

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η καρδιαγγειακή ασφάλεια των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Τα τελευταία χρόνια, ένα από τα πλέον πολυσυζητημένα θέματα είναι η καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Σχετικά με τα παλαιότερα αντιδιαβητικά (μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες, πιογλιταζόνη) τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο σαφή, καθώς στηρίζονται σε διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες (randomized double-blind control trials, RCTs) που είχαν σχεδιαστεί με στόχο τη μελέτη της επίδρασής τους στη μείωση της γλυκόζης. Στο παρόν άρθρο πραγματοποιείται ανασκόπηση της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με την επίδραση των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η μετφορμίνη αποτελεί το φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία των ασθενών με ΣΔτ2 και φαίνεται να έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Η επιλογή του αντιδιαβητικού φαρμάκου δεύτερης γραμμής, όταν η μετφορμίνη ως μονοθεραπεία αποτυγχάνει να επιτύχει τους στόχους της γλυκαιμικής ρύθμισης, είναι ακόμη ασαφής. Υπό το φως των αποτελεσμάτων της μελέτης EMPA-REG OUTCOME, της πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης LEADER και της μελέτης SUSTAIN-6, η εμπαγλιφλοζίνη, η λιραγλουτιδίη και η σεμαγλουτιδίη αποτελούν ασφαλείς επιλογές στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, επειδή αυτά τα φάρμακα μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή συννοσηρότητα μπορεί να επιλεγεί οποιοδήποτε από τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά φάρμακα με μια ασθενοκεντρική προσέγγιση. Η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη, η σιταγλιπτίνη και η λιξισενατίδη έχουν αξιολογηθεί ως προς την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια και φάνηκε ότι έχουν ουδέτερη επίδραση. Η χρήση της σαξαγλιπτίνης και της αλογλιπτίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και οι ασθενείς με διαβήτη έχουν περίπου διπλάσιο έως τετραπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη.<sup>1-3</sup> Η αύξηση των περιστατικών σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) παγκοσμίως,<sup>4</sup> σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα άτομα με διαβήτη,<sup>5,6</sup> καθιστούν αδήριτη την ανάγκη πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Αν και η καλή γλυκαιμική ρύθμιση σχετίζεται με μείωση των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση δεν έχει συσχετιστεί με μείωση των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, και συνεπώς του καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>7,8</sup>

Η μελέτη UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ήταν

μια από τις πρώτες μεγάλες μελέτες που έδειξε ότι η καλή ρύθμιση των διαβητικών ατόμων με σουλφονουλουρίες ή και ινσουλίνη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, αλλά δεν έχει κάποια επίδραση στις μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές.<sup>7</sup> Παρ' όλα αυτά, η δεκαετής παρακολούθηση μετά το τέλος της μελέτης έδειξε ότι η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να παρέχει κάποια θετική επίδραση στις μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές, αφού παρατηρήθηκε 15% μείωση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (OEM).<sup>8</sup> Ωστόσο, υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με την εντατική μείωση της γλυκόζης στη μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), όπου τιμές HbA<sub>1c</sub> <6% σχετίστηκαν με αύξηση της ολικής θνητότητας σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>9</sup> Οι λόγοι για την αυξημένη νοσηρότητα παραμένουν ασαφείς, αν και τα υπογλυκαιμικά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(6):754-764  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(6):754-764

**A. Τεντολούρης,  
I. Ελευθεριάδου,  
N. Τεντολούρης**

1η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
και Ειδική Νοσολογία, Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Λαϊκό», Αθήνα

The cardiovascular safety of the  
newer antidiabetic medications

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιαγγειακά συμβάματα  
DPP4 αναστολείς  
GLP-1 αγωνιστές  
Σακχαρώδης διαβήτης  
SGLT2 αναστολείς

Υποβλήθηκε 3.1.2017

Εγκρίθηκε 9.1.2017

επεισόδια –τα οποία ήταν πιο συχνά στην ομάδα της εντακτικής ρύθμισης– είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.<sup>10,11</sup>

Η ανησυχία σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων συνεχώς αυξανόταν έπειτα από μια αμφιλεγόμενη μετα-ανάλυση σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της ροσιγλιταζόνης. Στην ανάλυση αυτή βρέθηκε ότι η ροσιγλιταζόνη, ενώ μείωνε αποτελεσματικά το σάκχαρο, παράλληλα αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και οριακά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου.<sup>12</sup> Όλες αυτές οι ανησυχίες ώθησαν τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) το 2008<sup>13</sup> και τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) το 2012<sup>14</sup> να εκδώσουν οδηγίες για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας για όλα τα νέα αντιδιαβητικά φάρμακα με προοπτικές, διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες (randomized double-blind control trials, RCTs). Παραδοσιακά, τα φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη έχουν εγκριθεί με βάση τη δυνατότητά τους να μειώνουν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>). Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες του FDA και του EMA απαιτούν επιπρόσθετα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, ώστε να λάβουν άδεια κυκλοφορίας. Αυτό συμβαίνει για να αποκλειστεί οποιοσδήποτε καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να προκύψει από τη χορήγηση των αντιδιαβητικών φαρμάκων, δεδομένου ότι τα άτομα με ΣΔτ2 είναι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι μελέτες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχουν σχεδιαστεί για να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα ως προς τη γλυκαιμική ρύθμιση, αλλά εκπονούνται για να αποδείξουν τη μη κατωτερότητα του νέου παράγοντα ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η ανωτερότητα είναι δευτερογενές καταληκτικό σημείο στις εν λόγω μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας. Συνήθως, στις συγκεκριμένες μελέτες στρατολογούνται ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με σκοπό την εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων όσον αφορά στην καρδιαγγειακή ασφάλεια. Συνεπώς, τα ευρήματα των μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας δεν μπορούν να εφαρμοστούν στον γενικό πληθυσμό των ατόμων με ΣΔτ2.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η φαρέτρα των αντιδιαβητικών παραγόντων έχει αυξηθεί σημαντικά και επί του παρόντος υπάρχουν εννέα κατηγορίες φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του ΣΔτ2: Η μετφορμίνη (φάρμακο πρώτης γραμμής), οι σουλφονουλιδίες, οι μεγλιτινίδες (γλινίδες), οι θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη), οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη), οι αναστολείς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης τύπου 4 (dipeptidyl

peptidase, DPP4), οι αγωνιστές του γλυκογονόμορφου πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide, GLP-1), οι αναστολείς των συµμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (sodium-glucose co-transporters, SGLT2) και η ινσουλίνη (φάρμακα δεύτερης γραμμής). Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία (European Association for the Study of Diabetes, EASD) συµιστούν τη μετφορμίνη ως τη θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με ΣΔτ2.<sup>15</sup> Οι ελληνικές και οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες συµιστούν τη χορήγηση ενός από τα παραπάνω φάρμακα δεύτερης γραμμής, όταν η μετφορμίνη ως µονοθεραπεία αποτυγχάνει να επιτύχει τους στόχους της γλυκαιμικής ρύθμισης. Ωστόσο, η επιλογή του φαρμάκου δεύτερης γραμμής απαιτεί προσοχή µε βάση τα δεδοµένα καρδιαγγειακής ασφάλειας που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα. Όλες οι προαναφερθείσες κατηγορίες αντιδιαβητικών παραγόντων έχουν επαρκή επίδραση στη µείωση της γλυκόζης, αλλά είναι ακόµη ασαφές εάν κάποιο φάρμακο ή κατηγορία φαρμάκων υπερέχει στην πρόληψη των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο απόλυτος στόχος της µεταβολικής ρύθμισης των ατόμων µε διαβήτη δεν είναι απλά η µείωση των τιμών γλυκόζης, αλλά και η µείωση των επιπλοκών του διαβήτη.

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων των μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων που κυκλοφορούν αυτή τη στιγμή με βάση τις μελέτες καρδιαγγειακού κινδύνου, τις μετα-αναλύσεις και τις μεγάλες μελέτες κοόρτης. Για τον σκοπό αυτόν διεξήχθη μια συστηματική έρευνα στο Medline, χρησιμοποιώντας τους όρους «καρδιαγγειακά συμβάματα», «αντιδιαβητικοί παράγοντες», «DPP-4 αναστολείς», «GLP-1 αγωνιστές», «SGLT2 αναστολείς», µόνοι τους αλλά και σε συνδυασµό ώστε να ανευρεθούν οι δημοσιευµένες μελέτες.

## 2. ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ

### 2.1. DPP-4 αναστολείς

Οι DPP-4 αναστολείς (γλιπτινές) είναι σχετικά νέοι παράγοντες στη θεραπεία του διαβήτη. Δρουν αναστέλλοντας την αποδόμηση του ενδογενώς παραγόμενου GLP-1, το οποίο διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και επομένως μειώνουν τη γλυκόζη του πλάσματος με γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο. Δεν έχουν επίδραση στο σωματικό βάρος και έχουν ευνοϊκή δράση στη μεταγευματική λιπαιμία.<sup>16</sup> Η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας των DPP-4 αναστολέων και συγκεκριμένα της σαξαγλιπτινής ήταν η μελέτη Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in

Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 (SAVOR-TIMI 53).<sup>17</sup> Η μελέτη αυτή εκτίμησε την επίδραση της θεραπείας με σαξαγλιπτίνη με σύνθετο καταληκτικό πρωτεύον σημείο τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ή τα μη θανατηφόρα OEM ή τα μη θανατηφόρα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) σε έναν μεγάλο πληθυσμό 16.492 ασθενών με ΣΔτ2 που είχαν ιστορικό πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Κατά τη μέση περίοδο παρακολούθησης των 2,1 ετών, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν διέφερε στους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παράδοξως, η χρήση της σαξαγλιπτίνης συνδέθηκε με αύξηση (κατά 27%) των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, το οποίο ήταν δευτερογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης. Ο σχετικός κίνδυνος εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς που λάμβαναν σαξαγλιπτίνη ήταν ίδιος στους συμμετέχοντες, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εισαγωγή στη μελέτη.<sup>18</sup>

Στη μελέτη Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) αξιολογήθηκε η χρήση της αλογλιπτίνης ως προς τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε 5.380 ασθενείς με ΣΔτ2 και OEM ή ασταθή στηθάγχη που χρειάστηκαν νοσηλεία σε χρονικό διάστημα 15–90 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση.<sup>19</sup> Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 1,5 έτους το πρωτογενές καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου OEM και μη θανατηφόρου ΑΕΕ δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων που έλαβαν αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, λόγω της μικρής διάρκειας παρακολούθησης οι συγγραφείς δεν ήταν σε θέση να αποκλείσουν μακροχρόνια πιθανό κίνδυνο ή καρδιαγγειακό όφελος από τη χρήση της αλογλιπτίνης.

Σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια, μια μετα-ανάλυση των μελετών SAVOR και EXAMINE ανέφερε ότι η σαξαγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη σχετίζονταν με αύξηση (κατά 25%) του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>20</sup> Ωστόσο, τα ευρήματα από μια υπο-ανάλυση της μελέτης EXAMINE έδειξαν ότι η αλογλιπτίνη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>21</sup> Η εν λόγω υπο-ανάλυση αξιολόγησε τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε συμμετέχοντες που δεν εμφάνισαν και σε εκείνους που παρουσίασαν καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της μελέτης και έδειξε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν –συγκρινόμενοι με εκείνους που δεν εμφάνισαν– OEM ή ΑΕΕ είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σχεδόν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Ο αριθμός των καρδι-

αγγειακών θανάτων σε ασθενείς που εμφάνισαν OEM, ΑΕΕ ή που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ίδιος ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν αλογλιπτίνη και σε εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η καρδιακή ανεπάρκεια αυτή καθ' εαυτή είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με ΣΔτ2 και η αλογλιπτίνη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Η επίδραση της αλογλιπτίνης στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια εκτιμήθηκε σε μια διερευνητική ανάλυση με σύνθετο καταληκτικό σημείο είτε «οποιαδήποτε αιτία θανάτου, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, επείγουσα επαναιμάτωση λόγω ασταθούς στηθάγχης και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια» είτε «οποιοδήποτε αίτιο θανάτου και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια» είτε «καρδιαγγειακό θάνατο και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια».<sup>22</sup> Ποσοστό περίπου 28,5% των συμμετεχόντων είχαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την είσοδο στη μελέτη. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο –ανεξαρτήτως ορισμού του– δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο. Περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αλογλιπτίνη νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

Συμπερασματικά, τα ανωτέρω ευρήματα προτείνουν ότι η αλογλιπτίνη δεν σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις των DPP-4 αναστολέων και των άλλων νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η μελέτη Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) αξιολόγησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της σιταγλιπτίνης σε 14.671 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>23</sup> Η μέση παρακολούθηση ήταν 3 έτη, ενώ το 18% των συμμετεχόντων είχαν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την είσοδο στη μελέτη. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο «καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη» δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σιταγλιπτίνη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επί πλέον, βρέθηκε ότι η χορήγηση σιταγλιπτίνης δεν σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η ουδέτερη επίδραση της σιταγλιπτίνης –σε αντίθεση με τη σαξαγλιπτίνη– στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας οφείλεται είτε στις διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες μεταξύ των DPP-4 αναστολέων, είτε στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, είτε ακόμη και στα κριτήρια ορισμού και τεκμηρίωσης των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας στις σχετικές μελέτες.

**Πίνακας 1.** Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

	Κίνδυνος υπογλυκαιμιών	Σωματικό βάρος	ΑΠ	Λιπίδια	Καρδιαγγειακή νοσηρότητα	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Ολική θνησιμότητα	Καρδιακή ανεπάρκεια	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>DPP4-αναστολείς:</i>									
Σαξαγλιπτίνη	Χαμηλός	-	-	Μεταγευματική ↓ ΤΓ	Σαξαγλιπτίνη	Σαξαγλιπτίνη		Σαξαγλιπτίνη: ↑ κινδύνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια	-
Αλογλιπτίνη					Αλογλιπτίνη	Αλογλιπτίνη			
Σιταγλιπτίνη					Σιταγλιπτίνη: ουδέτερη	Σιταγλιπτίνη: ουδέτερη	Σιταγλιπτίνη: ουδέτερη		
Λιναγλιπτίνη					Λιναγλιπτίνη	Λιναγλιπτίνη		Αλογλιπτίνη: πιθανώς ουδέτερη	
Βιλδαγλιπτίνη					Βιλδαγλιπτίνη: πιθανώς ουδέτερη	Βιλδαγλιπτίνη: πιθανώς ουδέτερη		Σιταγλιπτίνη: ουδέτερη	
<i>GLP-1 αγωνιστές:</i>									
Λιξισενατίδη	Χαμηλός	Μείωση	↓ ΣΑΠ	-	Λιξισενατίδη: ουδέτερη	Λιξισενατίδη: ουδέτερη	Λιραγλουτίδη	Λιξισενατίδη: ουδέτερη	ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροια), ↑ καρδιακής συχνότητας, χολολιθιασική νόσος
Λιραγλουτίδη					Λιραγλουτίδη	Λιραγλουτίδη: ↓	Σεμαγλουτίδη: ουδέτερη	Λιραγλουτίδη	
Σεμαγλουτίδη					Σεμαγλουτίδη: ↓	Σεμαγλουτίδη: ουδέτερη	Σεμαγλουτίδη: ουδέτερη	Σεμαγλουτίδη: ουδέτερη	
Εξανατίδη									
Δουλαγλουτίδη									
Αλβιγλουτίδη									
<i>SGLT-2 αναστολείς:</i>									
Εμπαγλιφλοζίνη	Χαμηλός	Μείωση	↓	↑ HDL	Εμπαγλιφλοζίνη: ↓	Εμπαγλιφλοζίνη: ↓	Εμπαγλιφλοζίνη: ↓	Εμπαγλιφλοζίνη: ↓	Λοιμώξεις γεννητικού συστήματος, διαβητική κετοξέωση
Δαπαγλιφλοζίνη				↑ LDL					
Καναγλιφλοζίνη									

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, DPP: Dipeptidyl-peptidase, GLP: Glucagon-like peptide, SGLT: Sodium-glucose co-transporters, ΤΓ: Τριγλυκερίδια, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, ΓΕΣ: Γαστρεντερικές

Ωστόσο, η προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης TECOS επιβεβαίωσε ότι η σιταγλιπτίνη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ούτε με το σύνθετο καταληκτικό σημείο «νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακός θάνατος» ή το σύνθετο καταληκτικό σημείο «νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή ολική θνητότητα».<sup>24</sup>

Μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη κούρτης που χρηματοδοτήθηκε από τον FDA συνέκρινε τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια μεταξύ της σαξαγλιπτίνης και της σιταγλιπτίνης ως προστιθέμενη αγωγή σε ασθενείς που ελάμβαναν σουλφονουλourίες, πιογλιταζόνη και βασική ινσουλίνη.<sup>25</sup> Οι συγγραφείς της εν λόγω μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια μετά την προσθήκη είτε σαξαγλιπτίνης είτε και σιταγλιπτίνης ούτε όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους οι διάφορες κατηγορίες των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η μελέτη είχε μικρή περίοδο παρακολούθησης (<1

έτος) και συμπεριέλαβε άτομα με ΣΔτ2 που προέρχονταν από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας χωρίς απαραίτητα να πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και σε μια άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη παρακολούθησης από στοιχεία της βάσης δεδομένων μιας ασφαλιστικής εταιρείας.<sup>26</sup> Η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγκρίθηκε με τη θεραπεία με σιταγλιπτίνη. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 12.755 ασθενών με ΣΔτ2 στην Ιταλία ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια με τη θεραπεία με DPP-4 αναστολείς (χωρίς να προσδιορίζεται το είδος του DPP-4 αναστολέα που χρησιμοποιήθηκε) συγκρινόμενη με τη θεραπεία με σουλφονουλourίες, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 2,6 έτη.<sup>27</sup> Σε μια άλλη μελέτη παρακολούθησης 20.422 ασθενών που ελάμβαναν μετφορμίνη ως μονοθεραπεία στη Σουηδία βρέθηκε ότι η προσθήκη DPP-4 αναστολέων σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>28</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που περιλάμβανε 5.239 ασθενείς με ΣΔτ2 αξιολογήθηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση λιναγλιπτίνης έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων (γλιμεπιρίδη ή βογλιβόζη).<sup>29</sup> Βρέθηκε ότι η θεραπεία με λιναγλιπτίνη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ενός σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου «καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου OEM, μη θανατηφόρου ΑΕΕ και νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη» συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, γλιμεπιρίδη ή βογλιβόζη. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκε μόνο με εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με λιναγλιπτίνη δεν σχετίστηκε ούτε με μείωση αλλά ούτε με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δύο τρέχουσες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης [(Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, CARMELINA) και CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes, CAROLINA] θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιναγλιπτίνης.

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση 25 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συνέκρινε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της βιλδαγλιπτίνης έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων σε 13.570 ασθενείς με ΣΔτ2.<sup>30</sup> Η θεραπεία με βιλδαγλιπτίνη δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου «οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, παροδικού ή άλλου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή καρδιαγγειακού θανάτου». Δεν υπάρχει μελέτη που να σχεδιάστηκε ειδικά για την εξέταση της καρδιαγγειακής ασφάλειας της βιλδαγλιπτίνης.

Εκτός από τις μελέτες CARMELINA και CAROLINA αναμένονται τα αποτελέσματα καρδιαγγειακής ασφάλειας ενός νέου DPP-4 αναστολέα, της ομαριγλιπτίνης, που χορηγείται από του στόματος μία φορά την εβδομάδα.

Σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα, οι DPP-4 αναστολείς δεν φαίνεται να προσφέρουν ιδιαίτερα πλεονεκτήματα στο καρδιαγγειακό, ενώ η σαξαγλιπτίνη σχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει γνωστός μηχανισμός που να εξηγεί γιατί η σαξαγλιπτίνη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι πιθανόν ότι οι DPP-4 αναστολείς έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες, οι οποίες ευθύνονται για την πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας. Λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας, ο FDA εξέδωσε οδηγία ανακοινώνοντας ότι η σαξαγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη ίσως αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο, και συνιστά στους ιατρούς

τη διακοπή των εν λόγω φαρμάκων σε ασθενείς που εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>31</sup> Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με την ADA και την Αμερικανική Γηριατρική Εταιρεία, οι DPP-4 αναστολείς αποτελούν μια ελκυστική επιλογή για τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας αφού δεν προκαλούν υπογλυκαιμία ούτε αύξηση σωματικού βάρους, ενώ η χορήγησή τους είναι απλή χωρίς να απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης και γίνονται καλά ανεκτοί<sup>32</sup> (πίν. 1).

## 2.2. GLP-1 αγωνιστές

Οι GLP-1 αγωνιστές είναι νέοι αντιδιαβητικοί παράγοντες που χορηγούνται παρεντερικά και δρουν διατηρώντας αρκετές βιολογικές δράσεις του ενδογενώς παραγόμενου GLP-1. Το GLP-1 είναι μια γαστρεντερική ορμόνη που προκαλεί γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της γλυκόζης τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά. Επί πλέον, οι GLP-1 αγωνιστές μειώνουν τη γαστρική κένωση, αυξάνουν τον κορεσμό και προάγουν την απώλεια βάρους, ενώ παράλληλα έχει βρεθεί ότι μειώνουν τη συστολική αρτηριακή πίεση.<sup>33</sup> Εξ αιτίας της ευνοϊκής επίδρασης σε διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας, έχουν μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα των μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας των GLP-1 αγωνιστών.

Η μελέτη Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) ήταν η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας που εκτίμησε τα αποτελέσματα ενός GLP-1 αγωνιστή, της λιξισενατίδης, με πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο το «μη θανατηφόρο OEM, τη νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη και τον καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με ΣΔτ2 και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (OEM ή ασταθή στηθάγχη)» εντός 180 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση.<sup>34</sup> Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 6.068 ασθενείς να λάβουν είτε λιξισενατίδη είτε εικονικό φάρμακο στην υπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 2,1 έτη. Βρέθηκε ότι η θεραπεία με λιξισενατίδη είχε ουδέτερη επίδραση στο πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο και στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μελέτη Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) ήταν η δεύτερη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας ενός άλλου GLP-1 αγωνιστή, της λιραγλουτίδης.<sup>35</sup> Η μελέτη αξιολόγησε τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της προσθήκης λιραγλουτίδης ή εικονικού φαρμάκου σε 9.340 ασθενείς με ΣΔτ2 που βρίσκονταν σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή είχαν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν τα 3,8 έτη. Βρέθηκε ότι σημαντικά

λιγότεροι ασθενείς (μείωση του κινδύνου κατά 13%) στην ομάδα της λιραγλουτιδης εμφάνισαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης που συνίστατο σε «καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο OEM ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ». Βρέθηκε επί πλέον μια σημαντική μείωση (κατά 22%) του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο και μια μη σημαντική, μικρότερη (κατά 12%) μείωση του μη θανατηφόρου οξέος OEM και μείωση (κατά 11%) του μη θανατηφόρου ΑΕΕ. Η θεραπεία με λιραγλουτιδή συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (κατά 15%), ενώ η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η θεραπεία με λιραγλουτιδή σχετίστηκε με μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους. Η λιραγλουτιδή, επί πλέον, συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο διαβητικής νεφροπάθειας, που ορίστηκε ως νεοεμφανιζόμενη μικρολευκωματινουρία ή διπλασιασμός της τιμής της κρεατινίνης του ορού, ή της ανάγκης για συνεχή υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας ή θάνατο από νεφρικά αίτια. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της λιραγλουτιδης ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές και μια μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η οξεία χολοκυστίτιδα ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτιδή, ενώ η υπογλυκαιμία ήταν συχνότερη στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο παγκρεατικός καρκίνος, το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και η οξεία παγκρεατίτιδα δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Η ευμενής επίδραση της λιραγλουτιδης στο καρδιαγγειακό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν τις διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα της μελέτης LEADER και της μελέτης ELIXA και ακόμη δεν είναι σαφές εάν η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας είναι συγκεκριμένη για τη λιραγλουτιδή ή αν αφορά όλους τους GLP-1 αγωνιστές.

Η μελέτη Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) αξιολόγησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της θεραπείας με σεμαγλουτιδή σε ασθενείς με ΣΔτ2.<sup>36</sup> Η σεμαγλουτιδή είναι ένας GLP-1 αγωνιστής που χορηγείται υποδόρια μία φορά την εβδομάδα. Στη μελέτη αυτή, 3.297 ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (83% είχε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 0,5 mg, είτε 1 mg σεμαγλουτιδης, είτε εικονικό φάρμακο υποδόρια μία φορά την εβδομάδα για 104 εβδομάδες. Βρέθηκε ότι η ομάδα που έλαβε σεμαγλουτιδή είχε 26% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου που συνίστατο σε «καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο OEM ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ». Επί πλέον, διαπιστώθηκε μια σημαντική μείωση (κατά 26%) του

κινδύνου εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος και μια σημαντική μείωση (κατά 39%) του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ. Ο κίνδυνος εμφάνισης ή επιδείνωσης της διαβητικής νεφροπάθειας ήταν μικρότερος στην ομάδα που έλαβε σεμαγλουτιδή, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από τον αμφιβληστροειδή (αιμορραγία υαλοειδούς, τύφλωση, ανάγκη για φωτοπηξία ή για χορήγηση παραγόντων κατά του αγγειακού, αυξητικού, ενδοθηλιακού παράγοντα [vascular endothelial growth factor, VEGF]) ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε σεμαγλουτιδή. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με σεμαγλουτιδή αφορούσαν στο γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι).

Στο μέλλον αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών εκτίμησης της καρδιαγγειακής ασφάλειας άλλων GLP-1 αγωνιστών. Η μελέτη EXenatide Study of Cardiovascular Events Lowering (EXSCEL) θα αξιολογήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της εβδομαδιαίας χορήγησης εξενατίδης σε ασθενείς με ΣΔτ2.<sup>37</sup> Η μελέτη Researching Cardiovascular Events With Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) θα εκτιμήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της εβδομαδιαίας χορήγησης δουλαγλουτιδης, ενώ η μελέτη Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (HARMONY) θα αξιολογήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της εβδομαδιαία χορηγούμενης αλβιγλουτιδης.

Συμπερασματικά, οι GLP-1 αγωνιστές είναι υποσχόμενοι παράγοντες για την αντιμετώπιση τόσο της υπεργλυκαιμίας όσο και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ΣΔτ2. Είναι φάρμακα που μειώνουν το σωματικό βάρος και τη συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρός. Η λιξισενατίδη έδειξε να είναι ουδέτερη ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια, ενώ η λιραγλουτιδή αποτελεί τον πρώτο GLP-1 αγωνιστή που παρουσίασε ευνοϊκή επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα πολύ καλά αποτελέσματα της μελέτης LEADER στο καρδιαγγειακό χρήζουν επιβεβαίωσης με περαιτέρω μελέτες και σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ώστε να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα στο σύνολο των ατόμων με ΣΔτ2 (πίν. 1).

### 2.3. SGLT-2 αναστολείς

Οι SGLT-2 αναστολείς είναι η νεότερη κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων, που δρουν αναστέλλοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης κυρίως στο αρχικό και σε μικρότερο βαθμό στο άπω τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού, προκαλώντας έτσι γλυκοζουρία και με αυτόν τον μηχανισμό μείωση της γλυκόζης του αίματος. Σε αντίθεση με τις άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες, η

επίδρασή τους είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Επί πλέον, η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα έχει ως αποτέλεσμα απώλεια θερμίδων και μείωση του σωματικού βάρους, περίπου 2–3 kg. Η ωσμωτική διούρηση, επίσης, δημιουργεί ένα αρνητικό ισοζύγιο υγρών, με αποτέλεσμα μείωση τόσο της συστολικής (ΣΑΠ) όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) (περίπου 4–5 mmHg της ΣΑΠ και 1–2 mmHg της ΔΑΠ). Οι SGLT-2 αναστολείς προκαλούν μια μικρή αύξηση της LDL αλλά και της HDL χοληστερόλης, ενώ ο λόγος LDL/HDL παραμένει σταθερός.<sup>38</sup> Μέχρι σήμερα έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του ΣΔτ2 τρεις SGLT-2 αναστολείς: η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη.

Η μελέτη Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME) εξέτασε τις επιδράσεις δύο διαφορετικών δόσεων εμπαγλιφλοζίνης (10 mg και 25 mg) έναντι εικονικού φαρμάκου στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε 7.020 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>39</sup> Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,1 έτη. Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς που αντιμετωπίζονταν πολύ καλά στο πλαίσιο της συνήθους καρδιαγγειακής προστατευτικής αγωγής με χρήση στατινών, ασπιρίνης και αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Βρέθηκε σημαντική μείωση (κατά 14%) του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου που συνίστατο σε «καρδιαγγειακή θνητότητα, μη θανατηφόρο OEM και μη θανατηφόρο ΑΕΕ» στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη, έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Επί πλέον, αναδείχθηκε σημαντική μείωση (κατά 38%) της καρδιαγγειακής θνητότητας, μείωση (κατά 42%) της ολικής θνητότητας και μείωση (κατά 45%) του κινδύνου για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι παρατηρήθηκε από νωρίς μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη συσχετίστηκε επίσης με μικρή μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης και της αρτηριακής πίεσης. Ακόμη, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της HDL και της LDL χοληστερόλης. Όπως αναμενόταν, παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος, που ήταν συχνότερες στις γυναίκες. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG OUTCOME σχετικά με την επίδραση στους νεφρούς ήταν εξ ίσου εντυπωσιακά, καταδεικνύοντας μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας ή εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη.<sup>40</sup> Ένα σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο συνίστατο σε «φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς, αιμορραγία του υαλοειδούς

σώματος, τύφλωση σχετιζόμενη με διαβήτη ή επιδείνωση της νεφροπάθειας που οριζόταν ως εξέλιξη της μικρο-σε μακρο-λευκωματινουρία, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή θάνατος από νεφρικό αίτιο». Βρέθηκε ότι η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση (κατά 38%) του κινδύνου γι' αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο, το οποίο οδηγήθηκε εξ ολοκλήρου από τη νεφροπροστατευτική δράση της εμπαγλιφλοζίνης (μείωση κατά 39% του κινδύνου εμφάνισης ή εξέλιξης της νεφροπάθειας). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη είχαν μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της μικρο-σε μακρο-λευκωματινουρία, μικρότερο κίνδυνο διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού και μικρότερο κίνδυνο να χρειαστούν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας όταν συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG OUTCOME εγείρουν ερωτήματα όσον αφορά στους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τις ευνοϊκές επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα και ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η εμφάνιση των πλεονεκτημάτων της εμπαγλιφλοζίνης νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας προτείνει επίδραση σε αιμοδυναμικούς παράγοντες και σε μείωση του όγκου του αίματος και όχι έναν μηχανισμό ο οποίος σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση που επάγεται από την υπεργλυκαιμία.<sup>38,41</sup> Η εμπαγλιφλοζίνη έχει διουρητική δράση και φαίνεται ότι μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση, χωρίς να επηρεάζει την καρδιακή συχνότητα. Ωστόσο, ακόμη και τα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν έδειξαν ανάλογη με την εμπαγλιφλοζίνη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, και ειδικά μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>42</sup> Η εμπαγλιφλοζίνη, σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά και τα διουρητικά της αγκύλης, προάγει την ωσμωτική διούρηση και αυξάνει τη γλυκόζη των ούρων και τις απώλειες νατρίου. Πειραματικά μοντέλα διαβήτη έδειξαν ότι οι SGLT-2 υποδοχείς υπερεκφράζονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αυτό οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης και νατρίου, με αποτέλεσμα μείωση του νατρίου που μεταφέρεται στην παρασπειραματική συσκευή. Αυτό ερμηνεύεται από τον νεφρό ως μείωση του όγκου πλάσματος και αντιρροπιστικά προκαλείται αγγειοδιαστολή του προσαγωγού και αγγειοσυστολή του απαγωγού αρτηριδίου, με συνέπεια την αύξηση της πίεσης διήθησης αλλά και της αρτηριακής πίεσης. Η αναστολή του εν λόγω μηχανισμού από την εμπαγλιφλοζίνη και η πρόκληση αγγειοσύσπασης στο προσαγωγό και αγγειοδιαστολής στο απαγωγό αρτηρίδιο ενδεχομένως να είναι υπεύθυνη για τη νεφροπροστατευτική δράση της εμπαγλιφλοζίνης

και τη μικρή μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά την έναρξη της θεραπείας.<sup>43</sup> Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με αύξηση του αιματοκρίτη, στοιχείο το οποίο μάλλον αντανακλά την αιμοσυμπύκνωση που ακολουθεί την ωσμωτική διούρηση. Ωστόσο, μια αύξηση του αιματοκρίτη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς.<sup>44</sup> Μια υπόθεση που έχει προταθεί για την καρδιοπροστατευτική δράση της εμπαγλιφλοζίνης είναι ότι η προκαλούμενη από την εμπαγλιφλοζίνη αύξηση της γλυκαγόνης του αίματος είναι ευμενής στο μυοκάρδιο.<sup>44,45</sup> Η θεραπεία με τους SGLT-2 αναστολείς σχετίζεται με ήπια κετοναίμια και κάτω από αυτές τις περιπτώσεις, το β-υδροξυβουτυρικό μπορεί να δεσμεύεται ελεύθερα από τον καρδιακό μυ και από άλλους ιστούς και να οξειδώνεται περαιτέρω σε ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η συγκεκριμένη εναλλακτική «πηγή ενέργειας» ίσως βελτιώνει την καρδιακή αποδοτικότητα περισσότερο από την οξείδωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων. Απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για τη διευκρίνιση του ακριβούς μηχανισμού δράσης της εμπαγλιφλοζίνης στην καρδιά, στους νεφρούς και ενδεχομένως σε άλλα όργανα.

Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME ήταν η πρώτη που έδειξε ότι ένας αντιδιαβητικός παράγοντας σχετίζεται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της καρδιαγγειακής θνητότητας. Αν και τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες σε ευρύτερο δείγμα ατόμων με ΣΔτ2 προκειμένου να διευκρινιστεί αν η καρδιαγγειακή ωφέλεια αφορά στο σύνολο των ατόμων με ΣΔτ2 και όχι μόνο σε όσους έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Μέχρι σήμερα είναι άγνωστο εάν κάποιος άλλος SGLT-2 αναστολέας έχει παρόμοια καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη. Οι μελέτες CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) και Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDENCE) είναι ήδη σε εξέλιξη και εξετάζουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης, ενώ η μελέτη Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) εξετάζει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης. Η Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία συνιστά τη χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ως θεραπεία προσθήκης στην αρχική αγωγή με μετφορμίνη, αν δεν έχει επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος.<sup>46</sup> Επί πλέον, το FDA πρόκρινε πρόσφατα τη χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2 που έχουν καρδιαγγειακή νόσο, εφόσον υπάρχουν πλέον αποδείξεις ότι η εμπαγλιφλοζίνη αυξάνει την επιβίωση των συγκεκριμένων ασθενών (πίν. 1).

### 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία του ΣΔτ2 δεν πρέπει να επικεντρωθεί μόνο στην επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου και στη μείωση της HbA<sub>1c</sub>, αλλά και στη μείωση των επιπλοκών του διαβήτη και, συγκεκριμένα, στην καρδιαγγειακή νόσο, η οποία αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ΣΔτ2. Ο επιθετικός γλυκαιμικός έλεγχος έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικός για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με διαβήτη, αλλά εξ αιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακολογικής θεραπείας και κυρίως της υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύμφωνα με όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες, η μετφορμίνη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους ασθενείς με ΣΔτ2. Τα αποτελέσματα των μελετών EMPA-REG OUTCOME, LEADER και SUSTAIN 6 μπορεί να αλλάξουν το τοπίο στον διαβήτη, ενώ οι μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες ενδέχεται να παρέχουν στους επαγγελματίες υγείας μια πιο καθαρή επιλογή σχετικά με ποιον αντιδιαβητικό παράγοντα πρέπει να χορηγήσουν ως δεύτερης γραμμής θεραπεία μετά τη μετφορμίνη. Ωστόσο, πρέπει να αποφασιστεί αν τα αναφερόμενα καρδιαγγειακά οφέλη από αυτές τις νεότερες θεραπείες υπερिशύουν έναντι του υψηλού κόστους. Η εμπαγλιφλοζίνη, η λιραγλουτιδίη και η σεμαγλουτιδίη φαίνεται ότι έχουν ευμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Οι δράσεις της εμπαγλιφλοζίνης φαίνεται να επιτυγχάνονται μέσω αιμοδυναμικών μηχανισμών, ενώ της λιραγλουτιδής με επιβράδυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης. Παραμένει προς διευκρίνιση εάν ο συνδυασμός των δύο παραγόντων είναι περισσότερο ευνοϊκός από τη μονοθεραπεία με έναν από αυτούς τους παράγοντες. Η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη, η σιταγλιπτίνη και η λιξινατιδίη φάνηκε στις μελέτες να έχουν ουδέτερη επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι ασθενείς με ΣΔτ2 είναι αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔτ2 πρέπει να είναι πολυπαραγοντική και να στοχεύει όχι μόνο στη μείωση του σακχάρου αλλά και της αρτηριακής υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, για να επιτευχθεί μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Ορισμένα από τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα προσφέρουν καρδιαγγειακή προστασία σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί το καρδιαγγειακό όφελος στο σύνολο των ατόμων με ΣΔτ2.



## ABSTRACT

### The cardiovascular safety of the newer antidiabetic medications

A. TENTOLOURIS, I. ELEFThERiADOU, N. TENTOLOURIS

First Department of Propedeutic and Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2017, 34(6):754–764

It is well known that cardiovascular (CV) disease is the leading cause of morbidity and mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM). In recent years, a topic of frequent discussion is the CV safety of antidiabetic medications. The data on the CV safety of the older antidiabetic agents are based mainly on randomized controlled trials designed to assess their glucose lowering efficacy. This is a review of current knowledge about the CV safety of the newer antidiabetic medications. According to the current guidelines, metformin is the first line agent for the treatment of type 2 DM and it appears to have cardio-protective effects. When metformin monotherapy fails to achieve HbA<sub>1c</sub> targets, the choice of the second line agent is less clear. Based on the findings of the EMPA-REG OUTCOME trial and the recently published LEADER and SUSTAIN-6 trials, empagliflozin, liraglutide and semaglutide appear to be reasonable options for patients with CV disease, as these agents are associated with a reduction in CV morbidity and mortality. For individuals without CV disease, any of the other classes of antidiabetic medication can be selected, using a patient-centered approach. Saxagliptin, alogliptin, sitagliptin and lixisenatide have all been evaluated in CV safety trials and found to have neutral effects on CV outcome, although it is recommended that saxagliptin and alogliptin should be avoided for patients with heart failure.

**Key words:** Cardiovascular safety, DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors, Type 2 diabetes mellitus

## Βιβλιογραφία

1. SHAH AD, LANGENBERG C, RAPSOMANIKI E, DENAXAS S, PUJADES-RODRIGUEZ M, GALE CP ET AL. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015, 3:105–113
2. AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS, RYDÉN L, GRANT PJ, ANKER SD, BERNE C, COSENTINO F ET AL. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013, 34:3035–3087
3. EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, SARWAR N, GAO P, SE-SHASAI SR, GOBIN R, KAPTOGE S ET AL. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010, 375:2215–2222
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Diabetes public health resource. Number (in millions) of civilian, non-institutionalized persons with diagnosed diabetes, United States, 1980–2014. CDC, Atlanta, GA, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figpersons.htm>
5. BECKAM JA, CREAGER MA, LIBBY P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002, 287:2570–2581
6. GU K, COWIE CC, HARRIS MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998, 21:1138–1145
7. ANONYMOUS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352:837–853
8. HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA, MATTHEWS DR, NEIL HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359:1577–1589
9. ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY GROUP, GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP, GOFF DC Jr, BIGGER JT ET AL. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2545–2559
10. CHOW E, BERNJAK A, WILLIAMS S, FAWDRY RA, HIBBERT S, FREEMAN J ET AL. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014, 63:1738–1747
11. NORDIN C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: Basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010, 53:1552–1561
12. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007, 356:2457–2471
13. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Guidance for industry: Diabetes mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. US De-

- partment of Health and Human Services, FDA, CDER, Silver Spring, MD, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the investigation of drug interactions. EMA, 2012. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)
  15. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2016, 39(Suppl 1):S52–S59
  16. DICKER D. DPP-4 inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl 2):S276–S278
  17. SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E, STEG PG, DAVIDSON J, HIRSHBERG B ET AL. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013, 369:1317–1326
  18. SCIRICA BM, BRAUNWALD E, BHATT DL. Saxagliptin, alogliptin, and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2014, 370:483–484
  19. WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR, NISSEN SE, BERGENSTAL RM, BAKRIS GL ET AL. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013, 369:1327–1335
  20. UDELL JA, CAVENDER MA, BHATT DL, CHATTERJEE S, FARKOUH ME, SCIRICA BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015, 3:356–366
  21. WHITE WB, KUPFER S, ZANNAD F, MEHTA CR, WILSON CA, LEI L ET AL. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial. *Diabetes Care* 2016, 39:1267–1273
  22. ZANNAD F, CANNON CP, CUSHMAN WC, BAKRIS GL, MENON V, PEREZ AT ET AL. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015, 385:2067–2076
  23. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW, BUSE JB, ENGEL SS, GARG J ET AL. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:232–242
  24. McGUIRE DK, VAN DE WERF F, ARMSTRONG PW, STANDL E, KOGLIN J, GREEN JB ET AL. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016, 1:126–135
  25. TOH S, HAMPP C, REICHMAN ME, GRAHAM DJ, BALAKRISHNAN S, PUCINO F ET AL. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2016, 164:705–714
  26. FU AZ, JOHNSTON SS, GHANNAM A, TSAI K, CAPPELL K, FOWLER R ET AL. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: An observational study. *Diabetes Care* 2016, 39:726–734
  27. FADINI GP, AVOGARO A, DEGLI ESPOSTI L, RUSSO P, SARAGONI S, BUDA S ET AL. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: A retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 2015, 36:2454–2462
  28. EKSTRÖM N, SVENSSON AM, MIFTARAJ M, FRANZÉN S, ZETHELIUS B, ELIASSON B ET AL. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: Report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Obes Metab* 2016, 10:990–998
  29. JOHANSEN OE, NEUBACHER D, VON EYNATTEN M, PATEL S, WOERLE HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11:3
  30. SCHWEIZER A, DEJAGER S, FOLEY JE, COUTURIER A, LIGUEROS-SAYLAN M, KOTHNY W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: Meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010, 12:485–494
  31. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Diabetes medications containing saxagliptin and alogliptin: Drug Safety Communication – Risk of heart failure. FDA, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm>
  32. KIRKMAN MS, BRISCOE VJ, CLARK N, FLOREZ H, HAAS LB, HALTER JB ET AL. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012, 35:2650–2664
  33. GARBER AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: A review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl 2):S279–S284
  34. PFEFFER MA, CLAGGETT B, DIAZ R, DICKSTEIN K, GERSTEIN HC, KØBER LV ET AL. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015, 373:2247–2257
  35. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K, KRISTENSEN P, MANN JF, NAUCK MA ET AL. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:311–322
  36. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, ELIASCHEWITZ FG, JÓDAR E, LEITER LA ET AL. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:1834–1844
  37. HOLMAN RR, BETHEL MA, GEORGE J, SOURIJ H, DORAN Z, KEENAN J ET AL. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J* 2016, 174:103–110
  38. ABDUL-GHANI M, DEL PRATO S, CHILTON R, DeFRONZO RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016, 39:717–725
  39. 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, 373:2117–2128
  40. WANNER C, INZUCCHI SE, LACHIN JM, FITCHETT D, VON EYNATTEN M, MATTHEUS M ET AL. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:323–334
  41. SATTAR N, McLAREN J, KRISTENSEN SL, PREISS D, McMURRAY JJ. Erratum to: SGLT2 inhibition and cardiovascular events: Why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely

- mechanisms? *Diabetologia* 2016, 59:1573–1574
42. ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP; THE ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT TO PREVENT HEART ATTACK TRIAL. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002, 288:2981–2997
43. INGELFINGER JR, ROSEN CJ. Cardiovascular risk and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:2178–2179
44. FERRANNINI E, MARK M, MAYOUX E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016, 39:1108–1114
45. MUDALIAR S, ALLOJU S, HENRY RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardio-renal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016, 39:1115–1122
46. ANONYMOUS. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update. *Can J Diabetes* 2016, 40:193–195

*Corresponding author:*

A. Tentolouris, 33 Lakonias street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: antentolouris@hotmail.com

.....