεριλάμβανε τη μη φυσιολογική λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ο ρόλος του διαβήτη στην καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε και στη μελέτη Framingham [40]. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι πλέον μια καλά εδραιωμένη κλινική οντότητα. Σε πειραματικά μοντέλα Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, έχει διαπιστωθεί μειωμένη διαστολική και συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου η οποία συνοδεύεται τόσο από μειωμένη συσπαστικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων αλλά και από αλλαγές σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες των μυοκαρδιακών κυττάρων [41-42].

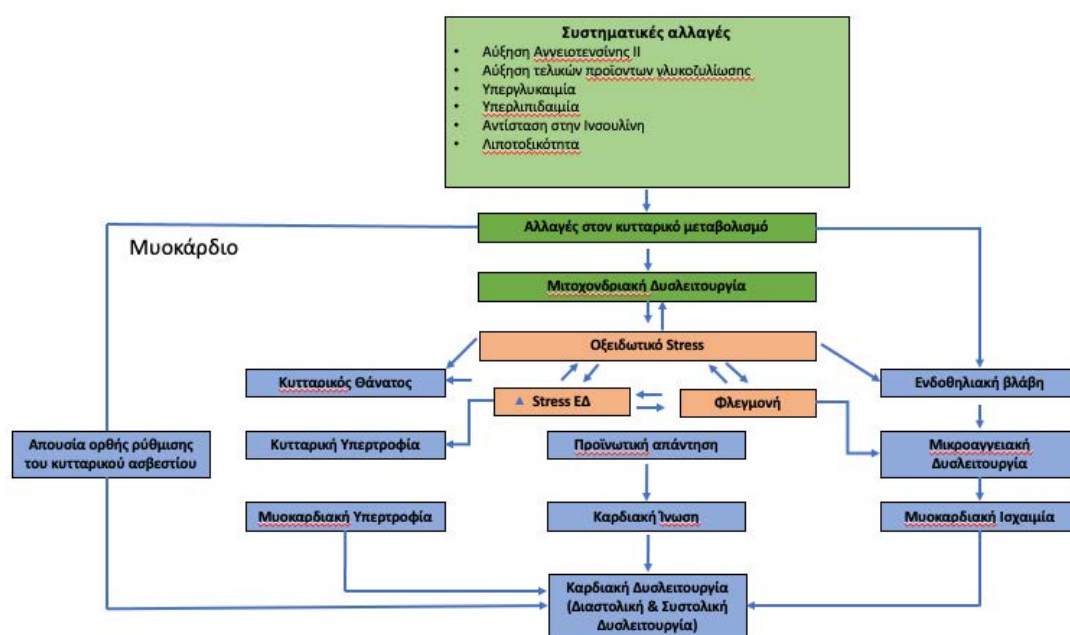
Οι παθογενετικοί μηχανισμοί και οι κλινικές εκφάνσεις της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας έχουν μελετηθεί αρκετά προηγούμενα έτη. Ωστόσο, οι θεραπευτικές επιλογές ακόμη παραμένουν περιορισμένες. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται ως αποτέλεσμα του μη καλά ρυθμιζόμενου μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη, με αποτέλεσμα να έχουμε αύξηση του οξειδωτικού στρες και να ενεργοποιούνται παράλληλα πολλαπλές φλεγμονώδεις οδοί που οδηγούν σε κυτταρική και εξωκυττάρια βλάβη, σε παθολογική αναδιαμόρφωση των κυττάρων, σε διαστολική και εν τέλη και συστολική δυσλειτουργία. Αν και η διαβητική

μυοκαρδιοπάθεια περιγράφηκε πρώτη φορά «μη φυσιολογική λειτουργικότητα» εδώ και περισσότερο από 40 έτη [1,2], ο επιπολασμός της νόσου στον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών παραμένει υποδιαγεγνωσμένος [3,4]. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) σε άνδρες και γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) είναι δύο έως και πέντε φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από ό,τι σε άτομα του αντίστοιχου φύλου χωρίς διαβήτη [2,5,6]. Επίσης, ο επιπολασμός της σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και 2 είναι 14,5% και 35,0%, αντίστοιχα [4,7]. Ο κίνδυνος διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας συσχετίζεται άμεσα με τον γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 έχουν 30% μεγαλύτερο κίνδυνο και αυτοί με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 έχουν αντίστοιχα 8% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας για κάθε 1% αύξηση στο επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) [8]. Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών πάνω στην οντότητα της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας δεν υπάρχουν ακόμη σαφή δεδομένα για τους παθογενετικούς μηχανισμούς της. Ως αποτέλεσμα, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το ποια θα πρέπει να είναι η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση όχι μόνο της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά και της καρδιακής ανεπάρκειας που σχετίζεται με το διαβήτη. Επί του παρόντος η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται σε πληθώρα φαρμακευτικών επιλογών που ανάλογα με την δραστική τους ουσία είτε μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον καρδιαγγειακό θάνατο είτε μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και την νοσηρότητα. [9-17]

Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι καλά μελετημένη και έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών άρθρων ανασκόπησης [8,18-21]. Στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 & 2, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και των μεταβολιτών αυτής αυξάνουν την παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τόσο τα μυοκαρδιακά όσο και τα ενδοθηλιακά κύτταρα [22] (Εικ. 1). Κατά τα πρώιμα στάδια του διαβήτη, η έλλειψη ινσουλίνης ή η αντίσταση στην ινσουλίνη τροποποιεί την μεταβολική οδό των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η πρόσληψη λιπαρών οξέων και η β-οξείδωση αυξάνονται για να διατηρηθούν επαρκή επίπεδα παραγωγής ATP. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, η β-οξείδωση δεν μπορεί να μεταβολίσει επαρκώς όλα τα λιπαρά οξέα που εισέρχονται στο κύτταρο, με αποτέλεσμα την συσσώρευση λιπιδίων και εν τέλη την λιποτοξικότητα [23]. Η αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάρων λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με την δυσλειτουργία των μιτοχondρίων οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS) και δραστικών ριζών αζώτου (RNS), τα οποία συνδυαστικά αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) αναστέλλοντας την αυτοφαγία [24]. Συνδυαστικά όλα αυτά τα ενδοκυττάρια φαινόμενα συμβάλλουν στον θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων, στην καρδιακή υπερτροφία και φλεγμονή και σε μια προοδευτική προ-ινωτική απόκριση που προκαλεί αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρικής ουσίας (ECM) και εν τέλει οδηγεί σε ίνωση [25]. Οι αλλαγές στη φωσφορυλίωση της τιτίνης, μιας πρωτεΐνης συνδεδεμένης στη γραμμή Z του σαρκομερίου, η οποία παίζει βασικό ρυθμιστικό ρόλο στην παθητική τάση και την σκληρία των μυοκαρδιακών κυττάρων, οδηγούν στην ανάπτυξη υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων και σκληρίας του μυοκαρδίου αυξάνοντας την παθητική τάση των μυοκαρδιακών κυττάρων [26].

Επιπλέον, οι διαταραχές στον μεταβολισμό και την μεταφορά ασβεστίου αλλά και η αύξηση του ουλώδους ιστού που διαπιστώνεται στο μυοκάρδιο ενός διαβητικού ασθενή οδηγεί τελικά στην ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας και στην αρρυθμογένεση αυξάνοντας την στατιστική πιθανότητα θανάτου αυτών των ασθενών [27-28].



Εικόνα 1. Διάγραμμα των μηχανισμών ανάπτυξης της Διαβητικής

Μυοακρδιοπάθειας.

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία και λιποτοξικότητα. Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η υπερπαραγωγή της αγγειοτενσίνης II (Ang II) προκαλούν μεταβολικές αλλαγές στο μυοκάρδιο που οδηγούν σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία τόσο των μυοκαρδιακών κυττάρων όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αγγειοτενσίνη II (AngII) μέσω των τύπου 1 και 2 υποδοχέων της συνδέεται με διάφορα μόρια σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένης της οξειδάσης NADPH που οδηγούν στη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) ή αζώτου.

Τα δυσλειτουργούντα μιτοχόνδρια παράγουν μεγάλο αριθμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), με τελικό αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες. Ο μη φυσιολογικός κυτταρικός μεταβολισμός και το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσουν στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), κυτταρικό θάνατο και υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, μικροαγγειακή δυσλειτουργία και παθολογικές αποκρίσεις σε ινοβλάστες και φλεγμονώδη κύτταρα. Το οξειδωτικό στρες, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) και η συστηματική φλεγμονή που διαπιστώνεται στους διαβητικούς ασθενείς μπορούν να πυροδοτήσουν την ταυτόχρονη ενεργοποίηση αυτών των παθολογικών διεργασιών. Επιπλέον, οι διαταραχές της σηματοδότησης του μιτοχονδριακού Ca^{2+} προκαλούν ανωμαλίες στη συσταλτικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων. Συνδυαστικά, όλες αυτές οι αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο οδηγούν σε καρδιακή υπερτροφία, ίνωση και ισχαιμία, με αποτέλεσμα τη διαστολική και συστολική δυσλειτουργία.

Καρδιακή αναδιαμόρφωση, καρδιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή του μυοκαρδίου

Ο βαθμός καρδιακής ίνωσης, όπως εκτιμάται με την μαγνητική καρδιάς (MRI), συσχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 εμφανίζεται ως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διάμεση και περιαγγειακή ίνωση και μικροαγγειακές ανωμαλίες [3,29-30]. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 αποκάλυψαν συσσώρευση κολλαγόνου τύπου I, III και VI στο καρδιακό διάμεσο ιστό, αλλά μόνο τα επίπεδα του κολλαγόνου τύπου III ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη [29-33].

Η Μελέτη Framingham ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι, ασθενείς χωρίς ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) που έχουν υψηλότερα επίπεδα ιντερλευκίνης – 6 (IL-6), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στον ορό και υψηλότερη παραγωγή TNF έχουν πολύ υψηλότερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα αυτών των φλεγμονωδών δεικτών [34]. Τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, όπως ο TNF και ο TGF – β, συσχετίζονται με αυξημένη συνολική μάζα της αριστερής κοιλίας καθώς και αυξημένη συχνότητα διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με υπέρταση. Αυτή η συσχέτιση είναι ισχυρότερη σε ασθενείς με υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο από ό,τι σε αυτούς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο [35]. Αυτά τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί και σε μεγαλύτερες μελέτες [36-37], ενώ παράλληλα η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση

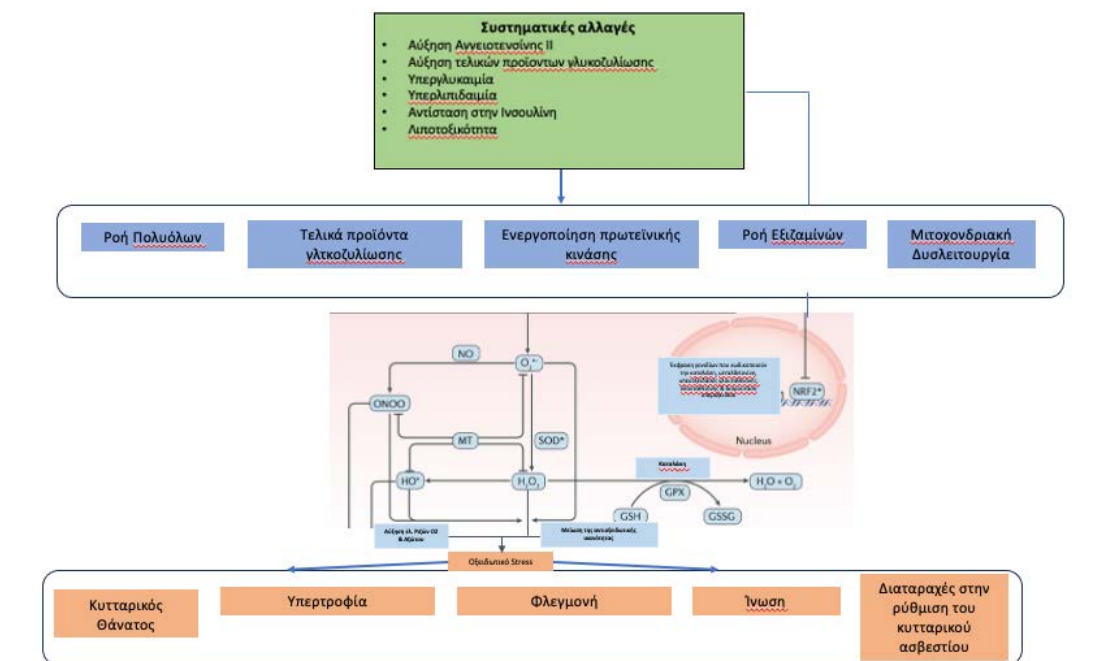
έχει βρεθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας [38].

Οξειδωτικό stress στην Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μια ανισορροπία ανάμεσα στη δημιουργία ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών ουσιών που σκοπό έχουν την καταστροφή τους. Σε προκλινικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η υπερβολική παραγωγή διαφόρων ελεύθερων ριζών είτε οξυγόνου είτε αζώτου (ROS ή RNS) θεωρείται βασικός μηχανισμός για τη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση στον σακχαρώδη διαβήτη καθώς και στην καρδιακή αναδιαμόρφωση που διαπιστώνεται στους διαβητικούς ασθενείς (cardiac remodeling) [43-44]. Ενώ, πρέπει να τονιστεί ότι το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας τόσο στα πρώιμα όσο και αργότερα στάδια της νόσου [45-47] (Εικ. 2). Οι παθολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του οργανισμού σε έναν διαβητικό ασθενή οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού στρες κατά τα τελευταία στάδια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας [45-47]

Σε διάφορες κλινικές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος του ψευδαργύρου στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς. Σε μια μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 1.050 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στον ορό συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο [48]. Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου συνδέθηκαν με μειωμένη ικανότητα άσκησης και με υψηλό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [49], καθώς και με αυξημένα επίπεδα δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (όπως κρεατινικής κινάσης ορού και τροπονίνης T) αλλά και υψηλότερο επιπολασμό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου [50]. Επίσης, ανεπαρκή επίπεδα ψευδαργύρου και σεληνίου αναφέρονται συχνά σε

ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική [51-52]. Τέλος, οι ελλείψεις ψευδαργύρου και σεληνίου συχνά συνδέονται με καρδιακές επιπλοκές λόγω της πρόκλησης οξειδωτικού στρες [53-55].



Εικόνα 2. Μονοπάτια σηματοδότησης που επάγουν το οξειδωτικό στρες στο μυοκαρδιακό κύτταρο όταν συνυπάρχει και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

Η συστηματική υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερινσουλιναίμία, λιποτοξικότητα και τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης II (Ang II) που σχετίζονται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δρώντας συνεργικά, αυξάνουν την είσοδο της καρδιακής πολυόλης, τον σχηματισμό τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE), την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), την ενδοκυττάρια μετακίνηση της εξοζαμίνης, διαταράσσουν τον καρδιακό μεταβολισμό και προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Όλες αυτοί οι μεταβολικοί οδοί μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) ή δραστικών ριζών αζώτου (RNS), ιδιαίτερα υπεροξειδίου ($O_2^{\bullet-}$) που μπορούν περαιτέρω να μετατραπούν σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) από τη δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD) ή να

μετατραπούν σε υπεροξυνιτρώδες (ONOO) όταν συνδυαστεί με μονοξείδιο του αζώτου (NO). Το H₂O₂ μπορεί περαιτέρω να μετατραπεί σε H₂O και O₂ με την απευθείας μεσολάβηση μιας καταλάσης ή έμμεσα από υπεροξειδάσες γλουταθειόνης (GPXs). Υπό διαβητικές συνθήκες, τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων μεταλλοθειονεΐνη (MT), SOD και καταλάσης αυξάνονται αντισταθμιστικά ως αρχική απόκριση στην αυξημένη παραγωγή ROS ή RNS, ωστόσο τα επίπεδα τους αντιρροπούνται με την πάροδο του χρόνου. Η SOD μπορεί να μετατρέψει μόνο το O₂⁻ σε H₂O₂, ενώ η καταλάση μπορεί να μετατρέψει μόνο το H₂O₂ σε H₂O. Ωστόσο, η MT μπορεί να απομακρύνει σχεδόν όλες τις ελεύθερες ρίζες. Ο NRF2 παράγοντας (Nuclearrelatedfactor 2) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ανταποκρίνεται στο στρες και κύριος ρυθμιστής του αμυντικού συστήματος των κυττάρων, το οποίο ρυθμίζει την έκφραση περισσότερων από 200 γονιδίων που σχετίζονται με κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες, κωδικοποιώντας αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες όπως MTs, SODs, καταλάση, GPX και γλουταθειόνη (GSH). Το NRF2 παίζει καίριο ρόλο στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης στην καρδιά ενός διαβητικού ασθενή.

Οι στόχοι που έχουν δοκιμαστεί σε προκλινικά μοντέλα ή σε κλινικές μελέτες ως αντιοξειδωτικές θεραπείες σημειώνονται με αστερίσκο. GSSG, οξειδωμένη γλουταθειόνη.

Κλινικός φαινότυπος της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια δεν παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις του φαινοτύπου της στα πρώιμα στάδια της [56]. Μία από τις πρώτες εκδηλώσεις είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η μειωμένη ευενδοτότητα της που χαρακτηρίζεται από επηρεασμένη πρώιμη διαστολική πλήρωση, αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου και παρατεταμένη ισογκοτική χάλαση.[56] Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως εμφανίζεται μετά την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας και αποτελεί τον βασικό κλινικό φαινότυπο της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.[56] Πράγματι, τα πιο πρόσφατα δεδομένα που έχουμε υποστηρίζουν την ιδέα ότι η διαστολική δυσλειτουργία, όπως παρατηρείται σε μαγνητική καρδίας σε τρωκτικά, σχετίζεται με εξασθενημένη καρδιακή μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης. Στην CardiovascularHealthStudy βρέθηκε ότι, σε μια ομάδα 5201 ανδρών και γυναικών, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπίσθιου τοιχώματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερο σε διαβητικούς ασθενείς από ό,τι σε μη διαβητικά άτομα και ότι αυτό συσχετίστηκε με επηρεασμένη συστολική ή διαστολική λειτουργία.[57]

Υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά στοιχεία που συσχετίζονται αυξημένο σωματικό βάρος και τη μειωμένη άσκηση, με τον αυξανόμενο επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη και των σχετικών καρδιακών παθήσεων . Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η αερόβια άσκηση, η διατήρηση ενός αποδεκτού σωματικού βάρους και η διακοπή

του καπνίσματος είναι αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Ο τακτικός έλεγχος των γλυκαιμικών επιπέδων μειώνει τον επιπολασμό της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και μειώνει την καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Για παράδειγμα, η ομαλοποίηση του γλυκαιμικού προφίλ με την χορήγηση ινσουλίνης μείωσε την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, τα επίπεδα κυτταρικού κολλαγόνου και τη διαστολική δυσλειτουργία και καθυστέρησε έτσι η εξέλιξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας σε μοντέλα τρωκτικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.[58] Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες θεραπευτικές επιλογές για την ρύθμιση του διαβήτη μπορεί να παρέχουν συγκεκριμένα οφέλη. Σε μια αναδρομική μελέτη 10 920 ασθενών, η χρήση μετφορμίνης συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα σε διαβητικά άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. [56] Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών διαπίστωσε ότι οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 και οι αγωνιστές PAR αύξησαν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε διαβητικούς ασθενείς. Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME (The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Diabetes Patients–Removing Excess Glucose) έδειξε ότι η θεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων SGLT2 (εμπαγλιφλοζίνη) μείωσε το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε 7020 διαβητικούς ασθενείς. Τέλος, η θεραπεία με GLP-1 ανάλογα μακράς δράσης μείωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάντα και την καρδιακή ανεπάρκεια σε διαβητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου.[60,61] Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι οι προαναφερόμενη ενέσιμη κατηγορία φαρμάκου μπορεί να έχει ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και της σχετιζόμενης καρδιοπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.

Θεραπευτική Προσέγγιση της Διαβητικής

Μυοκαρδιοπάθειας

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας δεν διαφοροποιείται σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, τα αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν διαφορετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι απαραίτητο να επιλέγονται θεραπευτικά σχήματα τα οποία είναι ασφαλή και μειώνουν τα συμβάντα που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια [62].

Δεδομένου ότι υπάρχει το φαινόμενο της καμπύλης U μεταξύ της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της θνησιμότητας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [63], είναι δύσκολο να βελτιωθεί η πρόγνωση απλώς μειώνοντας τη γλυκόζη του αίματος. Επιπλέον, θεωρείται ότι η υπογλυκαιμία έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού αλλά και της συστηματικής φλεγμονής που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αποφεύγονται υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Οι απόψεις δίστανται σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε μια μετα - ανάλυση στην οποία ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος συγκρίθηκε με τον συμβατικό γλυκαιμικό έλεγχο, φάνηκε ότι η εντατική θεραπεία δεν μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας [64]. Επίσης η εντατική θεραπεία μείωσης των τιμών γλυκόζης του ορού μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια. Μια μετα-ανάλυση 13 μελετών σε 34.533 ασθενείς με ΣΔ2 έδειξε ότι η εντατική θεραπεία μείωσης των τιμών γλυκόζης ορού δεν μείωσε τα καρδιαγγειακά

συμβάντα, αλλά αντίθετα αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 47% [65]. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που διαφάνηκαν ήταν η εμφάνιση πολλών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

- **Θερμιδική Προσαρμογή**

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του διαβήτη είναι η σωστή διατροφή και η άσκηση. Εάν συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια, τότε πρέπει να περιορίζεται δραστικά η ποσότητα άλατος που λαμβάνεται. Μελέτες σε υγιείς ανθρώπους έδειξαν επίσης βελτίωση της ποιότητας ζωής σε μια ομάδα ασθενών που μελετήθηκε για 2 έτη, οι οποίοι είχαν περιορίσει την ημερήσια πρόσληψη θερμίδων κατά 15% [66].

- **Σουλφονυλουρίες**

Οι σουλφονυλουρίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Σε μια αναδρομική μελέτη, ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η συνολική θνησιμότητα και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας συγκρίθηκαν μεταξύ διαφορετικών ομάδων φαρμάκων για τη θεραπεία του διαβήτη [67]. Αναφέρεται ότι η συνολική θνησιμότητα αυξήθηκε κατά 24-61% και η καρδιακή ανεπάρκεια αυξήθηκε κατά 18-30% όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνο σουλφονυλουρίες σε σύγκριση με μονοθεραπεία με μετφορμίνη.

- **Ινσουλίνη**

Η ινσουλίνη αποτελεί βασικό θεραπευτικό σχήμα κυρίως στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αλλά και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν μπορούν να επιτύχουν θεραπευτικές τιμές σακχάρου (σε αυτή

την κατηγορία ασθενών εντοπίζονται και αρκετοί ασθενείς με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια).

- **Θειαζολιδινεδιόνες**

Η πιογλιταζόνη, μια θειαζολιδινεδιόνη, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας [68] και δεν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, η πιογλιταζόνη δεν μειώνει την καρδιακή λειτουργία. Η πιογλιταζόνη προάγει την επαναρρόφηση Na^+ και την κατακράτηση υγρών ενεργοποιώντας τους μεταφορείς νατρίου στο εγγύς σωληνάριο και τα επιθηλιακά κανάλια νατρίου στα επαναρροφητικά σωληνάρια. Σε αυτή την περίπτωση, για να αποφευχθεί η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας λόγω κατακράτησης υγρών, συνιστάται η συγχορήγηση τους με έναν ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοστεροειδών ή με κάποιο θειαζιδικό διουρητικό.

- **Αναστολείς του υποδοχέα DPP4**

Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι οι αναστολείς DPP4 δρουν προληπτικά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Έχει περιγραφεί επίσης ότι οι αναστολείς DPP-4 δεν βελτιώνουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με διαβήτη [69]. Οι αναστολείς DPP4 δεν έδειξαν σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε πολλές μακροχρόνιες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας [70-72]. Ωστόσο, στη μελέτη SAVOR-TIMI 53, φάνηκε ότι υπήρχε κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης [73]. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων της σαξαγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου στα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή σε ασθενείς υψηλού

κινδύνου. Ωστόσο, στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο λόγος είναι ότι το DPP4 αποδομεί όχι μόνο το πεπτίδιο-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνο, αλλά και δραστικές πρωτεΐνες όπως η ουσία P και το νευροπεπτίδιο Y [74]. Οι αναστολείς DPP4 αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνοντας τις βιοδραστικές πρωτεΐνες αυτού, οι οποίες με την σειρά τους μπορεί να εμπλέκονται στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

Μετφορμίνη

Στις πρόσφατες οδηγίες της ESC για τη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [75], αναφέρεται ότι η μετφορμίνη θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με την ινσουλίνη και τις σουλφονουλουρίες. Η μετφορμίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης. Ένας από τους μηχανισμούς δράσης της μετφορμίνης είναι η ενεργοποίηση της ενεργοποιημένης με AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK). Το AMPK είναι ένα ένζυμο που ρυθμίζει τον ενεργειακό μεταβολισμό σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, του ήπατος και των μυών. Η μετφορμίνη βελτίωσε τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και παράτεινε την επιβίωση των ποντικών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ισχαιμίας [76]. Η μετφορμίνη βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία σε μοντέλα σκύλου με καρδιακή ανεπάρκεια που προκλήθηκε μέσω βηματοδότησης [77]. Ο προστατευτικός μηχανισμός του φαρμάκου σχετίζεται κυρίως με την ενεργοποίηση της AMP-κινάσης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν την προστατευτική δράση της στο μυοκαρδιακό κύτταρο και στο κλινικό status της

καρδιακής ανεπάρκειας . Αποτελέσματα που δεν εξαρτώνται από τη βελτίωση της τιμής γλυκόζης του αίματος.

- **Αναστολείς SGLT2 υποδοχέων**

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, η εμπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας SGLT2, μείωσε την ανάγκη για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και τον θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου [78]. Επίσης, στη μελέτη CANVAS, η καναγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας SGLT2, μείωσε τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [79]. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, οι αναστολείς SGLT2 φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έχουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η πρόσφατη μελέτη DECLARE-TIMI58 περιελάμβανε πολλές περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών παθήσεων (59%) [80]. Η δαπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας SGLT2, μείωσε σημαντικά τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Φαίνεται ότι οι αναστολείς SGLT2 έχουν ήδη και θα έχουν ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών επιδράσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια τόσο σε διαβητικούς όσο και μη διαβητικούς ασθενείς.

Υπάρχουν δύο κύριες «κατηγορίες» μηχανισμών μέσω των οποίων οι αναστολείς SGLT2 δρούν προστατευτικά έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι μεταβολικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμική δράση, την προστασία από τη λιποτοξικότητα, την απώλεια βάρους, την αύξηση της κετόνης στο αίμα, τη μείωση της ινσουλίνης και τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι αιμοδυναμικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την διουρητική

δράση και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Όσον αφορά την προστασία από τη λιποτοξικότητα, οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν τη συσσώρευση λιπιδίων στο σπλαχνικό λίπος και επάγουν τη λιπόλυση του λίπους. Η προστατευτική δράση έναντι της λιποτοξικότητας στο μυοκάρδιο δεν είναι ακόμη σαφής. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί αυτό το σημείο. Όσον αφορά το αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης, παρατηρήθηκε επίσης μια επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά μέσο όρο -3 mmHg, στις προαναφερθείσες μελέτες EMPA-REG OUTCOME, CANVAS και DECLARE-TIMI58.

Η μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει προταθεί ως πρόσθετος μηχανισμός [74]. Οι αναστολείς SGLT2 βελτίωσαν τον κινητικό ρυθμό της συμπαθητικής δραστηριότητας σε αρουραίους με μεταβολικό σύνδρομο [81] και μείωσαν την αύξηση της υδροξυλάσης της τυροσίνης και της νοραδρεναλίνης στους νεφρούς και το μυοκάρδιο των ποντικών που προκαλείται από τη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Σε ασθενείς με ΣΔ2, ο υψηλότερος καρδιακός ρυθμός (HR) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Μεταξύ ασθενών με ΚΣ σε ηρεμία > 70 παλμούς ανά λεπτό, η υψηλότερη ΚΣ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μετά την έναρξη θεραπείας με λουσεογλιφλοζίνη, έναν αναστολέα SGLT2 [82].

Σε ασθενείς με HFrEF που είτε έχουν είτε όχι ΣΔ τύπου 2, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (νοσοκομείο ή επείγουσα επίσκεψη που οδηγεί σε ενδοφλέβια θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια) ή καρδιαγγειακό θάνατο σε σύγκριση με στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (DAPA-HF) [83]. Η

εμπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηλείας για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με αυτό στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με HFpEF που είτε έχουν είτε όχι ΣΔ τύπου 2 (EMPEROR-Reduced) [84]. Αυτές οι επιδράσεις ήταν σταθερές ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία διαβήτη.

Όσον αφορά το HFpEF, οι συγκεντρώσεις του BNP, ενός βιοδείκτη καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας είτε με λουσεογλιφλοζίνη, έναν αναστολέα SGLT2, είτε με βογλιβόζη, έναν αναστολέα της άλφα-γλυκοσιδάσης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF) (Μελέτη MUSCAT-HF) [85]. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η σοταγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και πρόσφατη επιδείνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας τόσο με μειωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως [86]. Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε επίσης σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηλείας για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με αυτό στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με HFpEF και με ή χωρίς διαβήτη τύπου 2 (EMPEROR-Preserved) [87]. Όσον αφορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που βρίσκεται πίσω από τις ευεργετικές επιδράσεις του SGLT2i, η διουρητική δράση του SGLT2i αξίζει κάποιας προσοχής, καθώς τα αποτελέσματα του EMPEROR-Preserved μπορεί να υποστηρίξουν έναν τέτοιο συμβάλλοντα ρόλο [88]. Ο κατά 21% χαμηλότερος κίνδυνος στο σύνθετο πρωτογενές

αποτέλεσμα που διαπιστώθηκε με την εμπαγλιφλοζίνη οφείλεται κυρίως στη μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο.

Οι αναστολείς SGLT2 μείωσαν τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στη δοκιμή EMPA-REG OUTCOME . Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί για τη μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση της συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό λόγω της αναστολής του SGLT2 [89]. Η υπομαγνησιαιμία τείνει να προκαλεί έκτακτες κοιλιακές συστολές, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς [90]. Το Mg ορού αυξήθηκε κατά 0,1 mEq/L (0,05 mmol/L) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να συμβάλουν στην πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

- **Αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1**

Οι αναστολείς SGLT-2 και οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μείωσαν τη θνησιμότητα από κάθε αιτία, την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη νεφρική ανεπάρκεια, αλλά οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 είχαν μικρή ή καθόλου επίδραση στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια [91].

Μεθοδολογία/Methods

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν πραγματοποιώντας ανασκόπηση στην βιβλιογραφία από τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις με κύριο θέμα τον σακχαρώδη

διαβήτη,την διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, την παθοφυσιολογία της κλινικής αυτής οντότητας αλλά και την θεραπευτική προσέγγιση της. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στην βιβλιοθήκη του Pubmed με την χρήση λέξεων κλειδιών όπως “diabeticcardiomyopathy”, “diabeticcardiomyopathytreatment”, “diabeticcardiomyopathymedicaltherapy”, “pathophysiologyofdiabeticcardiomyopathy”.

Συμπέρασμα

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια σύμπλοκη κλινική οντότητα που είναι γνωστή στην βιβλιογραφία εδώ και αρκετό καιρό ωστόσο επανήλθε στην επιφάνεια τα τελευταία έτη κυρίως στα πλαίσια της μελέτης των νέων θεραπευτικών σχημάτων που έχουν προκύψει στον σακχαρώδη διαβήτη. Θεραπείες που τα τελευταία έτη έχουν ξεχωριστή και ανεξάρτητη θέση και στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είτε με μειωμένο είτε και με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση της στηρίζεται στην διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη σε συνδυασμό με καρδιακές μεταβολές που διαπιστώνονται κατά την παρακολούθηση αυτών των ασθενών χωρίς ωστόσο να υπάρχει άλλο υπόβαθρο που να μπορεί να τις εξηγήει. Ο διαβήτης και κατ’ επέκταση και η κλινική οντότητα της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (σε όσους διαβητικούς ασθενείς εμφανίζεται) αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο μέσω της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής φαρέτρας. Ωστόσο τα τελευταία έτη η εμφάνιση κυρίως των αναστολέων SGLT2 στα θεραπευτικά σχήματα μας έδωσε ένα νέο όπλο τόσο για την καλύτερη ρύθμιση των τιμών του σακχάρου όσο και για την ορθότερη αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Στηριζόμενοι λοιπόν στα πιο πρόσφατα δεδομένα οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.

Βιβλιογραφία

1. Rubler, S. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 30, 595–602 (1972).
2. Kannel, W. B., Hjortland, M. & Castelli, W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 34, 29–34 (1974).
3. Tarquini, R. et al. Clinical approach to diabetic cardiomyopathy: a review of human studies. *Curr. Med. Chem.* 25, 1510–1524 (2018).
4. Bouthoorn, S. et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 15, 477–493 (2018).
5. Dauriz, M. et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Care* 40, 1597–1605 (2017).
6. Dauriz, M. et al. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI- HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J. Am. Heart Assoc.* 6, e005156 (2017).
7. Konduracka, E. et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol.* 50, 597–606 (2013).
8. Jia, G., Hill, M. A. & Sowers, J. R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 122, 624–638 (2018).

9. [No authors listed] Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes–2018. *Diabetes Care* 41, S3 (2018).
10. Zheng, S. L. et al. Association between use of sodium- glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta- analysis. *JAMA* 319, 1580–1591 (2018).
11. Wiviott, S. D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 380, 347–357 (2019).
12. Kato, E. T. et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 139, 2528–2536 (2019).
13. Furtado, R. H. M. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation* 139, 2516–2527 (2019).
14. Bethel, M. A. et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6, 105–113 (2018).
15. Svanstrom, H. et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 7, 106–114 (2019).
16. Bizino, M. B. et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 18, 55 (2019).
17. McMurray, J. J. V. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 381, 1995–2008 (2019).

18. Jia, G., Whaley-Connell, A. & Sowers, J. R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin- resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 61, 21–28 (2018).
19. Bonen, A. et al. Extremely rapid increase in fatty acid transport and intramyocellular lipid accumulation but markedly delayed insulin resistance after high fat feeding in rats. *Diabetologia* 58, 2381–2391 (2015).
20. Marwick, T. H., Ritchie, R., Shaw, J. E. & Kaye, D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 71, 339–351 (2018).
21. Parim, B., Sathibabu Uddandrao, V. V. & Saravanan, G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy. *Heart Fail. Rev.* 24, 279–299 (2019).
22. Brunvand, L. et al. Advanced glycation end products in children with type 1 diabetes and early reduced diastolic heart function. *BMC Cardiovasc. Disord.* 17, 133 (2017).
23. Nunes, S., Soares, E., Pereira, F. & Reis, F. The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Int. J. Inflammation Cytokine Mediator Res.* 4, 59–73 (2012).
24. Kenny, H. C. & Abel, E. D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ. Res.* 124, 121–141 (2019).
25. Holscher, M. E., Bode, C. & Bugger, H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter? *Int. J. Mol. Sci.* 17, E2136 (2016).

26. Hopf, A. E. et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin- dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1. *Circ. Res.* 123, 342–355 (2018).
27. Al Kury, L. et al. Calcium signaling in the ventricular myocardium of the Goto-Kakizaki type 2 diabetic rat. *J. Diabetes Res.* 2018, 2974304 (2018).
28. Maack, C. et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state- of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 39, 4243–4254 (2018).
29. Nunoda, S. et al. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessel.* 1, 43–47 (1985).
30. Sutherland, C. G. et al. Endomyocardial biopsy pathology in insulin- dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 14, 593–602 (1989).
31. Shimizu, M. et al. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *J. Clin. Pathol.* 46, 32–36 (1993).
32. Fischer, V. W., Barner, H. B. & Larose, L. S. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus. *Hum. Pathol.* 15, 1127–1136 (1984).
33. van Hoeven, K. H. & Factor, S. M. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82, 848–855 (1990).
34. Vasan, R. S. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107, 1486–1491 (2003).

35. Sciarretta, S. et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am. J. Hypertens.* 20, 784–791 (2007).
36. Suzuki, T. et al. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circ. Heart Fail.* 1, 242–248 (2008).
37. Bahrami, H. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1775–1783 (2008).
38. Frati, G. et al. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 113, 378–388 (2017).
39. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
40. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29–34
41. Penpargkul S, Fein F, Sonnenblick EH, Scheuer J. Depressed cardiac sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:303–309.
42. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002;51:1166–1171.
43. Cai, L. & Kang, Y. J. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc. Toxicol.* 1, 181–193 (2001).

44. Wilson, A. J. et al. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart* 104, 293–299 (2018).
45. Nishikawa, T. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404, 787–790 (2000).
46. Cai, L. et al. Inhibition of superoxide generation and associated nitrosative damage is involved in metallothionein prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 54, 1829–1837 (2005).
47. Tan, Y. et al. Diabetic downregulation of Nrf2 activity via ERK contributes to oxidative stress-induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo. *Diabetes* 60, 625–633 (2011).
48. Soinio, M. et al. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 523–528 (2007).
49. Yoshihisa, A. et al. Association of serum zinc level with prognosis in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 24, 375–383 (2018).
50. Huang, L. et al. The relationship between serum zinc levels, cardiac markers and the risk of acute myocardial infarction by zinc quartiles. *Heart Lung Circ.* 27, 66–72 (2018).
51. Salle, A. et al. Zinc deficiency: a frequent and underestimated complication after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 20, 1660–1670 (2010).
52. Mahawar, K. K. et al. Zinc deficiency after gastric bypass for morbid obesity: a systematic review. *Obes. Surg.* 27, 522–529 (2017).
53. Ripa, S., Ripa, R. & Giustiniani, S. Are failed cardiomyopathies a zinc-deficit related disease?

A study on Zn and Cu in patients with chronic failed dilated and hypertrophic cardiomyopathies. *Minerva Med.* 89, 397–403 (1998).

54. Frustaci, A. et al. Selenium- and zinc-deficient cardiomyopathy in human intestinal malabsorption: preliminary results of selenium/zinc infusion. *Eur. J. Heart Fail.* 14, 202–210 (2012).
55. Cao, J. W., Duan, S. Y., Zhang, H. X., Chen, Y. & Guo, M. Zinc deficiency promoted fibrosis via ROS and TIMP/MMPs in the myocardium of mice. *Biol. Trace Elem. Res.* <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01902-4> (2019).
56. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12:144–153. doi: 10.1038/nrendo.2015.216
57. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J.* 1997; 133:36–43.
58. Tate M, Deo M, Cao AH, Hood SG, Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, Julius TL, Figtree GA, Dusting GJ, Kaye DM, Ritchie RH. Insulin replacement limits progression of diabetic cardiomyopathy in the low-dose streptozotocin-induced diabetic rat. *Diab Vasc Dis Res.* 2017; 14:423–433. doi: 10.1177/1479164117710390.
59. 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; 373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
60. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and

- cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
61. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 62. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Bohm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Celutkiene, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2021, 42, 3599–3726
 63. Aguilar, D.; Bozkurt, B.; Ramasubbu, K.; Deswal, A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009, 54, 422–428
 64. Castagno, D.; Baird-Gunning, J.; Jhund, P.S.; Biondi-Zoccai, G.; MacDonald, M.R.; Petrie, M.C.; Gaita, F.; McMurray, J.J. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am. Heart J*. 2011, 162, 938–948.e2.
 65. Boussageon, R.; Bejan-Angoulvant, T.; Saadatian-Elahi, M.; Lafont, S.; Bergeonneau, C.; Kassai, B.; Erpeldinger, S.; Wright, J.M.; Gueyffier, F.; Cornu, C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011, 343, d4169.
 66. Redman, L.M.; Smith, S.R.; Burton, J.H.; Martin, C.K.; Il'yasova, D.; Ravussin, E. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with

- Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab.* 2018, 27, 805–815.e4.
67. Tzoulaki, I.; Molokhia, M.; Curcin, V.; Little, M.P.; Millett, C.J.; Ng, A.; Hughes, R.I.; Khunti, K.; Wilkins, M.R.; Majeed, A.; et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009, 339, b4731.
 68. Lago, R.M.; Singh, P.P.; Nesto, R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007, 370, 1129–1136.
 69. Oe, H.; Nakamura, K.; Kihara, H.; Shimada, K.; Fukuda, S.; Takagi, T.; Miyoshi, T.; Hirata, K.; Yoshikawa, J.; Ito, H.; et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: Results of the 3D trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015, 14, 83.
 70. White, W.B.; Cannon, C.P.; Heller, S.R.; Nissen, S.E.; Bergenstal, R.M.; Bakris, G.L.; Perez, A.T.; Fleck, P.R.; Mehta, C.R.; Kupfer, S.; et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 1327–1335.
 71. Green, J.B.; Bethel, M.A.; Armstrong, P.W.; Buse, J.B.; Engel, S.S.; Garg, J.; Josse, R.; Kaufman, K.D.; Koglin, J.; Korn, S.; et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 232–242.
 72. Rosenstock, J.; Perkovic, V.; Johansen, O.E.; Cooper, M.E.; Kahn, S.E.; Marx, N.; Alexander, J.H.; Pencina, M.; Toto, R.D.; Wanner, C.; et al. Effect

- of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019, *321*, 69–79
73. Martens, P.; Mathieu, C.; Verbrugge, F.H. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2017, *19*, 23.
 74. Sano, M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J. Cardiol.* 2018, *71*, 471–476.
 75. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Bohm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Celutkiene, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021, *42*, 3599–3726.
 76. Gundewar, S.; Calvert, J.W.; Jha, S.; Toedt-Pingel, I.; Ji, S.Y.; Nunez, D.; Ramachandran, A.; Anaya-Cisneros, M.; Tian, R.; Lefer, D.J. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ. Res.* 2009, *104*, 403–411.
 77. Sasaki, H.; Asanuma, H.; Fujita, M.; Takahama, H.; Wakeno, M.; Ito, S.; Ogai, A.; Asakura, M.; Kim, J.; Minamino, T.; et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: Role of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2009, *119*, 2568–2577.
 78. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015, *373*, 2117–2128.
 79. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erond, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R.; et al. Canagliflozin and

- Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 644–657
80. Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 347–357
81. Rahman, A.; Fujisawa, Y.; Nakano, D.; Hitomi, H.; Nishiyama, A. Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017, 44, 522–525.
82. Sano, M.; Chen, S.; Imazeki, H.; Ochiai, H.; Seino, Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J. Diabetes Investig.* 2018, 9, 638–641
83. McMurray, J.J.V.; Solomon, S.D.; Inzucchi, S.E.; Kober, L.; Kosiborod, M.N.; Martinez, F.A.; Ponikowski, P.; Sabatine, M.S.; Anand, I.S.; Belohlavek, J.; et al. Investigators, Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1995–2008
84. Packer, M.; Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Pocock, S.J.; Carson, P.; Januzzi, J.; Verma, S.; Tsutsui, H.; Brueckmann, M.; et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1413–1424
85. Ejiri, K.; Miyoshi, T.; Kihara, H.; Hata, Y.; Nagano, T.; Takaishi, A.; Toda, H.; Nanba, S.; Nakamura, Y.; Akagi, S.; et al. Effect of Luseogliflozin on

- Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e015103
86. Bhatt, D.L.; Szarek, M.; Steg, P.G.; Cannon, C.P.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Lewis, J.B.; Riddle, M.C.; Voors, A.A.; Metra, M.; et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 117–128.
 87. Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J.P.; Bocchi, E.; Bohm, M.; Brunner-La Rocca, H.P.; Choi, D.J.; Chopra, V.; Chuquiure-Valenzuela, E.; et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1451–1461.
 88. Volpe, M.; Patrono, C. The EMPEROR-Preserved study: End of the search for the “Phoenix” or beginning of a new season for trials in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 4621–4623.
 89. Yanagawa, T. Is an Increase in Serum Magnesium One of the Causes of Cardiovascular Events Reduction in the EMPA-REG OUTCOME Study? *J. Clin. Med. Res.* 2017, 9, 449–450.
 90. Del Gobbo, L.C.; Song, Y.; Poirier, P.; Dewailly, E.; Elin, R.J.; Egeland, G.M. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012, 11, 23.
 91. Palmer, S.C.; Tendal, B.; Mustafa, R.A.; Vandvik, P.O.; Li, S.; Hao, Q.; Tunnicliffe, D.; Ruospo, M.; Natale, P.; Saglimbene, V.; et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021, 372, m4573.

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