



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

***«Κλινικό και μηχανιστικό δυναμικό των αναστολέων συμμεταφορέα
νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2) σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο
κλάσμα εξώθησης»***

υπό

Ευαγγελίας Λουκέρη

Ιατρός

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

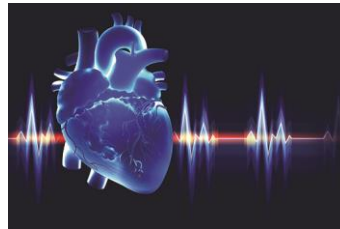
Λάρισα, (Μάιος) 2024



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



***«Clinical and Mechanistic Potential of Sodium-Glucose Co-Transporter
2 (SGLT2) inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction»***

«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:

Ευαγγελία Λουκέρη

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΛΟΥΚΕΡΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ι. Σκουλαρίγκης
2. Μ. Παπαμιχάλης
3. Αικ. Χαμαϊδής

Αναπληρωματικό μέλος:

Γρ. Γιαμούζης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«Clinical and Mechanistic Potential of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2)
inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Ευχαριστίες:

Στους γονείς μου Κωνσταντίνο και Σπυριδούλα για την αμέριστη συμπαράσταση τους κατά την εκπόνηση της εργασίας και στον πολυαγαπημένο μου αδερφό Χαράλαμπο, ο οποίος αποτελούσε ανέκαθεν για εμένα, ανεξάντλητη πηγή έμπνευσης.

Ευαγγελία Λουκέρη

Περίληψη

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2i) από αντιδιαβητική αγωγή έχουν αναδειχθεί ως εξαιρετικά υποσχόμενοι συντελεστές στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) έχει καθιερωθεί ως ένα πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο, με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ανθεκτικό στις υπάρχουσες θεραπευτικές μεθόδους οι οποίες έχουν αποδειχθεί ευεργετικές για την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Μέσω παθοφυσιολογικών μονοπατιών, τα οποία δεν είναι ακόμα απολύτως κατανοητά, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης επηρεάζει πολλαπλά συστήματα πέρα από το καρδιαγγειακό, όπως το αναπνευστικό, τη νεφρική και σκελετική λειτουργία, την ομοιόσταση της γλυκόζης και τη λειτουργία του λιπώδους ιστού. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν πως οι SGLT2i μειώνουν τα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων, επανανοσηλειών και καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των σημαντικότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και τις θεραπευτικές εναλλακτικές που μπορούν να προσφέρουν οι SGLT2i με σκοπό το κλινικό όφελος των ασθενών αυτών.

Λέξεις-κλειδιά: αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, διάγνωση, θεραπεία

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitors from antidiabetic therapy have emerged as highly promising agents in the treatment of heart failure. In particular, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has been established as a multifactorial clinical syndrome, with high morbidity and mortality rates worldwide, resistant to existing therapeutic methods which proved beneficial for heart failure with reduced ejection fraction. Through pathophysiological pathways that are not yet fully understood, heart failure with preserved ejection fraction affects multiple systems beyond the cardiovascular, including respiratory, renal and skeletal function, glucose homeostasis, and adipose tissue function. Recent randomized studies show that SGLT2i reduce the rates of cardiovascular events, rehospitalizations and cardiac death in patients with and without type II diabetes mellitus. The aim of this literature review is to highlight the most important pathophysiological mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction and the therapeutic alternatives that SGLT2i can offer for the clinical benefit of these patients.

Key words: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, heart failure with preserved ejection fraction, pathophysiological mechanisms, diagnosis, treatment

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	i
Περίληψη.....	
Abstract.....	
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1- Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	1
1.1 Ορισμός και συμπτωματολογία.....	1
1.2. Ταξινόμηση.....	2
1.2.1 Ταξινόμηση κατά NYHA.....	2
1.2.2 Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF).....	2
1.3 Επιδημιολογία.....	4
1.4 Αιτιολογία και διάγνωση.....	5
1.5 Θεραπεία.....	6
1.6 SGLT2 inhibitors.....	8
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία έρευνας.....	9
2.1 Στόχος μελέτης.....	9
2.2 Στρατηγική αναζήτησης, κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, εξαγωγή δεδομένων.....	9
Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα.....	10
3.1 Κλινικό και μηχανιστικό δυναμικό των SGLT2i στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).....	10
3.1.1 Αρτηριακή Πίεση στη HFpEF.....	10
3.1.1.1 Ο ρόλος του νεφρού.....	10
3.1.1.2 Τα αγγεία.....	11
3.1.1.3 Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	12
3.1.1.4 Το Οξειδωτικό Στρες και ο ρόλος της φλεγμονής.....	12
3.1.1.5 SGLT2i και υπέρταση στη HFpEF.....	13
3.1.2 Πνευμονική και συστηματική συμφόρηση στη HFpEF.....	13
3.1.3 Καρδιακή αναδιαμόρφωση.....	15
3.1.3.1 Ο ρόλος της φλεγμονής.....	15
3.1.3.2 Το οξειδωτικό στρες-αντιδράσεις οξειδοαναγωγής (Redox signaling).....	16
3.1.3.3 Μυοκαρδιακή ίνωση.....	17
3.1.3.4 Αυτοφαγία και μεταβολομική λειτουργία της καρδιάς.....	18

3.1.3.5 Αριστερή κοιλία και SGLT2i.....	19
3.1.4 Αρρυθμίες στη HFpEF.....	19
3.2 Κλινικό και μηχανιστικό δυναμικό των SGLT2i εκτός του καρδιαγγειακού συστήματος, στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.....	20
3.2.1 Παχυσαρκία και απώλεια βάρους, οι SGLT2i ως αντιδιαβητική αγωγή.....	20
3.2.2 Νεφροπροστασία.....	22
3.2.3 Δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και αδυναμία άσκησης.....	23
3.2.4 Υπερουριχαιμία.....	24
3.2.5 Αναιμία.....	25
3.2.6 Καρδιοπατικές αλληλεπιδράσεις.....	26
3.2.7 Συννοσηρότητες.....	27
3.2.8 Δυσμενείς επιδράσεις των SGLT2i.....	27
Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση.....	28
Κεφάλαιο 5 – Συμπεράσματα.....	29
Βιβλιογραφία.....	30

Τελευταία σελίδα

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardi>

Κεφάλαιο 1- Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός και συμπτωματολογία

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια, ορίζεται, σε παγκόσμιο επίπεδο, ως το κλινικό σύνδρομο το οποίο περιλαμβάνει σημεία ή/και συμπτώματα που προκαλούνται από μία δομική ή και λειτουργική καρδιακή δυσλειτουργία και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή/και αντικειμενικά ευρήματα καρδιογενούς πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης.(1)

Για την αξιολόγηση και την αξιοποίηση των κριτηρίων της καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιείται η ταξινόμηση κατά Framingham, η οποία διακρίνει τα κλινικά συμπτώματα/σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε μείζονα ή ελάσσονα, ενώ για τη διάγνωση απαραίτητη κρίνεται η παρουσία δύο μείζονων ή ενός μείζονος και δύο ελάσσονων.(2) Τα προαναφερθέντα κριτήρια παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. (πίνακας 1)

Πίνακας 1. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια καρδιακής ανεπάρκειας	
Μείζονα	Ελάσσονα
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια ή ορθόπνοια	Περιφερικά οιδήματα, Νυχτερινός βήχας
Διάταση των φλεβών του τραχήλου	Δύσπνοια προσπάθειας
Υγροί ρόγχοι	Διόγκωση ήπατος
Μεγαλοκαρδία	Ταχυκαρδία (>120/min)
Τρίτος τόνος	Μείωση ζωτικής χωρητικότητας
Ηπατοσφαγιδική παλινδρόμηση	Πλευριτική συλλογή
Αύξηση φλεβικής πίεσης >16cm H ₂ O	

Τα παραπάνω συμπτώματα/σημεία έχουν εξέχοντα ρόλο στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο άλλα όπως η κόπωση και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση, καθώς η ναυτία και μειωμένη όρεξη λόγω της ανακατανομής του αίματος από το πεπτικό σύστημα στα υπόλοιπα όργανα και η κατάθλιψη είναι εξίσου σημαντικά.(3)

Σε περίπτωση που τα συμπτώματα θεωρούνται καρδιακής αιτιολογίας με βάση το ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενούς, προχωράμε σε περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο (μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων) καθώς και σε υπερηχογράφημα καρδιάς προκειμένου να ελεγχθούν πιθανές λειτουργικές ή/και δομικές ανωμαλίες.(2)

1.2 Ταξινόμηση

1.2.1 Ταξινόμηση κατά NYHA

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομείται βάσει του συστήματος ταξινόμησης της New York Heart Association (NYHA), σε 4 κατηγορίες σύμφωνα με την λειτουργική ικανότητα των ασθενών.(3) (Πίνακας 2)

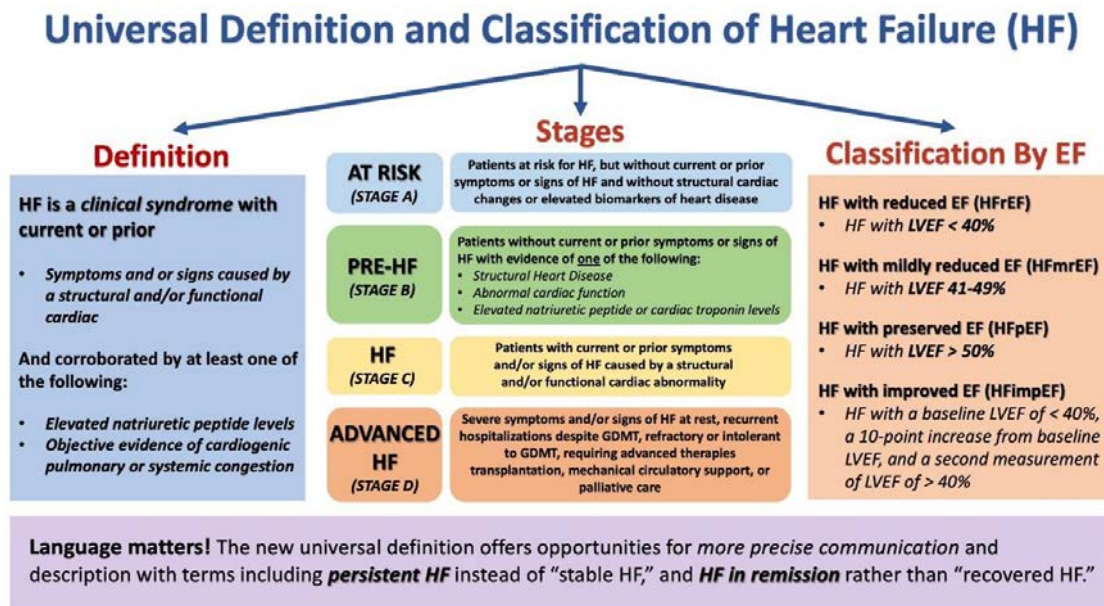
Πίνακας 2. Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA	
Τάξη	Συμπτωματολογία
NYHA I	Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα
NYHA II	Ήπιο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα
NYHA III	Εκσεσημασμένο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα
NYHA IV	Αδυναμία να εκτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική ταξινόμηση κλάσης I κατά NYHA, δεν αναφέρουν συμπτώματα ή περιορισμό στην συνήθη φυσική δραστηριότητα. Οι κλάσης II κατά NYHA ασθενείς παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό στη φυσική τους δραστηριότητα: είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, όμως η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή στηθάγχη. Οι ασθενείς κλάσης III κατά NYHA δεν παρουσιάζουν συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά εμφανίζουν έντονο περιορισμό στην άσκηση, με τα συμπτώματα να παρουσιάζονται σε μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Τέλος, οι ασθενείς κλάσης IV κατά NYHA, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα όπως δύσπνοια και αίσθημα παλμών ακόμα και στην ηρεμία, ενώ αδυνατούν να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων.

1.2.2 Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

Η καρδιακή ανεπάρκεια, ταξινομείται βάσει κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) σε τρεις κατηγορίες, στους ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ (ίσο ή χαμηλότερο του 40%), στους ασθενείς με ήπια ελαττωμένο ΚΕ (41-49%), σε αυτούς με διατηρημένο ΚΕ (ίσο ή και μεγαλύτερο του 50%) και στους ασθενείς αρχικά με ελαττωμένο ΚΕ (<40%) το οποίο

κατά την παρακολούθηση και θεραπεία, αυξάνεται κατά 10 μονάδες από την αρχική τιμή και σε δεύτερη μέτρηση υπολογίζεται άνω των 40%.(3)



Εικόνα 1. (Από: Gibson GT, Blumer V, Mentz RJ, Lala A.)

Η παραπάνω ταξινόμηση είναι η πλέον διαδεδομένη αναφορικά με την καρδιακή ανεπάρκεια όμως τείνει να αμφισβητείται από πολλούς διακεκριμένους επιστήμονες τόσο για την κλινική όσο και για την απεικονιστική της αξία. Αρχικά, η τιμή του ΚΕ διαφοροποιείται συχνά από μέτρηση σε μέτρηση, από ιατρό σε ιατρό και από τη μια διαγνωστική εξέταση στην άλλη (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα vs μαγνητική τομογραφία καρδιάς), με τις μετρήσεις του ΚΕ να ποικίλουν κατά 7% τουλάχιστον. Επιπλέον, το ΚΕ δε δύναται να εκτιμήσει σωστά την «αρχιτεκτονική» της παθούσας καρδιάς με αποτέλεσμα η μέτρηση του να είναι παραπλανητική. Για αυτό προτείνεται η μέτρηση δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, όπως η ολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS), για μια ολιστική εκτίμηση της λειτουργίας της καρδιάς. Ακόμη, στις μετρήσεις του ΚΕ δεν υπολογίζεται η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας η οποία μοιραία επηρεάζει και αυτή της αριστερής. Τέλος, οι διαταραχές της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας που παλιότερα συνήθιζαν να συγχέουν το μειωμένο ΚΕ με τη συστολική δυσλειτουργία και το διατηρημένο ΚΕ με τη διαστολική φαίνεται πως συχνά τείνουν να αλληλοκαλύπτονται και στις δύο κατηγορίες.(4)

1.3 Επιδημιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς πάσχουν 64.3 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως.(5) Η επίπτωση μιας ασθένειας αφορά στις νέες περιπτώσεις της ασθένειας αυτής στον πληθυσμό για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Από την άλλη ο επιπολασμός αναφέρεται στο ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει από τη συγκεκριμένη ασθένεια στο ίδιο χρονικό διάστημα και αντικατοπτρίζει το συνδυασμό της θνησιμότητας και της επίπτωσης.(5, 6)

Ο επιπολασμός έχει διαφορετικές όψεις, με βάση τη φυλή, το φύλο ακόμα και την ταξινόμηση μιας ασθένειας. Εκτιμήσεις που έχουν γίνει παγκοσμίως, δείχνουν πως ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται από 1-2% σε Ευρώπη και Αυστραλία, 2.4% στις Ηνωμένες Πολιτείες, 1.3-6.7% στην Ασία, ενώ στην Αφρική τα δεδομένα είναι ελλιπή. Ωστόσο, ο επιπολασμός σε ηλικίες άνω των 65 ετών φτάνει το 4.3% σε συνδυασμό με τις συννοσηρότητες (π.χ. καρκίνος, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια) που χαρακτηρίζουν τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες.(5) Οι άντρες εμφανίζουν διπλάσιο ρίσκο να νοσήσουν στην ηλικία των 60-80 ετών από τις γυναίκες ενώ οι έγχρωμες γυναίκες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για κακή πρόγνωση και ποιότητα ζωής.(6, 7) Η HFpEF απαντάται συχνότερα στο γυναικείο φύλο.(8) Στο μητρώο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC Long-Term Registry), το 16% των ασθενών παρουσιάζουν το φαινότυπο της HFpEF και το 60% της HFpEF ενώ στο μητρώο OPTIMIZE-HF των ΗΠΑ, στο οποίο καταγράφονται περιστατικά με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (de novo ή απορρύθμιση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας), τα ποσοστά ήταν 24% και 49% αντίστοιχα. Στην Ελλάδα 200.000 άνθρωποι φαίνεται να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με περίπου 30.000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο.(9) Οι αфроαμερικανοί έχουν την υψηλότερη επίπτωση της νόσου (για το 2020-2022 υπολογίζεται περίπου 3.5%), ενώ ακολουθούν οι ισπανόφωνοι, οι καυκάσιοι και οι ασιατικοί πληθυσμοί (με ποσοστά 2.5, 1.5 και 2%).(5, 8) Τα οικονομικά κόστη της καρδιακής ανεπάρκειας ανά ασθενή κάθε χρόνο αυξάνονται λόγω των νεότερων επεμβατικών και μη θεραπειών και της αναμενόμενης αύξησης του μέσου όρου ζωής. Στην Ελλάδα το ετήσιο κόστος για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ανά άτομο ανέρχεται στα 4411€ ενώ ενίσχυση σε αυτήν την οικονομική επιβάρυνση παρέχουν και οι μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες των ασθενών.(5)

1.4 Αιτιολογία και Διάγνωση

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης θεωρείται πλέον πολυπαραγοντική νόσος και για αυτό τα αίτια αυτής ανευρίσκονται εντός και εκτός του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι πιο γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι η αυξημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η Αφροαμερικανική και Ισπανική καταγωγή, ο Διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πνευμονική υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η στεφανιαία νόσος/αθηροσκλήρυνση, η ανεπάρκεια σιδήρου/αναιμία, η παχυσαρκία/μεταβολικό σύνδρομο, οι αρρυθμίες όπως η κολπική μαρμαρυγή, η χημειοθεραπεία και η αγωγή με δοξορουβικίνη.(10) Αίτια δευτεροπαθούς HFpEF, που σχετίζονται δηλαδή με άλλη πρωτοπαθή νόσο και καταλήγουν σε καρδιακή ανεπάρκεια είναι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση, η νόσος του Fabry, οι βαλβιδοπάθειες και τα νοσήματα του μυοκαρδίου και του περικαρδίου.(1, 10)

Κάθε ασθενής με την υποψία πιθανής HFpEF βάσει του ιστορικού και της κλινικής του εξέτασης, πρέπει να υποβάλλεται σε εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος θα περιέχει : γενική αίματος, φερριτίνη, κρεατινίνη ορού, ουρία, γλυκόζη, λιπιδαιμικό προφίλ, δείκτες λειτουργίας ήπατος, ηλεκτρολύτες όπως νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο και τη θυρεοτρόπο ορμόνη. Σημαντική για τη διάγνωση είναι η μέτρηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων, η εκτίμηση των οποίων πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς σε ασθενείς με συννοσηρότητες όπως η νεφρική ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες και η αυξημένη ηλικία καθώς τείνουν να είναι υπέρ των φυσιολογικών ορίων ανεξάρτητα από την ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας. Απεικονιστικά, στην πρώτη γραμμή ανήκουν το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ακτινογραφία θώρακος και ο διαθωρακικός υπέρηχος ενώ περαιτέρω εξετάσεις στη φαρέτρα του κλινικού καρδιολόγου αξιοποιούνται προς αποκλεισμό νοσημάτων που μιμούνται την καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλων που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης όπως η μαγνητική καρδιάς, SPECT, ο γονιδιακός έλεγχος και ο δεξιός/αριστερός καθετηριασμός της καρδιάς.(1, 10)

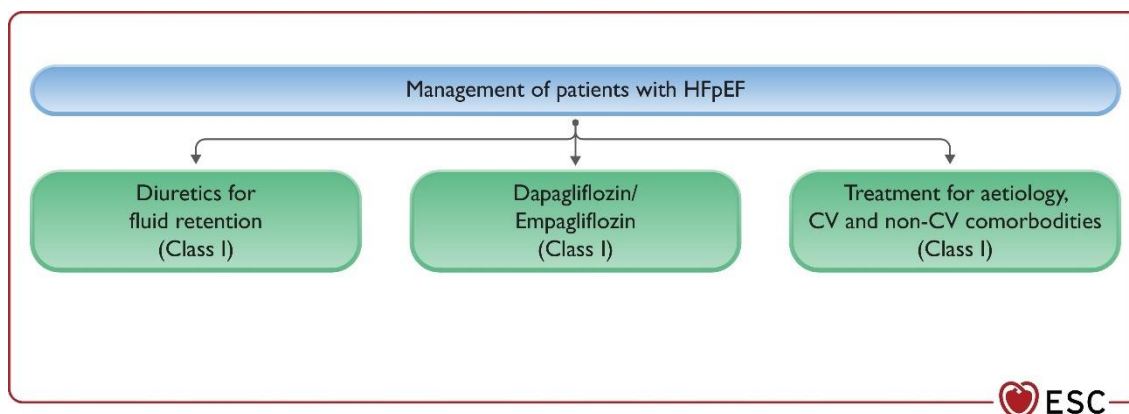
H₂	Heavy (BMI >30 kg/m ²)	2
	On ≥2 anti H ypertensives	1
F	Atrial F ibrillation	3
P	P ulmonary hypertension (PASP >35 mm Hg on Doppler echocardiography)	1
E	E lder (age >60 years)	1
F	F illing pressure (E/e' >9 on Doppler echocardiography)	1

≥6 points: highly diagnostic of HFpEF

Εικόνα 2. (Από: Kittleson et al JACC VOL. 81, NO. 18, 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of HFpEF MAY 9, 2023:1835 – 1878)

1.5 Θεραπεία

Καθώς οι κλασικές θεραπευτικές κατευθύνσεις που συμβάλλουν σημαντικά στην αντιμετώπιση της HFrEF, φάνηκαν αμελητέες για τον περιορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ολοένα και νεότερα φάρμακα δοκιμάζονται με αυτό το σκοπό. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση της HFpEF αποτελούν πλέον οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2i) σε συνδυασμό με διουρητική αγωγή για την αντιμετώπιση της συμφόρησης.(10) (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. (Από: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, ESC Clinical Practice Guidelines, 25 Aug 2023)

Σημαντική συνεισφορά επιφέρουν και οι υποδοχείς αγγειοτενσίνης/αναστολείς νεπριλυσίνης (ARNIs) (π.χ σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη), οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (π.χ σπιρονολακτόνη) και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (π.χ καντεσαρτάνη).⁽¹⁾ Παρακάτω αναλύονται οι προτεινόμενες δοσολογίες των παραπάνω για τη διαχείριση της HFpEF. (Εικόνα 4)

TABLE 3 Starting and Target Doses of Select GDMTs for HFpEF		
Drug Class	Starting Dose	Target Dose
SGLT2is		
Dapagliflozin	10 mg daily	10 mg daily
Empagliflozin	10 mg daily	10 mg daily
Aldosterone antagonists		
Spironolactone	25 mg daily	50 mg daily
ARNIs		
Sacubitril/valsartan	24 mg/26 mg twice daily	97 mg/103 mg twice daily
ARBs		
Candesartan	4 mg to 8 mg daily	32 mg daily

ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; GDMT = guideline-directed medical therapy; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

Εικόνα 4. (Από: Kittleson et al JACC VOL. 81, NO. 18, 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of HFpEF MAY 9, 2023:1835 – 1878)

Τέλος, αναγκαία είναι και ο περιορισμός-αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης και επιδείνωσης της HFpEF, όπως η βελτίωση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, η διακοπή των καταχρήσεων (π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ), η μείωση του

σωματικού βάρους, η υγιεινή διατροφή, η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή τόσο της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και των άλλων νοσημάτων από τα οποία μπορεί να πάσχει ο ασθενής (π.χ. Διαβήτης τύπου II, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) και η ανοσοποίηση εναντίων παθογόνων μικροοργανισμών μέσω των εμβολίων (π.χ. εμβόλιο γρίπης).(11)

Άλλα μέσα παρακολούθησης και αντιμετώπισης της HFpEF πέρα από τη φαρμακευτική αγωγή αποτελούν η τοποθέτηση Holter monitors, η μη επεμβατική παρακολούθηση πίεσης αίματος, η ανάλυση ούρων, οι σαρώσεις αιμάτωσης του μυοκαρδίου ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ενώ εάν υπάρχουν ενδείξεις επαγώγιμης ισχαιμίας, η επαναγγείωση σαν επιλογή θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή και εάν εντοπίζεται χρονοτροπική ανικανότητα, η εμφύτευση βηματοδότη μπορεί να είναι κρίσιμη.(11)

1.6 SGLT2 inhibitors

Η γλυκοζουρία μελετάται για περισσότερο από έναν αιώνα, χρησιμοποιώντας το βοτανικό εκχύλισμα, τη φλοριζίνη. Η φλοριζίνη αναγνωρίστηκε αργότερα ως ένας μη ειδικός αναστολέας των πρωτεϊνών συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT) και από τότε έχουν αναγνωριστεί αρκετοί τύποι πρωτεϊνών SGLT, με τους πιο σημαντικούς τους SGLT1 & SGLT2. Οι πρωτεΐνες συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 1 (SGLT1) είναι μεταφορείς γλυκόζης που εκφράζονται στο λεπτό έντερο καθώς και στο εγγύς σωληνάριο των νεφρών. Στο τελευταίο δρουν επαναρροφώντας το 10% της φιλτραρισμένης γλυκόζης. Οι SGLT1 δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε αντίθεση με τους SGLT2 οι οποίοι εκφράζονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρών και είναι υπεύθυνοι για περίπου το 90% της φιλτραρισμένης επαναρρόφησης γλυκόζης.(12) Ρηξικέλευθα ήταν τα αποτελέσματα των μελετών των αναστολέων συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2i) για τη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II ενώ δεν άργησαν να φανούν οι ευεργετικές τους ιδιότητες και στην καρδιακή ανεπάρκεια σε όλο το εύρος του ΚΕ, προσφέροντας ένα ακόμα όπλο στη φαρέτρα των γιατρών για την αντιμετώπιση αυτού του κλινικού συνδρόμου που ταλανίζει τον πληθυσμό παγκοσμίως. Παρακάτω αναλύονται οι τρόποι δράσης των SGLT2i και η σημασία τους στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2- Μεθοδολογία έρευνας

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοπό αυτής της εργασίας αποτελεί η συγκέντρωση, η καταγραφή, η σύγκριση και η αξιολόγηση των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων αναφορικά με την επίδραση των SGLT2i σε κλινικό και σε μηχανιστικό επίπεδο στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Παράλληλα αναλύονται οι ερευνητικές κατευθύνσεις που επικρατούν καθώς και οι επιθυμητές ιδιότητες που αναμένονται να έχουν οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2i).

2.2 Στρατηγική αναζήτησης, κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, εξαγωγή δεδομένων

Η συγκεκριμένη μελέτη στηρίχτηκε στην αναζήτηση και αξιολόγηση της υπάρχουσας δημοσιευμένης βιβλιογραφίας που αφορά στην καθολική δράση των SGLT2i σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η στρατηγική άντλησης των πληροφοριών είχε μοναδικό σκοπό την ανάκτηση αξιόπιστων και καλής ποιότητας δεδομένων και η τελική επιλογή των βάσεων δεδομένων έγινε με βάση την προσβασιμότητα και τη φερεγγυότητα τους. Κατά κύριο λόγο χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων Medline (Pubmed) ενώ παράλληλα προστέθηκαν πληροφορίες από τη μηχανή αναζήτησης Google Scholar. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση «λέξεων-κλειδιών» ή και «ελεύθερου κειμένου» για την ανεύρεση συναφούς βιβλιογραφίας, η οποία περιλαμβάνει άρθρα από κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις, βιβλιογραφικές και συστηματικές ανασκοπήσεις. Με στόχο τη μείωση του όγκου πληροφορίας χρησιμοποιήθηκαν κυρίως δημοσιεύσεις της τελευταίας δετίας (2018-2024), με εξαίρεση ορισμένων κλασικών αναφορών που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία λόγω της απήχησης που εξακολουθούν να έχουν ή είχαν όταν πρωτοδημοσιεύτηκαν. Πρέπει να

τονιστεί ότι στην τελική διαλογή των βιβλιογραφικών αναφορών δόθηκε ιδιαίτερη σημασία και προτεραιότητα σε αυτές που είτε είχαν μεγάλο αριθμό ετεροαναφορών (citations) είτε δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά υψηλού δείκτη απήχησης (impact factor). Συνολικά η ανάλυση απέφερε ένα σύνολο 150 επιστημονικών δημοσιεύσεων, οι κυριότερες από τις οποίες συγκεντρώνονται παρακάτω.

Κεφάλαιο 3- Αποτελέσματα

3.1 Κλινικό και μηχανιστικό δυναμικό των SGLT2i στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)

3.1.1 Αρτηριακή Πίεση στη HFpEF

Η υπέρταση εμπλέκεται σημαντικά στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και ιδίως με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης με τον επιπολασμό αυτής να εκτιμάται σε ποσοστό 60%-89%.(13) Παρ'όλα αυτά δεν πάσχουν όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς από καρδιακή ανεπάρκεια. Έχοντας κατά νου τους πολλαπλούς φαινότυπους της HFpEF καθώς και τη μειωμένη χρησιμότητα προγενέστερων αντιυπερτασικών (π.χ β-αποκλειστές, διουρητικά, αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου) αποτελεί επιτακτική ανάγκη η περαιτέρω κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της υπέρτασης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.(14)

Σύμφωνα με τη θεωρία του μωσαϊκού, η υπέρταση είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία όπου αφορά τη διαχείριση όγκων, αγγειακές μεταβολές σε διαστάσεις και αντιδραστικότητα καθώς και την καρδιακή παροχή(15), ωστόσο νέες έρευνες έχουν αναδείξει συμπληρωματικούς μηχανισμούς για την εδραίωση αυτής.

3.1.1.1. Ο ρόλος του νεφρού

Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την παραγωγή ρενίνης. Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που υπό φυσιολογικές συνθήκες συντίθεται, αποθηκεύεται και εκκρίνεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριολίου. Έχει σημαντικό ρόλο στη

ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS)(16) και ανταποκρίνεται στη μείωση της πίεσης και στην υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η παρατεταμένη διέγερση των συμπαθητικών νεφρικών νευρών έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων σε κύτταρα που παράγουν ρενίνη στο προσαγωγό αρτηρίδιο ενώ και τα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου δύνανται να παράγουν ρενίνη. Όλα τα παραπάνω σχετίζονται με την αύξηση του οξειδωτικού στρες και της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.(17)

Δεύτερο και σημαντικό ρόλο παίζει η νατριούρηση η οποία φαίνεται να επηρεάζεται από την αύξηση της πίεσης στο διάμεσο ιστό του νεφρού καθώς και από αλλαγές σε μεταφορείς νατρίου όπως ο αντιμεταφορέας νατρίου υδρογόνου 3(NHE3) και ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2(SGLT2). Στο υγιές νεφρό, ο SGLT2 επαναπορροφά το μεγαλύτερο μέρος τη γλυκόζης που φιλτράρεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ενώ ο NHE3 επαναπορροφά το μεγαλύτερο μέρος του νατρίου. Αυτοί οι δυο μεταφορείς συνδέονται φυσιολογικά με αποτέλεσμα η αναχαίτηση του ενός (SGLT2) να επηρεάζει τον άλλον, με την πρόκληση γλυκοσουρίας, νατριούρησης και ωσμωτικής διούρησης.(18)

Τρίτον, ο νεφρός αποτελείται κυρίως από απαγωγά νεύρα τα οποία ρυθμίζουν την απελευθέρωση ρενίνης και τη σωληναριακή απορρόφηση του νατρίου. Παράλληλα, χωρίς να γνωρίζουμε την ακριβή τοποθεσία, φαίνεται πως στο εσωτερικό του νεφρού, υπάρχει ένα μικρό ποσοστό προσαγωγών νευρών το οποίο παράγει και μεταφέρει ηλεκτρικά σήματα στο στέλεχος του εγκεφάλου, προκαλώντας υπέρταση. Με αυτό τον τρόπο φαίνεται να επιδρά η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, περιορίζοντας τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην κυκλοφορία αλλά αυξάνοντας τη ενδονεφρικά μέσω των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα προσαγωγά νεύρα με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.(17)

3.1.1.2. Τα αγγεία

Η συστηματική αγγειακή αντίσταση απαντάται συχνά στους ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο. Η μειωμένη αγγειοδιαστολή και σύνθεση NO(19), η υπερτροφία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, η δυσκαμψία της αορτής

και των μεγάλων αγγείων και η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών(17), προκαλούν αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και κατ' επέκτασιν υπέρταση.

3.1.1.3. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Σε άτομα που πάσχουν από υπέρταση συχνά απαντώνται αυξημένος συμπαθητικός τόνος και αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών που ενισχύουν την αγγειοσυστολή.(20) Ήδη αναφέραμε τους γνωστούς μηχανισμούς με τους οποίους ο συμπαθητικός τόνος προδιαθέτει την υπέρταση (η ενισχυμένη νεφρική απορρόφηση νατρίου, η παραγωγή ρενίνης και η αγγειακή αναδιαμόρφωση). Επιπρόσθετα, προσαγωγή νεύρα στο λιπώδη ιστό φαίνεται να προάγουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης καθώς και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε παθολογικές συνθήκες η ινσουλίνη ενισχύει την επαναπορρόφηση και κατακράτηση νατρίου μέσω του NHE3 καθώς και την πυροδότηση φλεγμονωδών αντιδράσεων.(16, 17)

3.1.1.4 Το Οξειδωτικό Στρες και ο ρόλος της φλεγμονής

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) είναι δραστικά παράγωγα του μεταβολισμού του οξυγόνου (O₂) και δρουν ως σηματοδοτικά μόρια στα αγγειακά κύτταρα προωθώντας την ιστική και αγγειακή αναδιαμόρφωση, την ενίσχυση της καρδιακής παροχής και την επαναπορρόφηση του νατρίου από τους νεφρούς.(21) Η βασικότερη πηγή των δραστικών μορφών οξυγόνου είναι η οξειδάση του NAD(P)H. Πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα συνδέουν τη δράση του Nox2, την καταλυτική υπομονάδα της οξειδάσης του NAD(P)H και των ομόλογων του με την παθογένεση της υπέρτασης.(22)

Στην υπέρταση, πληθώρα κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος εκτός από ROS και μεταλλοπρωτεϊνάσες απελευθερώνουν κυτοκίνες. Συγκεκριμένα, η κυτοκίνη IL-17A (Interleukin 17A) διαχειρίζεται τη συναλλαγή νατρίου στους νεφρούς, επηρεάζοντας τη νατριούρηση, αυξάνει την παραγωγή υπεροξειδίου και μέσω της ανασταλτικής της δράσης στη διαδικασία της φωσφορυλίωσης του ενδοθηλιακού NOS προάγει την αγγειακή ίνωση. Το οξειδωτικό στρες, η αυξημένη δραστηριότητα του ενδοθηλίου και η απώλεια μορίων NO, έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα με τη σειρά τους παράγουν IL-1β, IL-6 και IL-23 όπου διεγείρουν τα T λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης.(23)

Επιπλέον, η λεπτίνη, είναι μια κυτοκίνη που προέρχεται από το λιπώδη ιστό και επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς, των νεφρών και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στους παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς, η υπερλεπτιναιμία μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και τον αγγειοδιασταλτικό του χαρακτήρα.(16)

3.1.1.5 SGLT2i και υπέρταση στη HFpEF

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και υπέρταση ανέδειξαν ύστερα από εικοσιτετράωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, σημαντική μείωση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης με τη χρήση αναστολέων SGLT2 συγκριτικά με το placebo.(24, 25) Στη μελέτη DAPA-CKD, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, με και χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, η δαπαγλιφλοζίνη δεν επέφερε αυξημένη απέκκριση νατρίου και όγκου ύστερα από την τέταρτη ημέρα χορήγησης της, κάτι που ενισχύει την υπόθεση πολυπαραγοντικής δράσης των SGLT2i.(26) Επιπλέον τόσο στη DAPA-CKD όσο και σε κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης όπως η DELIVER(27) και η EMPEROR-PRESERVED, παρατηρήθηκε μέτρια διαφοροποίηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ στην PRESERVED-HF κρίθηκε μη σημαντική.(28) Στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση της μελέτης DELIVER φάνηκε να έχει ευεργετικότερο αποτέλεσμα η χορήγηση των SGLT2i, συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ή με αυτούς που είχαν καλά ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση.(29) Μια μη φαρμακευτική θεραπεία για την υπέρταση είναι πλέον και η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τη συστολική και διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν πως οι SGLT2i παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα στην υπέρταση με τη νεφρική απονεύρωση (RDN).(30)

3.1.2 Πνευμονική και συστηματική συμφόρηση στη HFpEF

Η φλεβική συμφόρηση αποτελεί προεξάρχουσα εκδήλωση της απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Παθοφυσιολογικά συνδέεται με δύο μηχανισμούς που δείχνουν να εμπλέκονται μεταξύ τους: 1) Την ταχεία ανακατανομή όγκου από τη συστηματική στην πνευμονική φλεβική κυκλοφορία και την αύξηση του προφορτίου και του μεταφορτίου της καρδιάς που προκαλούνται από τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή βλάβη και τη διέγερση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος 2) Τη σταδιακή επιδείνωση της φλεβικής συμφόρησης λόγω της καρδιονεφρικής

δυσλειτουργίας. Η κλινική και απεικονιστική εκδήλωση της συμφόρησης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, φαίνεται να αφορά ένα συγκεκριμένο προφίλ ασθενών, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αλλαγές στο βάρος τους πριν τη συμπτωματική συμφόρηση και παρουσιάζουν κυρίως πνευμονική αντί συστηματικής συμφόρησης.(31)

Επιπρόσθετα, οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις επιδεινώνουν τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, τη διαστολική δυσλειτουργία και την πνευμονική φλεβική υπέρταση. Η πνευμονική αγγειακή αντίσταση συνδέεται άμεσα με τους αυξημένους όγκους στους πνεύμονες, απότοκο της πνευμονικής συμφόρησης.(32)

Οι αναστολές του συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 προκαλούν γλυκοσουρία και έντονες θερμιδικές απώλειες τις οποίες ο οργανισµός αντιλαµβάνεται ως κατάσταση ασιτίας µε αποτέλεσµα να εισέρχεται σε µια κατάσταση «αυτοφαγίας» η οποία θα αναλυθεί παρακάτω. Σε αυτό το ενεργειακό πλαίσιο, το δινουκλεοτίδιο νικοτιναµίδης αδενίνης (NAD⁺), το οποίο παίζει σηµαντικό ρόλο στις αντιδράσεις οξειδοαναγωγής και παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), ενεργοποιεί τις σιρτουίνες(Sirt1, Sirt3, Sirt6), πρωτεΐνες υπεύθυνες για τον περιορισµό της φλεγµονής και του οξειδωτικού στρες. Οι SGLT2i προάγουν τη δραστηριότητα των σιρτουινών και συμβάλλουν στην κλινική βελτίωση των ασθενών µε HFpEF.(33) Επιπλέον, µε την ενδοκυτταρική αύξηση του νατρίου, ενεργοποιείται η πρωτεϊνική κινάση II εξαρτώµενη από Ca²⁺/καλμοδουλίνη (CAMK-II), η οποία ρυθµίζει τη λειτουργία του Ca²⁺ στα κύτταρα, φωσφορυλιώνει κανάλια νατρίου όπως τον αντιµεταφορέα Νατρίου υδρογόνου 1 (NHE1), µε αποτέλεσµα τα ανεπαρκή ενεργειακά αποθέµατα και την πυροδότηση του οξειδωτικού στρες.(34) Οι SGLT2i αναστέλλουν τη λειτουργία της CAMK-II µειώνοντας τη φωσφορυλίωση του NHE1 και κατ' επέκταση την αγγειακή υπερτροφία και τις αρρυθµίες.(32) Όλα τα παραπάνω, προωθούν την αποσυµφόρηση και πιθανόν εξηγούν την ύφεση των συµπτωµάτων και των αυξηµένων νοσηλειών των ασθενών µε HFpEF.(33) Επίσης, πιθανολογείται πως η απώλεια όγκου µε τη χορήγηση των SGLT2i προέρχεται κατά κύριο λόγο από το διάµεσο ιστό συγκρίνοντας τους όγκους αυτού µε του πλάσµατος(35), ενώ σε αρκετές τυχαιοποιηµένες µελέτες δε φαίνεται να υποχωρεί η συµπτωματολογία της συμφόρησης σε περίοδο 12 εβδοµάδων από την έναρξη της θεραπείας.(36) Συµπερασµατικά, επιβάλλεται η περαιτέρω διερεύνηση των αιµοδυναµικών και των κυτταρικών αντιδράσεων των SGLT2i σε ασθενείς µε ένα τόσο

πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο όπως η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

3.1.3 Καρδιακή αναδιαμόρφωση

Ο όρος αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αναφέρεται στη διεργασία εκείνη κατά την οποία το μέγεθος, το σχήμα αλλά και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας εκτρέπονται του φυσιολογικού κάτω από την επίδραση μηχανικών, νευροορμονικών ακόμη και γενετικών παραγόντων.

3.1.3.1 Ο ρόλος της φλεγμονής

Η φλεγμονή αποτελεί βασικό παράγοντα της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της εξέλιξης της σε καρδιακή ανεπάρκεια. Τα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβες (DAMPs), αναγνωρίζουν τους υποδοχείς τύπου toll, μια οικογένεια ενιαίου τύπου αναγνώρισης υποδοχέων και ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα κάπα βήτα (NF-κB), μια πρωτεΐνη που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA, συνήθως ως απόκριση προς ερεθίσματα, όπως το στρες, οι κυτταροκίνες, οι προαγωγικές ουσίες όγκων, ελεύθερες ρίζες, υπερϊώδης ακτινοβολία και βακτηριδιακά και ιικά αντιγόνα. Αυτός με τη σειρά του ενεργοποιεί μια πλειάδα κυτταροκινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης.(37) Στη διαδικασία ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κάπα βήτα (NF-κB) εμπλέκεται ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 2α (HIF-2α) και φαίνεται να έχει εξαιρετικό ερευνητικό ενδιαφέρον. Ο HIF-2α εμποδίζει την πόλωση των M1 μακροφάγων και καταστέλλει την ενεργοποίηση του iNOS, έχοντας καρδιοπροστατευτικό χαρακτήρα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα του HIF-2α είναι μειωμένα, η δαπαγλιφλοζίνη φάνηκε να μπορεί να αυξήσει τη δράση του παράγοντα αυτού.(38) Η εμπαγλιφλοζίνη εμποδίζει την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών αναχαιτώντας την ενεργοποίηση του NF-κB.(39, 40)

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, προκαλούν υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων και την επακόλουθη απόπτωση τους ενώ παράλληλα αλλοιώνουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και εντείνουν τη δράση των μεταλλοπρωτεϊνών. Παραδείγματα αυτών αποτελούν οι IL-1, IL-6, IL-17 και TNF-α. Η δαπαγλιφλοζίνη φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα των IL-1β, IL-6 και IL-17, σε τρωκτικά με σακχαρώδη διαβήτη, μέσω της αναχίτησης του NF-κB.(41) Σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας παίζει και το φλεγμονόσωμα NLRP3, ένα πολυμοριακό κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα, το οποίο ενεργοποιείται σε συνθήκες στρες, ισχαιμίας και μεταβολικού

συνδρόμου και παράγει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι IL-1β και IL-18.(42) Κλινικά δυστυχώς δεν έχει αποδειχτεί με βεβαιότητα ο τρόπος δράσης και η ωφέλεια των SGLT2i και συγκεκριμένα στην καταστολή του φλεγμονοσώματος ούτε και στα επίπεδα της IL-1β.(43)

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλουν ενεργά στη διάδοση ή την αναχαίτιση της φλεγμονής. Τα μακροφάγα M1 προωθούν τη φλεγμονώδη αντίδραση ενώ τα μακροφάγα M2 δρουν για τον περιορισμό της και την προστασία των ιστών.(44) Τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1 προωθούν την παραγωγή μακροφάγων και ενισχύουν τη φλεγμονή, ενώ τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 2 την αναστέλλουν. Τα B λεμφοκύτταρα διεγείρουν τα T λεμφοκύτταρα με στόχο την παραγωγή κυτοκινών.(45)

3.1.3.2 Το οξειδωτικό στρες-αντιδράσεις οξειδοαναγωγής (Redox signaling)

Οι στρεσογόνες συνθήκες, διαταράσσουν τη φυσιολογική διαδικασία οξειδοαναγωγής με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Αυτό οδηγεί είτε σε αποδόμηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και σχηματισμό υπεροξυνιτρώδους ανιόντος είτε σε μετατροπή της αφυδρογονάσης της ξανθίνης σε ξανθινοξειδάση με αποτέλεσμα την επίταση του φαύλου κύκλου παραγωγής ROS. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου συμβάλλουν ακόμη στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της καρδιάς, διαταράσσοντας την αντλία νατρίου-ασβεστίου, κάνοντας την ευάλωτη σε κοιλιακές αρρυθμίες καθώς και σε αρρυθμίες επανεισόδου. Όπως έχουμε προαναφέρει, η Nox2, η καταλυτική υπομονάδα της οξειδάσης του NAD(P)H, είναι βασική πηγή ROS και συμβάλει πέρα από την παθογένεση της υπέρτασης, στην υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες επιφέρει την απόπτωση των κυττάρων με τη δράση των πρωτεϊνών Bcl-2 και του TNFα, καταστρέφοντας το μιτοχονδριακό DNA.(37) Η φερρόπτωση, είναι ένα είδος προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, που διαφοροποιείται από την απόπτωση, τη νέκρωση και την αυτοφαγία. Προάγεται μέσω της δημιουργίας υπεροξειδίων λιπιδίων βασισμένη στο σίδηρο και αυξημένων δραστικών μορφών οξυγόνου. Χαρακτηρίζεται από συρρίκνωση του μιτοχονδρίου, μείωση των πτυχώσεων και αυξημένη πυκνότητα της μεμβράνης. Ο μηχανισμός λειτουργίας της φερρόπτωσης παραμένει άγνωστος αλλά μπορεί να προσφέρει καινοτόμες ιδέες για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μέλλον.(46) Σε πειραματική μελέτη με τρωκτικά με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, η χορήγηση

καναγλιφλοζίνης μείωσε την ατροφία των μιτοχονδρίων, βελτίωσε την ενεργητικότητα τους και μειώθηκαν οι ενδείξεις ίνωσης.(47)

3.1.3.3 Μυοκαρδιακή ίνωση

Η καρδιακή ίνωση προκαλείται είτε από χρόνια υπερφόρτωση πίεσης είτε από οξεία καρδιακή βλάβη. Βασικό παράγοντα της παθοφυσιολογίας της αποτελεί ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF- β) ο οποίος προκαλεί διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες μέσω απελευθερώσεως κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής του κολλαγόνου με κίνδυνο την αποδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, την αδυναμία συντήρησης και αναδόμησης των ιστών και την περαιτέρω ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο πολλαπλασιασμός των μυοϊνοβλαστών οφείλεται εν μέρει και στη Nox2. Η καρδιακή ίνωση δημιουργεί πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη αρρυθμιών.(37) Η εμπαγλιφλοζίνη φαίνεται να εμποδίζει τη δράση του παράγοντα μετασχηματισμού β (TGF- β) και να αναστέλλει την αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρικής μήτρας.(48)

Στα πλαίσια συστημικής φλεγμονής, ενεργοποιείται φλεγμονώδης αντίδραση του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την αυξημένη λειτουργία της Nox2 και την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως τα VCAM, ICAM-1 και της σελεκτίνης E. Τα παραπάνω επιφέρουν την αποικοδόμηση του μορίου του NO και τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του.(49) Το μονοξειδίο του αζώτου NO συμβάλλει άμεσα στην διατήρηση του ενδοθηλίου και της επαρκούς καρδιαγγειακής αιμάτωσης, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP), που παράγεται από τη γουανυλική κυκλάση (GC), ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση G (PKG) και ρυθμίζει την καρδιακή αναδιαμόρφωση μέσω του μονοξειδίου του αζώτου. Το μονοπάτι σηματοδότησης sGC-cGMP-PKG υπολειτουργεί στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO στο οξειδωτικό στρες. Η ανεπαρκής σηματοδότηση της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG) αυξάνει την δυσκαμψία του μυοκαρδίου μέσω της αποφωσφορύλωσης της τιτίνης, μιας πρωτεΐνης κομβικής σημασίας για την ελαστικότητα των μυών.(50) Η εμπαγλιφλοζίνη δείχνει να ενισχύει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, με απότοκο την πιο εύρυθμη λειτουργία του μονοπατιού sGC-cGMP-PKG, όλες οι μελέτες όμως δεν υποστηρίζουν πως οι ευεργετικές ιδιότητες των SGLT2i συνδέονται με τη διαδικασία αποικοδόμησης του NO αλλά με τον περιορισμό δράσης του παράγοντα TNF- α και της

παραγωγής ROS.(19, 51-55) Σε μια μελέτη εκτίμησης της δράσης της δαπαγλιφλοζίνης έναντι στην καρδιοτοξική δοξορουβικίνη φάνηκε πως η πρώτη μειώνει τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών και μειώνει την καρδιακή ίνωση.(56) Η εμπαγλιφλοζίνη περιόρισε την έκφραση προ-ινωτικών και προ-υπερτροφικών μορίων, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και την καρδιακή αναδιαμόρφωση σε ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.(57)

3.1.3.4 Αυτοφαγία και μεταβολομική λειτουργία της καρδιάς

Η αυτοφαγία είναι μια εξελικτική ενδοκυτταρική διαδικασία προς απάντηση σε ερεθίσματα όπως η ισχαιμία, το οξειδωτικό στρες και η στέρηση θρεπτικών ουσιών από τον οργανισμό.(58) Σημαντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή είναι οι σιρτουίνες, το mTOR και η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK).

Οι σιρτουίνες (SIRT1, SIRT3, SIRT6) είναι πρωτεΐνες που όπως έχουμε αναφέρει εμπλέκονται στη διαδικασία της οξειδοαναγωγής και η δράση τους ελέγχεται από το δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης αδενίνης (NAD). Ρυθμίζουν τις μέτα-μεταφραστικές τροποποιήσεις άλλων πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του κυττάρου. Η SIRT3 εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια ενώ οι υπόλοιπες στον πυρήνα του κυττάρου. Οι σιρτουίνες μετριάζουν το οξειδωτικό στρες, προάγουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση και βελτιώνουν την ίνωση. Η προσαρμοστική φύση των σιρτουινών οφείλεται στο PCG-1α, ένα μεταγραφικό τροποποιητή που παίζει σημαντικό ρόλο στη μιτοχονδριακή ομοιόσταση και η μειωμένη του έκφραση σχετίζεται με την παθογένεση καρδιοεμφρικών παθήσεων.(59)

Η μονοφωσφορική αδενοσίνη (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) είναι επίσης μια πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης, ρυθμίζει την ισορροπία των ATP και AMP στο κυτταρόπλασμα, ώστε τα επίπεδα της πρώτης να υπερέχουν της δεύτερης. Η καταστολή της AMPK επιφέρει οξειδωτικό στρες, ίνωση, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τελικά απόπτωση οδηγώντας στην ανάπτυξη μυοκαρδιοπαθειών.

Ο mTOR είναι μια πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης που δρα για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη δημιουργία ανοσίας. Ο mTOR στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχει σε 2 σύμπλοκα, το mTORC1 και το mTORC2. Το mTORC1 φωσφορυλιώνεται από την πρωτεϊνική κινάση B (Akt) και παράγει ROS με σκοπό τον

πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων. Έχει εξέχοντα ρόλο κατά την εμβρυική περίοδο όπου προωθεί τον πολλαπλασιασμό των μυοκαρδιοκυττάρων αλλά στην ενήλικη ζωή έχει δηλητηριώδεις επιδράσεις στην ομοιόσταση των κυττάρων και συνδέεται με παθήσεις όπως τη καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια και τον καρκίνο.(60)

Οι παραπάνω μηχανισμοί αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και δύνανται να αναστείλουν ο ένας τον άλλον. Ο SIRT1/PCG-1α εμποδίζει τη μεταγραφή του Akt και το αντίστροφο, ενώ η AMPK προωθεί την ενεργοποίηση των SIRT1 και PCG-1α και καταστέλλει τα mTOR και Akt. (61)

Οι SGLT2i μειώνουν τη δράση του mTOR ενώ ενισχύουν τη δράση της AMPK, της PCG-1α και των σιρτουινών, προωθώντας τις ευεργετικές τους δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.(19, 60, 62-67) Επιπρόσθετα οι SGLT2i επαναφέρουν την οξειδωση των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης, ενώ φαίνεται πως ενισχύουν την κατανάλωση των κετονών από το μυοκαρδιακό ιστό για παραγωγή ενέργειας, κάτι το οποίο αποδεικνύεται από τα επίπεδα των κετονών στο αίμα και την αύξηση της ATP.(19, 34, 68, 69) Παράλληλα υπάρχουν και μελέτες που αντικρούουν αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζοντας πως η κετογένεση δε συμβάλει στην ενεργειακή ανάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων και αμφισβητείται ο ρόλος των κετονών ως εναλλακτικό «καύσιμο» για την παραγωγή ATP στην καρδιά και τους νεφρούς.(50, 70)

3.1.3.5 Αριστερή κοιλία και SGLT2i

Η υπερτροφία και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αυξάνουν τις καρδιαγγειακές επιπλοκές και τη θνησιμότητα.(71) Στην κλινική μελέτη EMPA-HEART CardioLink-6, φάνηκε ικανή μείωση της μάζας και του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά την προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με Διαβήτη τύπου II και στεφανιαία νόσο, ενώ σε ζωικά μοντέλα η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε αντικείμενα που δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη.(34, 72, 73) Επιπλέον, σε άλλες μελέτες όπως στη DAPA-LVH, η δαπαγλιφλοζίνη είχε τα ίδια αποτελέσματα, ενώ μείωσε και τον όγκο του αριστερού κόλπου όπως και το λόγο E/e'.(50, 74, 75)

3.1.4 Αρρυθμίες στη HFpEF

Η συνύπαρξη ή η ανάπτυξη αρρυθμιών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης προσδίδει χειρότερη πρόγνωση.(76) Η ενεργοποίηση της

πρωτεϊνικής κινάσης II εξαρτώμενη από Ca^{2+} /καλμοδοουλίνη (CAMK-II), όπως και οι παραλλαγές αλληλουχίας στο γονίδιο PRKAG2, που κωδικοποιεί την υπομονάδα της AMPK, αποτελούν μηχανισμούς «κλειδιά» στην παθογένεση κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών στην καρδιακή ανεπάρκεια.(60, 77) Στον παράγοντα των αρρυθμιών και της ευεργετικής ή μη δράσης των SGLT2i υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις βάσει των μελετών που έχουν έως τώρα διεξαχθεί. Στις μεγάλες έρευνες αναφορικά με τη HFpEF, EMPERIAL-Preserved και EMPEROR-Preserved, δε φαίνεται συσχέτιση της χορήγησης της εμπαγλιφλοζίνης με τη μείωση των κολπικών αρρυθμιών. (77) Αντίθετα σε άλλες, φαίνεται βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών και των καταληκτικών σημείων (καρδιαγγειακός θάνατος, πρώτη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) σε ασθενείς υπό θεραπεία με SGLT2i με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή και ανεξάρτητα από το αν λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη ή εμπαγλιφλοζίνη.(78) Παρ'όλα αυτά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όπως στη μελέτη DECLARE-TIMI 58, και σε πειραματικά μοντέλα, οι SGLT2i, μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών, με την δαπαγλιφλοζίνη να ελαττώνει τις κολπικές ενώ η εμπαγλιφλοζίνη τις κοιλιακές αρρυθμίες.(79, 80) Πρέπει να αναφερθεί πως η ελάττωση των αρρυθμιών και τα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης των SGLT2i στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, βελτιώνουν βαλβιδοπάθειες όπως η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά χρειάζεται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών με επίκεντρο τις βαλβιδοπάθειες και τους αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2.(81)

3.2 Κλινικό και μηχανιστικό δυναμικό των SGLT2i εκτός του καρδιαγγειακού συστήματος, στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

3.2.1 Παχυσαρκία και απώλεια βάρους, οι SGLT2i ως αντιδιαβητική αγωγή

Ασθενείς με παχυσαρκία συνοδευόμενη αναπόφευκτα από άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρίσκο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η αύξηση του BMI φαίνεται πως έχει δοσοεξαρτώμενη σχέση με τις επανανοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, οι αλλοιώσεις του ενδοθηλίου και της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αγγείων εξηγούν τη συσχέτιση καρδιακής ανεπάρκειας και παχυσαρκίας. Επιπλέον σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και ο λιπώδης ιστός, με τους έχοντες περισσότερο σπλαχνικό λίπος, να παρουσιάζουν συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής

κοιλίας με διαστολική δυσλειτουργία, περιορισμένη χαλάρωση και μεγαλύτερη μάζα της αριστερής κοιλίας. Η περιορισμένη χαλάρωση της αριστερής κοιλίας στους παχύσαρκους ασθενείς προέρχεται επίσης και από το περιοριστικό σύνδρομο που έχουν αυτοί οι ασθενείς δεδομένου του περιορισμού του θωρακικού τοιχώματος.(18)

Ο λευκός λιπώδης ιστός λειτουργεί σαν αποθήκη ενέργειας στα υγιή άτομα αλλά στους παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς γίνεται δυσλειτουργικός, προκαλώντας υπερέκκριση κυτοκινών του λιπώδους ιστού και προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως οι IL-1β, IL-6, IL-8, TNF, TGF-β και η λεπτίνη ενώ μειώνει την έκκριση των IL-10 και της αδιπονεκτίνης. Ακόμη ενεργοποιεί τη δράση των T λεμφοκυττάρων.(82) Η παχυσαρκία επιπλέον σχετίζεται με την παραγωγή αλδοστερόνης είτε μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είτε μέσω διέγερσης των επινεφριδίων από τη λεπτίνη. Η λεπτίνη επίσης ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και μέσω των SGLT2 υποδοχέων στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, εντείνει την επαναρρόφιση γλυκόζης, με αποτέλεσμα αύξησης του όγκου και της κατακράτησης νατρίου, οξειδωτικό στρες, ίνωση και δυσκαμψία των αγγείων. Τα νατριουρητικά πεπτίδια φυσιολογικά μειώνουν το συμπαθητικό τόνο, την αγγειακή αντίσταση και την ίνωση όμως σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με αυξημένο BMI παρατηρούνται σε μειωμένα επίπεδα λόγω της υπερέκκρισης νεπριλυσίνης και υποδοχέων κάθαρσης.(18, 50, 83)

Το επικάρδιο λίπος αποτελεί δείκτη του σπλαχνικού λίπους στους ασθενείς με HFpEF. Ασθενείς με αυξημένο επι-/περικαρδιακό λίπος παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα, ενώ μεγαλύτερη διαστολική δυσλειτουργία παρουσιάζουν οι γυναίκες από τους άντρες. Οι μικρότερες, σε αναπαραγωγική ηλικία γυναίκες παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά επικαρδιακού λίπους.(32, 83, 84)

Οι SGLT2i συμβάλλουν στην απώλεια βάρους, ενώ μειώνουν τα επίπεδα φλεγμονής και ίνωσης μέσω της καταστολής της IL-6 και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων (85), ενώ μέσω της γλυκοσουρίας προκαλείται μείωση της ινσουλίνης, αύξηση της παραγωγής της γλυκαγόνης και εντείνεται η λιπόλυση.(61, 86, 87) Επιπρόσθετα, οι SGLT2i μειώνουν τα επίπεδα της λεπτίνης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνουν αυτά της αδιπονεκτίνης, που έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες και μειώνει την αθηροσκλήρωση.(82, 88) Στις κλινικές μελέτες DELIVER και DAPA-HF, με δαπαγλιφλοζίνη, η απώλεια βάρους ήταν μέτρια αλλά η προσθήκη της στην αγωγή των ασθενών με HFpEF και

παχυσαρκία θα μπορούσε να λειτουργήσει συνεργιστικά με τη φυσική άσκηση για την απώλεια βάρους.(89, 90) Από την άλλη πλευρά, η εμπαγλιφλοζίνη δείχνει να έχει καλύτερα αποτελέσματα(91) αλλά μετά τους 6 μήνες θεραπείας με τους SGLT2i, η απώλεια βάρους φαίνεται να πιάνει ένα plateau λόγω αύξησης της όρεξης των ασθενών και μείωσης της γλυκοσουρίας λόγω της καλύτερης ρύθμισης του σακχάρου του αίματος.(92)

Η δαπαγλιφλοζίνη όταν προστέθηκε σε ασθενείς που έπαιρναν ήδη μετφορμίνη και σουλφονουλουρία παρουσίασε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά -0,86% σε σύγκριση με μείωση της HbA1c κατά -0,17% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στις 24 εβδομάδες.(93) Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ελεγχόμενοι με βασική ινσουλίνη σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή δοκιμή έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά την HbA1c και ενώ η ομάδα εικονικού φαρμάκου έπρεπε να αυξήσει τη δόση της βασικής Ινσουλίνης, η ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης μείωσε τη δόση της, αποδεικνύοντας ότι οι αναστολείς SGLT2 μπορεί να μειώσουν τις απαιτήσεις σε δόση και να μετριάσουν την επαγόμενη από την ινσουλίνη αύξηση βάρους.(94) Τέλος, στη Μελέτη Καρδιαγγειακής Εκτίμησης Canagliflozin (CANVAS), η HbA1c μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της καναγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και η βελτίωση της έμεινε σταθερή για 52 εβδομάδες.(95)

3.2.2 Νεφροπροστασία

Είναι πολύ συχνή η συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας και καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η αλβουμινουρία που αποτελεί σήμα κατατεθέν της χρόνιας νεφρικής νόσου και η αυξημένη τροπονίνη στον ορό του αίματος που είναι το ανάλογο στην καρδιακή ανεπάρκεια.(50) Η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η υποξία και η χαμηλή καρδιακή παροχή αποτελούν κάποιους από τους μηχανισμούς που προκαλούν νεφρική συμφόρηση και δυσλειτουργία.(31, 50, 96) Επιπλέον, το χρόνιο στρες προκαλεί την έκκριση φλεγμονωδών και θρομβοτικών παραγόντων που επιδεινώνουν την ίνωση και τη φλεγμονή.

Οι SGLT2i μπορούν να αποκαταστήσουν την αιμοδυναμική ισορροπία, μπλοκάροντας την επαναπορρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αυξάνοντας την περιεκτικότητα του στην πυκνή κηλίδα. Έτσι, η σωληναριο-σπειραματική ανάδραση

αποκαθίσταται με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων και την διαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων, μειώνοντας τη σπειραματική υπερδιήθηση και την ενδοσπειραματική πίεση. Επιπρόσθετα, αυξάνεται η ενδονεφρική παροχή οξυγόνου, η φλεγμονή περιορίζεται και τα ποδοκύτταρα των σπειραμάτων προστατεύονται. Σημαντικές έρευνες όπως η CREDENCE και η DAPA-CKD έδειξαν πως η καναγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μείωσαν το ρίσκο για νόσο τελικού σταδίου, καρδιονεφρικό θάνατο και μεγάλη αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης.(96-98) Όσον αφορά το eGFR, τις πρώτες 4 εβδομάδες φαίνεται να έχει μια μικρή αύξηση και μετά σταθεροποιείται. Η EMPA-KIDNEY έφερε μεγάλο ενδιαφέρον καθώς συμπεριελάμβανε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ και έδειξε πως η εμπαγλιφλοζίνη είχε 28% λιγότερο ρίσκο για νεφροκαρδιακά συμβάματα από το placebo.(99)

3.2.3 Δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και αδυναμία άσκησης

Η παραμελημένη φυσική κατάσταση στην HFpEF, σύμφωνα με τη μελέτη TOPCAT, σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση, ανεξάρτητα με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το αυξημένο BMI.(18) Οι αυξημένες αμφικοιλιακές πιέσεις, η πνευμονική υπέρταση, η συμφόρηση, η καταστροφή του ενδοθηλίου, το οξειδωτικό και ενδοπλασματικό στρες, η ίνωση, η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών, οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και η αντίσταση στην ινσουλίνη, αποτελούν τους κυριότερους μηχανισμούς της HFpEF και εξηγούν τη συμπτωματολογία της (κόπωση, δύσπνοια). Ειδικότερα η σαρκοπενία, το αυξημένο ενδομυϊκό λίπος και η αδυναμία σηματοδότησης των SIRT/AMPK προάγουν τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών, μειώνοντας κατά πολύ την ικανότητα άσκησης.(100) Ενδιαφέρον είναι πως οι ασθενείς με HFpEF παρουσιάζουν πιο έντονη συμπτωματολογία και δυσκολία στο να ασκηθούν σε χαμηλής έντασης γυμναστική, κάτι το οποίο δε συμφωνεί με τα αποτελέσματα των υπερτασικών ασθενών που εξετάστηκαν και του control group.

Οι SGLT2i έχοντας όλες τις ευεργετικές ιδιότητες που έχουμε αναφέρει, επιτυγχάνουν τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών, τις αντοχές τους, την ποιότητα ζωής τους και μειώνουν τη νοσηρότητα, τις επανανοσηλείες και την ανάγκη για τοποθέτηση των ασθενών σε μονάδες φροντίδας.

Στην κλινική μελέτη PRESERVED-HF, με τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης και του KCCQ-CS για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων, φάνηκε μεγάλη πρόοδος στην φυσική κατάσταση και ανοχή στην άσκηση σε ασθενείς με HFpEF με και χωρίς σακχαρώδη

διαβήτη τύπου II, όπως φάνηκε και από την αύξηση της απόστασης στο 6MWT. Η PRESERVED-HF είχε πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τις προηγούμενες μελέτες, EMPEROR-Preserved και EMPERIAL-Preserved, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η εμπαγλιφλοζίνη και δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα KCCQ-CS και 6MWT.(32, 101, 102) Ενδιαφέρουσα είναι η απώλεια λίπους κατά τη χορήγηση SGLT2i και ειδικότερα δαπαγλιφλοζίνης χωρίς την ελάττωση της μυϊκής μάζας.(103) Σε πειραματικές μελέτες με ζωικά μοντέλα, η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης και της καναγλιφλοζίνης βελτίωσε τη συστατικότητα των σκελετικών μυών καθώς και τη μιτοχονδριακή λειτουργία και μειώνει την προκληθείσα από την άσκηση πνευμονική υπέρταση, ενώ πιθανό μηχανισμό για την αύξηση της αντοχής μπορεί να αποτελεί και η αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων (104-107)

3.2.4 Υπερουριχαιμία

Η υπερουριχαιμία είναι συνήθης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των νουκλεοτιδίων πουρίνης από την οξειδάση ξανθίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες λειτουργεί για την καταπολέμηση της φλεγμονής παράγοντας υπεροξείδιο. Σε αυξημένα επίπεδα προκαλεί κινητοποίηση κυτοκινών, οξειδωτικό στρες, βλάβες στο ενδοθήλιο και τα μιτοχόνδρια. Η υπερουριχαιμία απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με υψηλότερα BMI, τάξη κατά NYHA, ηλικία και επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επικείμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.(60, 108, 109)

Η αυξημένη απέκκριση γλυκόζης από τα ούρα μέσω του μεταφορέα γλυκόζης 9 (GLUT9), με τη χρήση των SGLT2i, φαίνεται να διορθώνει την υπερουριχαιμία στους ασθενείς με HFpEF.(110) Στη κλινική μελέτη EMPEROR-Preserved, οι ασθενείς ελάμβαναν placebo ή 10mg εμπαγλιφλοζίνης την ημέρα και στο τέλος έγινε επίσημα καταγεγραμμένη διακοπή της αγωγής και παρατηρήθηκε αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό με την απόσυρση της εμπαγλιφλοζίνης.(111) Στις DAPA-HF και DELIVER η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε την ανάγκη έναρξης αγωγής για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας καθώς και την κολχικίνης για την ποδάγρα κατά 57% και 46% αντίστοιχα.(112)

3.2.5 Αναιμία

Η σιδηροπενία και η αναιμία είναι δύο συχνές επιπλοκές της καρδιακής ανεπάρκειας και είτε συνυπάρχουν είτε όχι, αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου.(113)

Η ανεπάρκεια σιδήρου σε ασθενείς με HFpEF μπορεί να προκύψει είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης αυτού από τη διατροφή, είτε λόγω δυσαπορρόφησης του από τη γαστρεντερική οδό λόγω σπλαχνικής συμφόρησης. Επιπλέον, εξέχοντα ρόλο φαίνεται να παίζει και η φλεγμονή, κατά την οποία ενεργοποιούνται κυτοκίνες όπως ο TNF-α και η IL-6 και αυτές με τη σειρά τους απελευθερώνουν την εψιδίνη, μια σιδηρορυθμιστική ορμόνη, σημαντική για την ομοιόσταση του σιδήρου. Στο οξειδωτικό στρες, η εψιδίνη συνδέεται με τη φεροπορτίνη, ένα φορέα εξαγωγής σιδήρου και εμποδίζει την απελευθέρωση της στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, η εψιδίνη με τον ίδιο μηχανισμό εμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα και αναστέλλει την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των ερυθροβλαστών. (60, 114)

Σε συνθήκες υπότασης, ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα, την ακόλουθη υδρόλυση του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και η τελευταία μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II με τη συμβολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση υγρών και το φαινόμενο της αιμοσυμπύκνωσης, όπου τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλά, ενώ ο αριθμός των ερυθροκυττάρων φυσιολογικός.(115)

Η υποξία καθώς και η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ενεργοποιούν τη σιρτουίνη (SIRT1) και αυτή τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα 1α (HIF-1α), ο οποίος προκαλεί τη γονιδιακή μεταγραφή της ερυθροποιητίνης.(116) (117) Δεδομένου πως ο HIF-2α εκφράζεται κυρίως στο νεφρό αλλά και στο ήπαρ και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνεχίζει να αυξάνεται η παραγωγή ερυθροποιητίνης, πιθανολογείται πως το ήπαρ αναλαμβάνει τη σύνθεση αυτής.(118) Επιπλέον, ο ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας 4 (HNF4) ο οποίος εξαρτάται από τα επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα, προωθεί τη μεταγραφή του γονιδίου της ερυθροποιητίνης.(119, 120) Οι SGLT2i ενεργοποιούν τη σιρτουίνη και τον HIF-2α ενώ καταστέλλουν την έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων όπως η IL-6 και ο TNF-α, αναχαιτίζοντας τη δράση της εψιδίνης. Στη μελέτη CREDENCE, η καναγλιφλοζίνη

έδειξε να σχετίζεται με λιγότερα επεισόδια αναιμίας και μειωμένη ανάγκη για χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων και συμπληρωμάτων σιδήρου,(121) ενώ και η EMPEROR-Preserved είχε θετικά αποτελέσματα αναφορικά με τα επίπεδα του αιματοκρίτη στους ασθενείς που ελάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη.(115) Η EMPA-HEART είχε παρόμοια αποτελέσματα με τις προηγούμενες, υποστηρίζοντας το ρόλο των SGLT2i στην παραγωγή ερυθροποιητίνης, ενώ παρατηρήθηκε πως η μάζα των ερυθροκυττάρων ήταν αυξημένη, πιθανότατα στα πλαίσια καλύτερης οξυγόνωσης.(122) Η μελέτη DAPA-CKD ανέδειξε ευεργετικά αποτελέσματα στην άνοδο του αιματοκρίτη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.(123)

3.2.6 Καρδιοηπατικές αλληλεπιδράσεις

Δύο είναι οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι εξηγούν τον ηπατικό τραυματισμό που επιφέρει η καρδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά το τραύμα ισχαιμίας επαναιμάτωσης, εξηγείται από την επαγόμενη υποξία ύστερα από υποαιμάτωση τόσο της καρδιάς όσο και των ιστών του ήπατος με απότοκα το οξειδωτικό στρες, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών παραγόντων καθώς και την ενεργοποίηση των μακροφάγων, Kupffer κυττάρων και των ουδετερόφιλων. Δευτερευόντως, η απουσία βαλβίδων στις ηπατικές φλέβες, επιτρέπει την αύξηση των πιέσεων ενδοηπατικά με αποτέλεσμα τη συμφόρηση, την ίνωση, την εναπόθεση συνδετικού ιστού και τελικά την κίρρωση του ήπατος.(124)

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συντελούν στις καρδιοηπατικές επιπλοκές είναι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) η οποία αυξάνει τις πιθανότητες για την ανάπτυξη αρρυθμιών, μυοκαρδιοπαθειών, στεφανιαίας νόσου και ασβέστωσης των βαλβίδων καθώς και το shock liver ή η οξεία καρδιογενής βλάβη του ήπατος η οποία είτε είναι αποτέλεσμα καρδιογενούς σοκ, είτε χρόνιας ηπατικής συμφόρησης και πυλαίας υπέρτασης.(125) Οι σημαντικότεροι μοριακοί παράγοντες εμπλεκόμενοι με την παθοφυσιολογία της καρδιοηπατικής ανεπάρκειας είναι οι Liver X receptors (LXRs, LXRα & LXRβ) με σημαντικότερο τον LXRα ο οποίος εκφράζεται στο ήπαρ και ανταποκρίνεται στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα εμποδίζει τη μεταφορά της σε άλλα όργανα και ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός, τα νεφρά και το έντερο, με αποτέλεσμα να μειώνει τη φλεγμονή και την υπερτροφική/ίνωτική αναδιαμόρφωση τους. Τέλος, έχει ευεργετικές ιδιότητες και στο μεταβολισμό της γλυκόζης προάγοντας τον. (117) Σε

κλινικές μελέτες έχει φανεί η βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης μέσω της αλληλεπίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης με τον LXRa, μειώνοντας τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τις τρανσαμινάσες, σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος ενώ τα ευρήματα αυτά παρουσίασαν ομοιογένεια ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, ή το BMI των συμμετεχόντων.(126-130)

3.2.7 Συννοσηρότητες

Πέρα από την υπέρταση, τη νεφρική ανεπάρκεια, το διαβήτη τύπου II, την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης σχετίζεται και με άλλα μείζονα νοσήματα τα οποία συχνά περιπλέκουν την εξέλιξη της. Σε αυτά συγκαταλέγονται η αποφρακτική υπνική άπνοια και η κεντρική άπνοια και συνδέονται με αυξημένη παραγωγή ROS. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes και θεωρείται συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνες και TNFa), λευκοκυττάρων και μεσολαβητών RAAS στον καρωτιδικό κόλπο προκαλούν την ενεργοποίηση του NFkB μέσω της NADPH και του RAAS. Οι SGLT2i με τις γνωστές τους επιδράσεις στο RAAS και με την αναχαίτιση της ενεργοποίησης του NFkB συμβάλλουν ενεργά στην παραπάνω παθοφυσιολογία. Παρόμοιο τρόπο δράσης έχουν και στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ενώ παράλληλα ρευματοπάθειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχουν συσχετιστεί άμεσα με την αθηροσκλήρυνση και την καρδιακή ανεπάρκεια. Η φλεγμονώδης κατάσταση που σχετίζεται με τα ρευματολογικά νοσήματα, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κυκλοφορίας παραγόντων όπως η IL-6, του TNF και της CRP οδηγώντας στην εδραίωση της καρδιακής ανεπάρκειας.(109)

3.2.8 Δυσμενείς επιδράσεις των SGLT2i

Οι SGLT2i συνίσταται να χορηγούνται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της αυξημένης πιθανότητας υποτασικών επεισοδίων ενώ ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια χρήσιμο είναι να παρακολουθούνται στενά καθώς οι κίρρωτικοί ασθενείς είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις και οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος ιδίως σε ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα. Επιπλέον, θεωρούνται σχετικά ασφαλείς σε ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης όμως, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω της αλλαγής του όγκου υγρών δύναται

να αναπτύξουν οξεία απορρύθμιση της νεφρικής τους λειτουργίας. Στην εγκυμοσύνη και στην περίοδο γαλουχίας οι SGLT2i απαγορεύονται λόγω περιστατικών τερατογένεσης σε πειραματικά μοντέλα.(131) Ακόμη, ο συνδυασμός των φαρμάκων αυτών με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ενώ συχνή επιπλοκή αποτελεί και η Ευγλυκαιμική Διαβητική Κετοξέωση, η διαβητική κετοξέωση δηλαδή με γλυκόζη ορού < 250mg/dl, πιθανότατα λόγω της ωσμωτικής διούρησης, της αυξημένης κετογένεσης και της μη ινσουλινοεξαρτώμενης κάθαρσης της γλυκόζης. Ο κίνδυνος για τον ακρωτηριασμό κάτω άκρου φάνηκε σε μελέτες πως ήταν ιδιαίτερα αυξημένος με την καναγλιφλοζίνη και ακολουθούσε η δαπαγλιφλοζίνη.(96) Τέλος, τα αποτελέσματα των μελετών για τα κατάγματα οστών είναι αντικρουόμενα παρόλα αυτά συστήνεται κατά τη χορήγηση SGLT2i η έναρξη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου.(131)

Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση

Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και η διερεύνηση και θεραπεία των πιθανών της συννοσηροτήτων είναι ζωτικής σημασίας καθώς θα καθορίσει τη θεραπευτική πορεία των ασθενών. Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 φάνηκαν να έχουν μετρίως σημαντικά αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση και στη μείωση των καρδιακών αρρυθμιών, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή, γεγονός που αποδεικνύει την πολυπλοκότητα της νόσου και τις άγνωστες πτυχές της.(27, 78) Η πιο ενδιαφέρουσα συμβολή των SGLT2i στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι αυτή στο κυτταρικό και αιμοδυναμικό της επίπεδο και συγκεκριμένα στην καρδιακή αναδιαμόρφωση της καρδιάς, μειώνοντας τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ίνωση και τις βλάβες στο ενδοθήλιο των μικρών και μεγάλων αγγείων με αποτέλεσμα τη βελτίωση της συμπτωματολογίας καθώς και της κλινικής κατάστασης και της αντοχής των ασθενών στην άσκηση.(18) Συμπληρωματικά, έχουν ευεργετικές ιδιότητες στον ανθρώπινο οργανισμό πέρα από το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως στους νεφρούς, στη σκελετική λειτουργία και το λιπώδη ιστό, μειώνοντας τις επιπλοκές της καρδιακής ανεπάρκειας και βελτιώνοντας την πρόγνωση του κλινικού συνδρόμου.(50) Τα δεδομένα σχετικά με τις δυσμενείς επιδράσεις των SGLT2i είναι αντικρουόμενα, για αυτό και προτείνεται προσεκτική χορήγηση σε ευπαθείς ομάδες όπως σε ηλικιωμένα άτομα ή με

ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια και πρέπει πάντα να ενημερώνονται για τις πιθανές επιπλοκές με σκοπό την άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση τους.(109)

Κεφάλαιο 5 – Συμπεράσματα

Συνολικά, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αποτελεί πολυσυστηματική διαταραχή, με ελάχιστες αποδοτικές θεραπευτικές επιλογές, έως σήμερα. Οι SGLT2i, όπως αποδεικνύεται στις έρευνες, συμβάλουν τα μέγιστα στον περιορισμό της νόσου και τη βελτίωση της συμπτωματολογίας και της πρόγνωσης των ασθενών, χωρίς όμως να εξηγούνται απόλυτα οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό. Χωρίς την πλήρη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και με την ανομοιογένεια των φαινοτύπων της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, είναι δύσκολο να αποσαφηνίσουμε το συνολικό κλινικό όφελος των SGLT2i για αυτό και με τα παραπάνω υπόψιν, νέες κλινικές και πειραματικές μελέτες αναμένονται με ανυπομονησία προκειμένου να διευκρινιστούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-78.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-80.
4. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2155-63.
5. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2022;118(17):3272-87.
6. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421-34.
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files [Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>].
8. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56.
9. Heart Failure Policy Network 2020, Heart Failure policy and practice in Europe : Greece 2020 [Available from: <https://www.hfpolicynetwork.org/>].
10. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s24-s9.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
12. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777861.
13. Jasinska-Piadlo A, Campbell P. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart*. 2023;109(11):874-83.
14. Tadic M, Cuspidi C, Frydas A, Grassi G. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):631-9.
15. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension*. 1982;4(2):177.
16. Hu Y, Bao J, Gao Z, Ye L, Wang L. Sodium-Glucose Cotransporter Protein 2 Inhibitors: Novel Application for the Treatment of Obesity-Associated Hypertension. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:407-15.

17. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263-76.
18. Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, Sarma S, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. Physical Activity, Fitness, and Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(12):975-82.
19. Lyu Y, Huo J, Jiang W, Yang W, Wang S, Zhang S, et al. Empagliflozin ameliorates cardiac dysfunction in heart failure mice via regulating mitochondrial dynamics. *Eur J Pharmacol.* 2023;942:175531.
20. Diedrich A, Jordan J, Tank J, Shannon JR, Robertson R, Luft FC, et al. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J Hypertens.* 2003;21(9):1677-86.
21. Xu S, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: still alive. *Can J Cardiol.* 2006;22(11):947-51.
22. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1994;74(6):1141-8.
23. Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, Engel N, Laroumanie F, Xiao L, et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1547-63.
24. Iqbal F, Shuja MH, Azam L, Amjad M, Manjee KZ, Ramzan H, et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Updated Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024.
25. Stanciu S, Rusu E, Miricescu D, Radu AC, Axinia B, Vrabie AM, et al. Links between Metabolic Syndrome and Hypertension: The Relationship with the Current Antidiabetic Drugs. *Metabolites.* 2023;13(1).
26. Heerspink HJ, Provenzano M, Vart P, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, et al. Dapagliflozin and Blood Pressure in Patients with Chronic Kidney Disease and Albuminuria. *Am Heart J.* 2024;270:125-35.
27. Chatur S, Cunningham JW, Vaduganathan M, Mc Causland FR, Claggett BL, Desai AS, et al. Renal and blood pressure effects of dapagliflozin in recently hospitalized patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure.* 2023;25(7):1170-5.
28. Kao TW, Huang CC. Pleiotropic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1086672.
29. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Selvaraj S, Claggett BL, Miao ZM, Desai AS, et al. Dapagliflozin and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The DELIVER Trial. *Circulation.* 2023;148(24):1945-57.
30. Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, von Roeder M, Besler C, Lücke C, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007421.
31. Bistola V, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Congestion in acute heart failure with reduced vs. preserved left ventricular ejection fraction: differences, similarities and remaining gaps. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(4):748-50.
32. Deschaine B, Verma S, Rayatzadeh H. Clinical Evidence and Proposed Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Class Effect? *Card Fail Rev.* 2022;8:e23.

33. 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;13(9):e007197.
34. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):862-73.
35. Biegus J, Fudim M, Salah HM, Heerspink HJL, Voors AA, Ponikowski P. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure: Potential decongestive mechanisms and current clinical studies. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(9):1526-36.
36. Packer M. Lack of durable natriuresis and objective decongestion following SGLT2 inhibition in randomized controlled trials of patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):197.
37. Chen B, Guo J, Ye H, Wang X, Feng Y. Role and molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors in pathological cardiac remodeling (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(5).
38. Yang Z, Li T, Xian J, Chen J, Huang Y, Zhang Q, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates cardiac fibrosis and inflammation by reverting the HIF-2 α signaling pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Faseb j*. 2022;36(7):e22410.
39. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495-507.
40. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol*. 2017;13:370-85.
41. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, Gentile CL. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62.
42. Sokolova M, Ranheim T, Louwe MC, Halvorsen B, Yndestad A, Aukrust P. NLRP3 Inflammasome: A Novel Player in Metabolically Induced Inflammation-Potential Influence on the Myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(4):276-84.
43. Gordon M, Meagher P, Connelly KA. Effect of Empagliflozin and Liraglutide on the Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain-Like Receptor Family Pyrin Domain-Containing 3 Inflammasome in a Rodent Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*. 2021;45(6):553-6.
44. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, Moreira MB, Heidt T, Courties G, et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure. *Circ Res*. 2016;119(7):853-64.
45. Ma Y, Mouton AJ, Lindsey ML. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction. *Transl Res*. 2018;191:15-28.
46. Sanz RL, García Menéndez S, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Cellular and Mitochondrial Pathways Contribute to SGLT2 Inhibitors-mediated Tissue Protection: Experimental and Clinical Data. *Curr Pharm Des*. 2024.
47. Ma S, He LL, Zhang GR, Zuo QJ, Wang ZL, Zhai JL, et al. Canagliflozin mitigates ferroptosis and ameliorates heart failure in rats with preserved ejection fraction. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2022;395(8):945-62.
48. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543-53.

49. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312-24.
50. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation.* 2020;141(12):1001-26.
51. Xue M, Li T, Wang Y, Chang Y, Cheng Y, Lu Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(15):1705-20.
52. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, Kerindongo R, Boomsma M, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(5):865-86.
53. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One.* 2014;9(11):e112394.
54. Chronic Empagliflozin Treatment Reduces Myocardial Infarct Size in Nondiabetic Mice Through STAT-3-Mediated Protection on Microvascular Endothelial Cells and Reduction of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2021;34(7):551-71.
55. Santos-Gallego CG, Requena-Ibáñez JA, Picatoste B, Fardman B, Ishikawa K, Mazurek R, et al. Cardioprotective Effect of Empagliflozin and Circulating Ketone Bodies During Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2023;16(4):e015298.
56. Hsieh PL, Chu PM, Cheng HC, Huang YT, Chou WC, Tsai KL, Chan SH. Dapagliflozin Mitigates Doxorubicin-Caused Myocardium Damage by Regulating AKT-Mediated Oxidative Stress, Cardiac Remodeling, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17).
57. Asensio Lopez MDC, Lax A, Hernandez Vicente A, Saura Guillen E, Hernandez-Martinez A, Fernandez Del Palacio MJ, et al. Empagliflozin improves post-infarction cardiac remodeling through GTP enzyme cyclohydrolase 1 and irrespective of diabetes status. *Sci Rep.* 2020;10(1):13553.
58. Jiang K, Xu Y, Wang D, Chen F, Tu Z, Qian J, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell.* 2022;13(5):336-59.
59. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ.* 2006;30(4):145-51.
60. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation.* 2022;146(18):1383-405.
61. De Lorenzi AB, Kaplinsky E, Zambrano MR, Chaume LT, Rosas JM. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Drugs Context.* 2023;12.
62. Tomita I, Kume S, Sugahara S, Osawa N, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metab.* 2020;32(3):404-19.e6.
63. Swe MT, Thongnak L, Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chatsudthipong V, Lungkaphin A. Dapagliflozin not only improves hepatic injury and pancreatic endoplasmic reticulum stress, but also induces hepatic gluconeogenic enzymes expression in obese rats. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(23):2415-30.
64. Fukushima K, Kitamura S, Tsuji K, Sang Y, Wada J. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Ameliorates Autophagic Flux Impairment on Renal Proximal Tubular Cells in Obesity Mice. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).

65. Meng Z, Liu X, Li T, Fang T, Cheng Y, Han L, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin negatively regulates IL-17/IL-23 axis-mediated inflammatory responses in T2DM with NAFLD via the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Int Immunopharmacol.* 2021;94:107492.
66. Ren C, Sun K, Zhang Y, Hu Y, Hu B, Zhao J, et al. Sodium-Glucose CoTransporter-2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Sunitinib-Induced Cardiac Dysfunction via Regulation of AMPK-mTOR Signaling Pathway-Mediated Autophagy. *Front Pharmacol.* 2021;12:664181.
67. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolomes and Antioxidants in Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;368(3):524-34.
68. Santos-Gallego CG, Mayr M, Badimon J. SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Targeted Metabolomics and Energetic Metabolism. *Circulation.* 2022;146(11):819-21.
69. Hahn VS, Petucci C, Kim MS, Bedi KC, Jr., Wang H, Mishra S, et al. Myocardial Metabolomics of Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2023;147(15):1147-61.
70. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(5):575-87.
71. Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, Raj SR, Yan AT, Verma A, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Left Ventricular Hypertrophy: A Subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(3):e42-e4.
72. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702.
73. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-44.
74. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):132.
75. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;41(36):3421-32.
76. Filippatos G, Farmakis D, Butler J, Zannad F, Ferreira JP, Ofstad AP, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction with and without atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(7):970-7.
77. Liao J, Ebrahimi R, Ling Z, Meyer C, Martinek M, Sommer P, et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i-Arrhythmias and Sudden Cardiac Death). *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):78.
78. Fauchier L, Bisson A, Bodin A. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions. *BMC Med.* 2023;21(1):54.
79. Wolfes J, Uphoff J, Kemena S, Wegner F, Rath B, Eckardt L, et al. Divergent electrophysiologic action of dapagliflozin and empagliflozin on ventricular and atrial tachyarrhythmias in isolated rabbit hearts. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1369250.

80. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-34.
81. Gulsin GS, Graham-Brown MPM, Squire IB, Davies MJ, McCann GP. Benefits of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases. *Heart*. 2022;108(1):16-21.
82. Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options. *Molecules*. 2023;28(7).
83. Rossi VA, Gruebler M, Monzo L, Galluzzo A, Beltrami M. The Different Pathways of Epicardial Adipose Tissue across the Heart Failure Phenotypes: From Pathophysiology to Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
84. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial Fat Expansion in Diabetic and Obese Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction-A Specific HFpEF Phenotype. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:720690.
85. Haddad F, Dokmak G, Bader M, Karaman R. A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life (Basel)*. 2023;13(4).
86. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y, et al. The Neuronal and Non-Neuronal Pathways of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor on Body Weight-Loss and Insulin Resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:425-35.
87. Khan MS, Vaduganathan M. What Makes Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Stand out in Heart Failure? *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):63.
88. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2019;51(8):487-94.
89. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, de Boer RA, Cabrera Honorio JW, Claggett B, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4406-17.
90. Chrysant SG, Chrysant GS. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: new treatment strategies. *Hosp Pract (1995)*. 2019;47(2):67-72.
91. Takano M, Kondo H, Harada T, Takahashi M, Ishii Y, Yamasaki H, et al. Empagliflozin Suppresses the Differentiation/Maturation of Human Epicardial Preadipocytes and Improves Paracrine Secretome Profile. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(9):1081-97.
92. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-107.
93. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1218-27.
94. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
95. Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(6):1183-7.
96. Fatima A, Rasool S, Devi S, Talha M, Waqar F, Nasir M, et al. Exploring the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: Expanding Horizons Beyond Diabetes Management. *Cureus*. 2023;15(9):e46243.

97. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.
98. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
99. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
100. Witham MD, Granic A, Pearson E, Robinson SM, Sayer AA. Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia - A Narrative Review. *Drugs Aging*. 2023;40(8):703-19.
101. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022;145(3):184-93.
102. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-60.
103. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al. Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):467-76.
104. Satoh T, Wang L, Levine A, Baust J, Lai Y, Wyman S, et al. SGLT2 inhibition ameliorates exercise-induced pulmonary hypertension (EIPH) in heart failure with preserved ejection fraction. D96 WHAT'S NEW IN PAH AND RV SIGNALING: LESSONS FROM THE BEST ABSTRACTS: American Thoracic Society; 2020. p. A7671-A.
105. Winzer EB, Schauer A, Langner E, Augstein A, Goto K, Männel A, et al. Empagliflozin Preserves Skeletal Muscle Function in a HFpEF Rat Model. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
106. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TM, Arakawa K, Nakazato M. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:37-44.
107. Nambu H, Takada S, Fukushima A, Matsumoto J, Kakutani N, Maekawa S, et al. Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity via the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in a murine model of heart failure. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172810.
108. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1123-9.
109. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(5):494-510.
110. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404.
111. Packer M, Butler J, Zeller C, Pocock SJ, Brueckmann M, Ferreira JP, et al. Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2023;148(13):1011-22.
112. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, Petersson M, Langkilde AM, et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout: A

- Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* 2023;8(4):386-93.
113. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nature Reviews Nephrology.* 2022;18(5):294-306.
 114. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(1):80-98.
 115. Hullon D, Taherifard E, Al-Saraireh TH. The effect of the four pharmacological pillars of heart failure on haemoglobin level. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(3):1575-83.
 116. Weidemann A, Johnson RS. Nonrenal regulation of EPO synthesis. *Kidney Int.* 2009;75(7):682-8.
 117. 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. *Cardiovascular Research.* 2020;117(1):74-84.
 118. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5027-35.
 119. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda).* 2004;19:176-82.
 120. Galson DL, Tsuchiya T, Tendler DS, Huang LE, Ren Y, Ogura T, Bunn HF. The orphan receptor hepatic nuclear factor 4 functions as a transcriptional activator for tissue-specific and hypoxia-specific erythropoietin gene expression and is antagonized by EAR3/COUP-TF1. *Mol Cell Biol.* 1995;15(4):2135-44.
 121. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):903-14.
 122. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. 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;141(8):704-7.
 123. Koshino A, Schechter M, Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, et al. Dapagliflozin and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evid.* 2023;2(6):EVIDoA2300049.
 124. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20).
 125. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):87-97.
 126. Jin Z, Yin R, Yuan Y, Zheng C, Zhang P, Wang Y, Weng H. Dapagliflozin ameliorates hepatic steatosis via suppressing LXR α -mediated synthesis of lipids and bile acids. *Biochem Pharmacol.* 2024;223:116167.
 127. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2024;184(4):375-83.
 128. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):2122.
 129. Hu C, Qu T, Li L, Huang Y, Liu H, Rao C. Therapeutic outcome of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Afr Health Sci.* 2023;23(2):416-21.

130. Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, Ohno R, Yokota I, Fujiu K, et al. Comparison of SGLT2 inhibitors vs. DPP4 inhibitors for patients with metabolic dysfunction associated fatty liver disease and diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(5):1261-70.
131. Parmar ISPAUMM. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. 2023.