

Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιακή ανεπάρκεια

Κ. Κίτσιος

Περίληψη

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί συχνή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) με ετήσια επίπτωση 2,3-30,9 περιστατικά ανά 1.000 ασθενείς. Ενώ η Νόσος των Στεφανιαίων Αρτηριών και η Αρτηριακή Υπέρταση αποτελούν τις συνηθέστερες αιτίες ΚΑ, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΣΔ χωρίς τα παραπάνω νοσήματα εμφανίζει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία χαρακτηρίζεται ως Διαβητική Καρδιομυοπάθεια. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της γλυκαιμικής ρύθμισης με την επίπτωση ΚΑ, καθώς η αύξηση της HbA1c κατά μια ποσοστιαία μονάδα αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 12% και κατά 30% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΣΔ τύπου 1 αντίστοιχα. Ωστόσο, η επιδίωξη πολύ αυστηρών γλυκαιμικών στόχων (HbA1c < 7.0%) δεν φαίνεται να προσφέρει επιπλέον όφελος στην πρόληψη της ΚΑ. Με εξαίρεση την πιογλιταζόνη, η χρήση της οποίας αντενδείκνυται, όλοι οι υπόλοιποι αντιδιαβητικοί παράγοντες μπορεί να χορηγηθούν εξατομικευμένα σε ασθενείς με ΚΑ. Η μετφορμίνη και τα GLP-1 ανάλογα ίσως να προσφέρουν επιπλέον όφελος σε ό,τι αφορά τη μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία και τη βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου αντίστοιχα.

Εισαγωγή

Η Νόσος των Στεφανιαίων Αρτηριών (ΝΣΑ) αποτελεί αδιαμφισβήτητη την κυριότερη επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) από την καρδιά και την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ. Ωστόσο, όπως προκύπτει από σειρά επιδημιολογικών και κλινικών μελετών, οι επιδράσεις του ΣΔ στην καρδιά δεν αφορούν μόνο τα στεφανιαία αγγεία. Η υπεργλυκαιμία επηρεάζει άμεσα και τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου προκαλώντας μεταβολικές και δομικές διαταραχές που εκδηλώνονται κλινικά ως Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ)¹.

Στην παρούσα ανασκόπηση επιδιώκεται να αναδειχθεί μέσα από επιδημιολογικά δεδομένα το μέγεθος του προβλήματος της ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ. Παρουσιάζονται συνοπτικά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και οι ιστοπαθολογικές βλάβες που διαταράσσουν τη δομική ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου με την πρόληψη της ΚΑ. Τέλος, επιχειρείται μια εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης των διαφόρων αντιδιαβητικών παραγόντων σε ασθενείς με ΣΔ και διαγνωσμένη ΚΑ.

Επιδημιολογία

Η ΚΑ αποτελεί μια συχνή και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή του ΣΔ, η οποία όμως πολλές φορές παραβλέπεται, καθώς σπάνια αποτελεί πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε μελέτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ¹. Στη μελέτη Framingham αναφέρεται για πρώτη φορά πως η επίπτωση της ΚΑ είναι 2-5 φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό².

Έως σήμερα εκτιμήσεις για την επίπτωση της ΚΑ αποκλειστικά σε διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζονται σε τέσσερις μεγάλες μελέτες. Στη UKPDS η ετήσια επίπτωση της ΚΑ ανέρχεται σε 2.3-11.9 περιστατικά ανά 1.000 ασθενείς³. Εντούτοις, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο πληθυσμός της UKPDS αφορά μόνο άτομα με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2 ηλικίας <65 ετών (μέση ηλικία 53 έτη) και δεν είναι αντιπροσωπευτικός του συνόλου των ασθενών με ΣΔ. Στην DIABHYCAR (Type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) σε 4.912 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μέσης ηλικίας 71 ετών που δεν λάμβαναν ινσουλίνη η ετήσια επίπτωση σοβαρής, συμπτωματικής ΚΑ που χρειάστηκε νοσηλεία αναφέρεται σε 1%⁴. Σε μια άλλη μελέτη σε περισσότερους από 48.000 ασθενείς με ΣΔ μέσης ηλικίας 58 ετών που παρακολούθηθηκαν για 2.2 έτη η ετήσια επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας ως πρωτεύουσας αιτίας νοσηλείας αναφέρονται 4.5-9.2 περιστατικά ανά 1.000 ασθενείς⁵. Εντούτοις, στα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν περιλαμβάνονται λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις ΚΑ που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία. Πιο πρόσφατα οι Nichols et al σε μια μελέτη κοόρτης που παρακολούθησε 8.231 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και 8.845 μη διαβητικούς για 6 έτη αναφέρουν ετήσια επίπτωση ΚΑ 30.9 περιστατικά ανά 1.000 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έναντι 12.4 περιστατικά ανά 1.000 άτομα στην ομάδα ελέγχου⁶. Η επίπτωση ΚΑ στη μελέτη αυτή είναι 3-15 φορές μεγαλύτερη από ό,τι στις προηγούμενες. Ωστόσο, οι συγγραφείς θεωρούν πως τα δεδομένα τους προσεγγίζουν περισσότερο στην πραγματικότητα αφού αφορούν έναν πληθυσμό ασθενών με ΣΔ τύπου 2 πιο αντιπροσωπευτικό σε ό,τι αφορά την ηλικία των ασθενών και τη διάρκεια του ΣΔ σε σχέση με εκείνο προηγούμενων μελετών. Αξιοσημείωτο επίσης είναι το γεγονός ότι στη μελέτη αυτή η διαφορά στην επίπτωση της ΚΑ μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών αμβλύνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Φαίνεται συνεπώς ότι ο ΣΔ όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑ, αλλά μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωσή της σε νεαρότερη ηλικία⁷. Εκτός από παράγοντα κινδύνου για ΚΑ ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες συννοσηρότητας σε ασθενείς με ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη η συχνότητα του ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ ανέρχεται σε 29%, όμοια με τη συχνότητα της αναιμίας και υπολειπόμενη μόνο της συχνότητας της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (41%)⁸. Επιπλέον, ο ΣΔ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θανάτου από ΚΑ ή ανάγκης νοσηλείας εξαιτίας αυτής^{9,10}.

Οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ ως επιπλοκή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)^{11,12}. Στη μελέτη GUSTO-1 το 27% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και το 20% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια ως επιπλοκή ΟΕΜ, έναντι 15% των μη διαβητικών ασθενών¹³. Επιπλέον, η έκβαση της ΚΑ που επιπλέκει ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι δυσμενέστερη στους διαβητικούς¹⁴. Στην προαναφερθείσα μελέτη η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 12.5% στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 9,7% σε εκείνους με ΣΔ τύπου 2 έναντι 6.2% στους μη διαβητικούς. Το δυσμενές αυτό αποτέλεσμα σε ασθενείς με ΣΔ δεν φάνηκε να οφείλεται στην έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης ή στον βαθμό βατότητας του στενωμένου αγγείου, παραγόντων που ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Πιθανολογείται ότι η αντισταθμιστική υπερκινησία του μυοκαρδίου που δεν έχει υποστεί νέκρωση, συχνό εύρημα μετά από ΟΕΜ σε ασθενείς χωρίς ΣΔ, παρουσιάζεται αμβλυμένη σε ασθενείς με ΣΔ οδηγώντας σε συνολικά μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας¹⁴.

Παθοφυσιολογία

Αν και η ΝΣΑ και η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) αποτελούν τις συνηθέστερες αιτίες ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ, επιδημιολογικές μελέτες κατά κύριο λόγο στον ΣΔ τύπου 2 αναδεικνύουν αυξημένο υπολειπόμενο κίνδυνο για ΚΑ ακόμη και μετά από προσαρμογή των δεδομένων για την παρουσία ΝΣΑ και ΑΥ^{15,16}. Πρώτος ο Rubler το 1972 δημοσίευσε νεκροτομικά ευρήματα από 4 ασθενείς με ΣΔ που απεβίωσαν από ΚΑ χωρίς ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας, υπέρτασης, συγγενούς ή επίκτητης βαλβιδοπάθειας εισάγοντας τον όρο Διαβη-

τική *Καρδιομυοπάθεια (ΔΚΜ)*¹⁷. Η ύπαρξη της ΔΚΜ ως αυτόνομη κλινικής και παθολογοανατομικής οντότητας έχει αποτελέσει έκτοτε αντικείμενο αμφισβήτησης από την επιστημονική κοινότητα, κατά κύριο λόγο εξαιτίας της απουσίας σαφώς καθορισμένων κριτηρίων διάγνωσης¹⁸. Πρόσφατα στις κατευθυντήριες οδηγίες τους η ESC/EASD και το ACCF/AHA ορίζουν τη ΔΚΜ ως την κλινική κατάσταση που διαγιγνώσκεται όταν επισυμβαίνει κοιλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΣΔ και απουσία ΝΣΑ και ΑΥ¹⁹.

Η διαστολική δυσλειτουργία έχει περιγραφεί ως η πιο πρόωμη λειτουργική διαταραχή στο διαβητικό μυοκάρδιο. Με υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια και έγχρωμο Doppler 40-75% των ασθενών με ΣΔ παρουσιάζει διαταραχές στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας²⁰⁻²². Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μπορεί επίσης να επηρεαστεί, συνήθως μετά από περισσότερα χρόνια ΣΔ. Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες με χρήση strain ανάλυσης και μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας αναφέρουν ότι το 24% των διαβητικών ασθενών είναι δυνατό να παρουσιάζει ήπιες, υποκλινικές διαταραχές της συστολικής λειτουργίας, χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και χωρίς ΝΣΑ^{23,24}. Μερικοί δε από τους ασθενείς αυτούς παρουσιάζουν φυσιολογική διαστολική λειτουργία, γεγονός που καταδεικνύει ότι η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί και να μην είναι απαραίτητα η αρχική λειτουργική διαταραχή στο διαβητικό μυοκάρδιο²⁵.

Η υπερτροφία του μυοκαρδίου και η καρδιακή ίνωση αποτελούν τις κύριες ιστολογικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τη ΔΚΜ και είναι συνέπεια μιας σειράς διαταραχών σε μεταβολικούς, μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς^{26,27}.

Σημαντικό ρόλο στην υπερτροφία του μυοκαρδίου φαίνεται πως διαδραματίζει η *αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης*. Η ινσουλίνη ως μιτογόνο παράγοντας προάγει την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων²⁸. Μελέτες σε ποντίκια με ΣΔ τύπου 1 προκαλούμενο από στρεπτοζοτοκίνη δείχνουν ότι η πλήρης έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε ατροφία του μυοκαρδίου²⁹. Το μυοκάρδιο διαθέτει υποδοχείς ινσουλίνης που η διέγερσή τους φυσιολογικά ρυθμίζει, μεταξύ άλλων, τη μιτοχονδριακή αναπνοή και την κυτταρική παραγωγή ενέργειας³⁰. Κερδίζει έδαφος η θεωρία ότι η διαταραχή στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης που παρατηρείται σε μελέτες σε διαβητικά πο-

ντία οδηγεί σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αυξημένο οξειδωτικό στρες πριν ακόμη από την εκδήλωση λειτουργικών διαταραχών στο μυοκάρδιο³¹. Μια άλλη παράμετρος που φαίνεται να συσχετίζεται με την υπερτροφία του μυοκαρδίου είναι η καρδιακή στεάτωση. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα τόσο σε ασθενείς με ΣΔ, όσο και σε πειραματικά μοντέλα διαβητικών ποντικών χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη και οξείδωση λιπαρών οξέων. Αυτό οφείλεται τόσο στην αυξημένη προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριακυλγλυκερόλης στα πλαίσια της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, όσο και στην αυξημένη δραστικότητα του μεταγραφικού παράγοντα PPARα (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) που προάγει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ικανότητα αυξημένης πρόσληψης και οξείδωσης των λιπαρών οξέων³². Συγχρόνως η πρόσληψη της γλυκόζης και η γλυκόλυση παρουσιάζονται ελαττωμένες στο διαβητικό μυοκάρδιο κυρίως λόγω της μειωμένης έκφρασης και μεταφοράς των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT4³³. Η αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων συσχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου που όμως δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Κάτι τέτοιο πιθανώς να οφείλεται στην προκαλούμενη από τα λιπαρά οξέα *διαταραχή* της σύνθεσης ATP στα μιτοχόνδρια. Η λειτουργική αυτή διαταραχή στη μιτοχονδριακή λειτουργία οδηγεί σε κυτταρικό ενεργειακό έλλειμμα³⁴. Πέρα από τις μεταβολικές επιπτώσεις σε επίπεδο κυττάρου, η εναπόθεση τριγλυκεριδίων καθώς και άλλων ενδιάμεσων προϊόντων μεταβολισμού των λιπιδίων στο μυοκάρδιο και στο επικάρδιο συσχετίζεται με τη διαστολική δυσλειτουργία ακόμη και στο στάδιο του προδιαβήτη³⁵.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της ιστοπαθολογίας της ΔΚΜ αποτελεί η καρδιακή ίνωση³⁶. Κεντρικό ρόλο στην παθογένειά της διαδραματίζουν: 1) η αυξημένη δραστικότητα του τοπικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) που ενεργοποιεί την έκφραση του ιστικού αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (CTGF) και τη δράση του ενζύμου ADP-ribose πολυμεράση 1 (PARP-1), προκαλώντας αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου περιαγγειακά αλλά και στον διάμεσο χώρο μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων^{37,38}, 2) η διαταραχή στην αποδόμηση της εξωκυττάριας θημέλιας ουσίας λόγω διαταραχών στην έκφραση, δο-

μή και λειτουργία μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) και ιδίως της MMP-2 συνεπεία της υπεργλυκαιμίας³⁹, 3) η διαταραχή στην αποδόμηση του κολλαγόνου λόγω παθολογικών συνδέσεων μεταξύ των ινών του κολλαγόνου που οφείλονται σε τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE)⁴⁰ και 4) η υπερινσουλιναίμια που διαταράσσει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων σε ινοβλάστες και μυοκαρδιακά κύτταρα⁴¹.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΔΜ φαίνεται ότι διαδραματίζει και η μικροαγγειοπάθεια. Η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα που χαρακτηρίζουν τον ΣΔ οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή, αυξημένο οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Όλα τα παραπάνω έχουν ως τελικό αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων και διαταραχή της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου που οδηγεί σε χρόνια ισχαιμία. Επιπλέον η αγγειογενετική ικανότητα ως αντιρρόπηση των αυξημένων ενεργειακών αναγκών του μυοκαρδίου σε συνθήκες ισχαιμίας που ενδεχομένως δημιουργούνται από συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως η ΝΣΑ και η ΑΥ παρουσιάζεται σημαντικά αμβλυμένη²⁷. Η σημασία της μικροαγγειοπάθειας στην παθογένεια της ΔΜ ενισχύεται από πρόσφατες μελέτες στις οποίες αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΣΔ^{42,43}.

Τέλος, η συμπαθητική και παρασυμπαθητική απονεύρωση του μυοκαρδίου, που αποτελεί την κύρια εκδήλωση από την καρδιά της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), φαίνεται ότι παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής και στη διαστολική δυσλειτουργία^{26,44}. Σε μια μελέτη 57 ασθενών με ΣΔ1 χωρίς ΑΥ και ΝΣΑ, διαπιστώθηκε με τη διενέργεια ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας διαταραχή στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς που έπασχαν από νευροπάθεια του ΑΝΣ⁴⁵.

Γλυκαιμικός έλεγχος και ΚΑ

Σχετικά περιορισμένα είναι τα δεδομένα για τη σχέση μεταξύ γλυκαιμικής ρύθμισης και επίπτωσης ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη οι Lind και συν. παρακολούθώντας 83.021 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εγγεγραμμένους στο εθνικό μητρώο ασθενών με ΣΔ στη Σουηδία για μέση διάρκεια 7.2 έτη αναφέρουν ότι

το 13.2% χρειάστηκε να νοσηλευτεί με κύρια ή δευτερεύουσα αιτία νοσηλείας την ΚΑ⁴⁶. Το άρρεν φύλο, η ηλικία και η διάρκεια του ΣΔ αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία, ενώ η αύξηση της HbA1c κατά μία ποσοστιαία μονάδα αύξανε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 12%. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ φάνηκε να αυξάνει σημαντικά μόνο σε επίπεδα HbA1c > 7.0%, ενώ δεν υπήρχε μείωση του κινδύνου σε ασθενείς με HbA1c < 6% συγκριτικά με εκείνους που παρουσίαζαν HbA1c μεταξύ 6-7%. Ομοίως οι Nichols και συν. αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής της HbA1c για το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών τους και της επίπτωσης ΚΑ, επισημαίνοντας ότι το γλυκαιμικό φορτίο καθ' όλη τη διάρκεια του ΣΔ και όχι η HbA1c κατά την εκδήλωση της ΚΑ φαίνεται να παίζει τον καθοριστικότερο παθογενετικό ρόλο⁶. Σε αντίθεση με τους Lind και συν., οι Aguilar και συν. σε προγενέστερη μελέτη αναφέρουν ότι η καμπύλη συσχέτισης της HbA1c με τη θνητότητα σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ έχει μορφή U με τον κίνδυνο να αυξάνει σημαντικά για τιμές HbA1c < 7.1% και > 7.8%⁴⁷.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 καταγεγραμμένους στο προαναφερθέν σουηδικό μητρώο ασθενών με ΣΔ βρέθηκε ότι αύξηση της HbA1c κατά μία ποσοστιαία μονάδα αύξανε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 30%⁴⁸. Η συσχέτιση συνεπώς μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου και ΚΑ φαίνεται να είναι πολύ ισχυρότερη στον ΣΔ τύπου 1 συγκριτικά με τον ΣΔ τύπου 2. Οι αιτίες της διαφοροποίησης αυτής δεν είναι καθορισμένες. Πιθανολογείται ότι το συνολικό γλυκαιμικό φορτίο είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας της νόσου. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΚΑ όπως η ΝΣΑ, η ΑΥ και η παχυσαρκία είναι συχνότεροι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 περιορίζοντας τη σχετική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην εκδήλωση ΚΑ⁴⁶.

Παρά τα επιδημιολογικά δεδομένα που συσχετίζουν τον γλυκαιμικό έλεγχο με την επίπτωση της ΚΑ, μελέτες παρέμβασης στις οποίες επιδιώχτηκε αυστηρότερη ρύθμιση του ΣΔ τύπου 2 δεν κατέδειξαν μείωση στην επίπτωση της ΚΑ⁴⁹⁻⁵². Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι σε καμιά από αυτές η ΚΑ δεν αποτέλεσε πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στη μελέτη ACCORD σε 10.251 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μέση διάρκεια παρακολούθησης

3.4 έτη καταγράφηκαν 152 νοσηλείες ή θάνατοι από καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας έναντι 124 στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας⁴⁹. Στην ADVANCE σε 11.140 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μέση διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη οι νοσηλείες ή θάνατοι από ΚΑ ήταν 220 στο σκέλος της εντατικοποιημένης παρέμβασης και 231 σε εκείνο της συμβατικής αντιμετώπισης⁵⁰. Στη μικρότερη σε αριθμό συμμετεχόντων VADT (1.791 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2) σε 5.6 έτη καταγράφηκαν 79 νοσηλείες ή θάνατοι από ΚΑ στην εντατικοποιημένη θεραπεία έναντι 85 στη συμβατική⁵¹. Τέλος, στη UKPDS και σε 3.867 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2 και μέση διάρκεια παρακολούθησης 5.0 έτη μόλις 8 ασθενείς στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης και 6 σε εκείνη της συμβατικής αντιμετώπισης χρειάστηκαν νοσηλεία για ΚΑ⁵². Σε καμιά από τις μελέτες αυτές οι διαφορές στις νοσηλείες ή θανάτους από ΚΑ δεν προσέγγισαν τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, παρά το γεγονός ότι στις ομάδες εντατικοποιημένης παρέμβασης επιτεύχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c. Σε μια μετα-ανάλυση των παραπάνω δεδομένων οι Turnbull και συν. καταλήγουν ομοίως στο συμπέρασμα ότι ο αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν φαίνεται να μειώνει σημαντικά την επίπτωση της ΚΑ⁵³. Πιο πρόσφατα στη μελέτη ORIGIN 12.537 συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2 ή προδιαβήτη και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένη παρέμβαση με ινσουλίνη glargine και στόχο γλυκόζη νηστείας <95 mg/dl ή συμβατική αντιμετώπιση⁵⁴. Στα 6.2 έτη παρακολούθησης οι νοσηλείες για συμφορητική ΚΑ, ένα από τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης, δεν διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ των δύο σκελών (310 στην εντατικοποιημένη παρέμβαση έναντι 343 στη συμβατική, $p=0.16$). Ομοίως στη μελέτη Look AHEAD όπου 5.145 υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένη παρέμβαση που συνίστατο σε μειωμένη πρόσληψη θερμίδων και αυξημένη σωματική δραστηριότητα ή συμβατική αντιμετώπιση του ΣΔ, τα περιστατικά ΚΑ μετά από 9.6 έτη παρακολούθησης δεν διαφοροποιήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων (99 και 119 αντίστοιχα, $p=0.1$), παρά τη σημαντική προς όφελος της ομάδας εντατικοποιημένης παρέμβασης διαφοροποίηση στην HbA1c⁵⁵.

Η θεραπεία του ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ

Υπάρχει έως σήμερα σημαντική ασάφεια σε ό,τι αφορά την ιδανικότερη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔ σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑ⁵⁶. Τούτο οφείλεται κατά κύριο λόγο στο ότι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑ εξαιρούνται συχνά από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ διαφορετικών αντιδιαβητικών φαρμάκων⁵⁷. Έτσι η επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης στηρίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις στην κλινική εμπειρία και σε δεδομένα από μελέτες παρατήρησης⁵⁸.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων διαβητολογικών εταιρειών η **μετφορμίνη** αποτελεί την πρώτη φαρμακευτική επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2⁵⁹. Για πολλά χρόνια, η ΚΑ αποτελούσε μια από τις κύριες αντενδείξεις για τη χορήγηση μετφορμίνης εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης⁶⁰. Αυτό είχε ως συνέπεια να μην υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελέγχου της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης σε ασθενείς με ΚΑ. Ωστόσο, νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται να αμβλύνουν τους φόβους για την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου στους ασθενείς αυτούς. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 9 επιδημιολογικών μελετών οι Eurich και συν. αναφέρουν ότι η μετφορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά δισκία συγκρινόμενη με άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις μείωσε κατά 20% τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία και συσχετίστηκε με μικρή αλλά σημαντική μείωση των νοσηλείων για κάθε αιτία και για ΚΑ⁶¹. Επιπλέον, ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης δεν φάνηκε να αυξάνει από τη χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ. Παρόμοια οι Aguilar και συν. σε μια προγενέστερη μετα-ανάλυση διαπίστωσαν σημαντική μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία με τη χρήση της μετφορμίνης, όχι όμως και των νοσηλείων⁶². Στη UKPDS ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν μετφορμίνη και των υπολοίπων⁵². Σε μια μελέτη ασθενών με σοβαρή ΚΑ (στάδια III και IV κατά New York Heart Association, NYHA) και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <40% η μετφορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες συσχετίστηκε με μια τάση βελτίωσης της επιβίωσης που όμως δεν

άγγιξε τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας⁶³. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της μελέτης των MacDonald και συν.⁶⁴ Σε 1.633 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2 η λήψη μετφορμίνης είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά δισκία συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία συγκρινόμενη με την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 μόνο με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Τα δεδομένα αυτά για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μετφορμίνης σε ασθενείς με ΚΑ έχουν οδηγήσει καρδιολογικές και διαβητολογικές εταιρείες καθώς και τις ρυθμιστικές αρχές φαρμάκου πολλών χωρών στην αναθεώρηση της αρχικής πλήρους αντένδειξης χρήσης της σε αυτούς τους ασθενείς. Πλέον η μετφορμίνη, αν και με προσοχή και κρίνοντας εξατομικευμένα, θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή και σε ασθενείς με ΚΑ^{19,59,60}.

Οι **γλιταζόνες** αποτελούν την κατηγορία υπογλυκαιμικών δισκίων με τις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ δεδομένης της κατακράτησης ύδατος που είναι δυνατό να προκαλέσουν από τους νεφρούς⁵⁶. Οι Giles και συν. συγκρίνοντας την πιογλιταζόνη με τη γλιμπουρίδη (γλιβενκλαμίδη) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μέτρια (NYHA II/III)⁶⁵ ή αρχόμενη (NYHA I) ΚΑ⁶⁶, διαπίστωσαν ότι η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα νοσηλειών για ΚΑ χωρίς όμως αύξηση της θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια ή επιδείνωση με υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια της καρδιακής λειτουργίας. Ομοίως οι Dargie και συν. αναφέρουν τάση για αυξημένη θνητότητα από κάθε αιτία και τάση για αύξηση των νοσηλειών για ΚΑ με τη χρήση ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με placebo σε 224 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ NYHA I/II⁶⁷. Σε μια μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών η χρήση γλιταζονών αύξησε κατά 72% την επίπτωση της ΚΑ σε ασθενείς με προδιαβήτη ή ΣΔ τύπου 2, όχι όμως και τους θανάτους από ΚΑ⁶⁸. Ωστόσο, σε μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση 94 μελετών η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία, ενώ η τάση για αύξηση της επίπτωσης της μη θανατηφόρας ΚΑ δεν άγγιξε τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας⁶⁹. Φαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση των καρδιαγγειακών επιδράσεων μεταξύ ροσιγλιταζόνης και πιογλιταζόνης. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση

και μετα-ανάλυση 16 μελετών παρατήρησης που συνέκριναν τις δύο γλιταζόνες ως προς τις καρδιαγγειακές επιδράσεις τους φάνηκε ότι η ροσιγλιταζόνη συγκριτικά με την πιογλιταζόνη αύξησε τον σχετικό κίνδυνο για OEM κατά 16%, για συμφορητική ΚΑ κατά 23% και για θνητότητα από κάθε αίτιο κατά 14%⁷⁰. Η συσχέτιση της ροσιγλιταζόνης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου αποτελεί σταθερό εύρημα και σε προηγούμενες μεταanalύσεις και έχει οδηγήσει στην απόσυρση του φαρμάκου από την ευρωπαϊκή αγορά⁷¹. Επιπλέον, η συσχέτιση και της πιογλιταζόνης με αυξημένη επίπτωση μη θανατηφόρας και δυνητικά αναστρέψιμης ΚΑ έχει οδηγήσει σε συστάσεις για μη χορήγησή της σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διαγνωσμένη ΚΑ ιδιαίτερα σταδίων III/IV κατά NYHA⁷².

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών σε ό,τι αφορά την ασφάλεια των **εγκριταγωγών δισκίων (σουλφονουριές, μεγλιτινίδες)** και της **ινσουλίνης** σε ασθενείς με ΚΑ. Στη μελέτη BARI 2D σε 2.368 ασθενείς με ΝΣΑ, μεταξύ αυτών και ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ σταδίου I/II κατά NYHA, η επίπτωση συμφορητικής ΚΑ και η συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια παρακολούθησης δεν διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν σουλφονουριές ή/και ινσουλίνη και εκείνων που λάμβαναν μετφορμίνη ή/και γλιταζόνη⁷³. Ομοίως στη UKPDS η επίπτωση ΚΑ δεν διαφοροποιήθηκε στο σκέλος της εντατικοποιημένης παρέμβασης με σουλφονουριές ή/και ινσουλίνη έναντι της συμβατικής αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 2⁵². Ωστόσο, κατά την επιδημιολογική παρακολούθηση του πληθυσμού της UKPDS η αρχική εντατική θεραπεία με σουλφονουριές ή/και ινσουλίνη φάνηκε να μειώνει σημαντικά τους θανάτους από κάθε αιτία καθώς και κάθε σχετιζόμενο με τον ΣΔ καταληκτικό σημείο⁷⁴. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ σταδίου I κατά NYHA η συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ ήταν σημαντικά μικρότερη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν γλιμπουρίδη συγκριτικά με εκείνους υπό αγωγή με πιογλιταζόνη⁶⁶. Σε μελέτες παρατήρησης η χρήση σουλφονουριών, ιδίως σε μεγάλη δόση, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά δισκία φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την επίπτωση ΚΑ και τη θνητότητα συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη⁷⁵⁻⁷⁷. Οι Schramm και συν. αναφέρουν υπεροχή της γλιτλαζίδης έναντι των άλλων

σουλφονυλουριών. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη ήταν συγκρίσιμη με αυτή της μετφορμίνης, ενώ ήταν σημαντικά αυξημένη σε εκείνους που λάμβαναν γλιβενκλαμίδη, γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη και τολβουταμίδη, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στην εκλεκτικότητα της γλικλαζίδης στους υποδοχείς σουλφονυλουριών του β-κυττάρου⁷⁸. Ωστόσο δεν μπορεί από τέτοιου είδους μελέτες να συναχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το αν πρόκειται για βλαπτική δράση των σουλφονυλουριών ή για ευνοϊκές καρδιαγγειακές επιδράσεις της μετφορμίνης. Σημαντικά για την ασφάλεια της ινσουλίνης είναι τα δεδομένα της μελέτης ORIGIN στην οποία 12.537 συμμετέχοντες με ΣΔ2 ή προδιαβήτη και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένη παρέμβαση με ινσουλίνη glargine και στόχο γλυκόζη νηστείας <95 mg/dl ή συμβατική αντιμετώπιση⁵⁴. Στα 6.2 έτη παρακολούθησης οι νοσηλείες για συμφορητική ΚΑ, ένα από τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης, δεν διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν την ινσουλίνη glargine και εκείνων που ήταν σε αγωγή με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Τέλος, στη μελέτη NAVIGATOR 9.306 άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νατεγλινίδη ή placebo με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση της μεγλιτινίδης στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2. Η επίπτωση της νοσηλείας για ΚΑ, ένα από τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των ασθενών υπό νατεγλινίδη και εκείνων που λάμβαναν placebo⁷⁹.

Η επίδραση των **ινκρετινών** στο μυοκάρδιο βρίσκεται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια. Στη νεότερη αυτή κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων υπάγονται οι **GLP-1R αγωνιστές (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists)** ή **GLP-1 ανάλογα** και οι **αναστολείς του ισοενζύμου 4 της διπεπτιδυλο-πεπτιδάσης (DPP-4 Inhibitors)** ή **γλιπτίνες**. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η διέγερση των GLP-1 υποδοχέων στο μυοκάρδιο αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και προάγει τη γλυκόλυση ελαττώνοντας την οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Οι μεταβολικές αυτές επιδράσεις οδηγούν σε αυξημένο ενεργειακό αποτέλεσμα και βελτίωση της συ-

στολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε συνθήκες ισχαιμίας⁸⁰. Δεδομένα από πιλοτικές, μικρές σε διάρκεια και αριθμό συμμετεχόντων κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΚΑ δείχνουν ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά τη βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας με τη χρήση του ενδογενούς GLP-1⁸¹. Σε δύο από αυτές η ενδοφλέβια έγχυση GLP-1 συγκρίθηκε με placebo. Οι Nikolaidis και συν. πρώτοι ανέφεραν ότι η έγχυση GLP-1 για 3 ημέρες σε ασθενείς με OEM και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) <40%, βελτίωσε σημαντικά το LVEF καθώς και την κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα από την εντόπιση του εμφράγματος τόσο σε διαβητικούς όσο και σε ασθενείς χωρίς διαβήτη⁸². Ομοίως οι Sokos και συν. διαπίστωσαν ότι η έγχυση GLP-1 για 5 εβδομάδες σε ασθενείς με ΚΑ σταδίου III/IV κατά NYHA βελτίωσε σημαντικά το LVEF, την ανοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής⁸³. Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με placebo κλινική μελέτη η ενδοφλέβια έγχυση του GLP-1 αναλόγου εξενατίδη σε 20 άρρενες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ σταδίου III/IV κατά NYHA αύξησε τον καρδιακό δείκτη και μείωσε >20% την πίεση εξ ενοφληνώσεως στα πνευμονικά τριχοειδή⁸⁴. Πρόσφατα σε μια μελέτη κοόρτης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η θεραπεία με GLP-1 ανάλογα συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ και για οποιαδήποτε αιτία καθώς και μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία⁸⁵. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρουν και οι Gejl και συν. σε μια μελέτη παρατήρησης στην οποία η χρήση του GLP-1 αναλόγου λιραγλουτίδη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁸⁶.

Λιγότερο ξεκάθαρα σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση με την ΚΑ είναι τα δεδομένα από τη χρήση των γλιπτινών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στη μελέτη SAVOR-TIMI 53 περισσότεροι από 16.000 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, 13% εξ αυτών με ιστορικό ΚΑ, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σαξαγλιπτίνη ή placebo. Μετά από 2.1 έτη παρακολούθησης η επίπτωση της νοσηλείας για ΚΑ ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3.5% vs 2.8%, p=0.007)⁸⁷. Αντίθετα σε μια post hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EXAMINE, στην οποία περισσότεροι από

5.000 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, εκ των οποίων 28% με ιστορικό ΚΑ, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αλογλιπτίνη ή placebo, η χρήση της αλογλιπτίνης μετά από 18 μήνες παρακολούθησης δεν φάνηκε να αυξάνει σημαντικά τις νοσηλείες για ΚΑ (3,1% vs 2,9%, $p=0.67$)⁸⁸. Οι Lehrke και συν. σε μια μετα-ανάλυση 22 τυχαιοποιημένων με placebo ελεγχόμενων μελετών της λιναγλιπτίνης σε 7.400 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν διαπίστωσαν αυξημένη επίπτωση ΚΑ από τη χρήση της γλιπτίνης αυτής⁸⁹. Αντίθετα σε τρεις πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με placebo ή άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες μελετών η χρήση των γλιπτινών συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για ΚΑ κατά 15.8% έως 19%⁹⁰⁻⁹². Θα πρέπει να επισημανθεί ότι εκτός από το GLP-1 και άλλα πεπτίδια όπως το πεπτίδιο P (Substance P, SP) και το νευροπεπτίδιο Y (1-36) (NPY 1-36) αποτελούν υποστρώματα για το ένζυμο DPP-4. Ο αποκλεισμός της δράσης του DPP-4 με τις γλιπτίνες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των παραπάνω πεπτιδίων και διέγερση του συμπαθητικού συστήματος με πρόκληση περιφερικής αγγειοσύσπασης και αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Οι δράσεις αυτές φαίνεται να επιτείνονται από την ταυτόχρονη αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου και πιθανώς να ερμηνεύουν εν μέρει τις δυσμενείς επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία που αναφέρονται σε κάποιες από τις μελέτες των γλιπτινών⁹³. Τρεις σε εξέλιξη μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των γλιπτινών, TECOS (σιταγλιπτίνη vs placebo), CARMELINA (λιναγλιπτίνη vs placebo) και CAROLINA (λιναγλιπτίνη vs γλιμεπιρίδη) αναμένεται στο εγγύς μέλλον να διαφωτίσουν περισσότερο την επίδραση της κατηγορίας αυτής στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πρόσφατα στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 έχει εισαχθεί μια νέα κατηγορία υπογλυκαιμικών δι-σκίων, οι αναστολείς του συν-μεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο (SGLT-2 inhibitors), που ασκούν υπογλυκαιμική δράση μέσω πρόκλησης γλυκοζουρίας. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα από τη χρήση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με ΚΑ. Ωστόσο η συγχρόνηση των SGLT-2 αποκλειστών με διουρητικά της αγκύλης, αγωγή πολύ συνηθισμένη σε ασθενείς με ΚΑ, μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς⁹⁴.

Συμπεράσματα

Η ΚΑ αποτελεί συχνή επιπλοκή του ΣΔ. Ο ΣΔ όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑ, αλλά μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωσή της σε νεαρότερη ηλικία, ενώ αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο από ΚΑ. Οι διαβητικοί ασθενείς και ιδιαίτερα αυτοί με ΣΔ τύπου 1 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας ΚΑ ως επιπλοκής ΟΕΜ με δυσμενέστερη μάλιστα πρόγνωση σε ό,τι αφορά τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση σε σχέση με τους μη διαβητικούς.

Η ΝΣΑ και η ΑΥ αποτελούν τις συνηθέστερες αιτίες ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ. Ωστόσο, σε έναν σημαντικό υπολειπόμενο αριθμό ασθενών οι κλινικές εκδηλώσεις και οι λειτουργικές διαταραχές της ΚΑ είναι παρούσες, χωρίς τη συνύπαρξη ΝΣΑ ή/και ΑΥ. Οι περιπτώσεις αυτές εμπίπτουν στον ορισμό της ΔΚΜ. Η διαστολική δυσλειτουργία έχει περιγραφεί ως η πιο πρόωμη λειτουργική διαταραχή στο διαβητικό μυοκάρδιο. Η υπερτροφία και η ίνωση αποτελούν τις κύριες ιστοπαθολογικές βλάβες του μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ, ενώ σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου διαδραματίζουν η μικροαγγειοπάθεια και η νευροπάθεια του ΑΝΣ.

Φαίνεται από επιδημιολογικά δεδομένα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της γλυκαιμικής ρύθμισης και της επίπτωσης της ΚΑ. Ωστόσο, όπως προκύπτει και από μελέτες παρέμβασης, η επιδίωξη αυστηρότερων γλυκαιμικών στόχων με $HbA1c < 7\%$ δεν φαίνεται να προσφέρει επιπλέον όφελος στην πρόληψη της ΚΑ.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην κλινική εμπειρία και σε δεδομένα μελετών παρατήρησης. Για πολλά χρόνια η ΚΑ αποτελούσε αντένδειξη για τη χορήγηση μετροφομίνης εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Ωστόσο, μετα-αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών δείχνουν ότι η μετροφομίνη όχι μόνο δεν αυξάνει την επίπτωση ΚΑ και τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, αλλά συσχετίζεται σε μερικές περιπτώσεις και με σημαντική μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία. Έτσι με προσοχή και εξατομικευμένα η μετροφομίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΚΑ. Η χρήση της πιογλιταζόνης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΚΑ, καθώς συσχετίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες με αυξημένη επίπτωση μη θανατηφόρας και αναστρέ-

ψιμης με τη διακοπή του φαρμάκου ΚΑ. Η ασφάλεια της χρήσης των εκκρηταγωγών δισκίων και της ινσουλίνης σε ασθενείς με ΚΑ τεκμηριώνεται τόσο από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όσο και από μετα-αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών. Τα GLP-1 ανάλογα φαίνεται να βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου σε πειραματόζωα και σε εξαιρετικά περιορισμένο αριθμό κλινικών μελετών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ. Αναμένονται με ενδιαφέρον στο μέλλον δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα τεκμηριώσουν την ασφάλεια και το όφελος χορήγησής τους σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ. Τέλος, υπό διερεύνηση τελεί η ασφάλεια χορήγησης των γλιπτινών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ καθώς πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συσχετίζουν τη χρήση τους με αυξημένη επίπτωση ΚΑ. Στο εγγύς μέλλον δεδομένα από μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των γλιπτινών που βρίσκονται σε εξέλιξη αναμένεται να διαλευκάνουν την επίδρασή τους στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και στη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου.

Abstract

Kitsios K. Diabetes Mellitus and Heart Failure.
Hellenic Diabetol Chron 2015; 3: 181-192.

Heart Failure (HF) is a common complication of Diabetes Mellitus (DM) with an annual incidence rate of 2.3-30.9 cases per 1,000 diabetics. Although Coronary Artery Disease and Hypertension are the main causes of HF, a substantial number of patients without these co-morbidities have dysfunction of the left ventricle defined as Diabetic Cardiomyopathy. There is a strong relationship between HbA1c and the incidence of HF. By each percentage unit increase in HbA1c there is 12% and 30% increase in the risk for HF hospitalization in type 2 and type 1 diabetics respectively. Nevertheless, aiming for HbA1c<7.0% might not lead to further reduction in preventing HF. With the exception of pioglitazone, which is contraindicated in patients with HF, all the other anti-glycemic agents could be individually used in treating patients with DM and HF. Metformin and GLP-1 analogues may offer an additional benefit in reducing all-cause mortality and in ameliorating myocardial function respectively.

Βιβλιογραφία

1. *Bell DSH.* Heart failure: the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-2441.

2. *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
3. *Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al.* Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
4. *Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al.* Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (Type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26: 855-860.
5. *Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al.* Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
6. *Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al.* The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-1884.
7. *Hillier TA, Pedula KL.* Complications in young adults with early onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003; 26: 2999-3005.
8. *Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al.* Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 103-111.
9. *Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al.* Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 998-1005.
10. *Saczynski JS, Go AS, Magid DJ, et al.* Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 26-33.
11. *Timmis AD.* Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart* 2001; 85: 463-469.
12. *Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Σαμπάνης Χ, και συν.* Η πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές και θνητότητα στην οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβ Χρον* 1989; 2: 146-151.
13. *Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al.* Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-1 Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.* *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
14. *Berry C, Brett M, Stevenson K, et al.* Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart* 2008; 94: 296-304.
15. *Roger VL.* Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646-659.
16. *de Simone G, Devereux RB, Cinali M, et al.* Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28: 353-360.
17. *Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al.* New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.

18. Litwin SE. Diabetes and the heart: is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes* 2013; 62: 3329-3330.
19. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, 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.
20. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 870-875.
21. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77-82.
22. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, et al. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol* 2007; 114: 218-223.
23. Fang ZU, Schull-Meade R, Leano R, et al. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J* 2005; 149: 349-354.
24. Mavrogeni S, Bratis K, Gavra P, et al. Stress cardiac magnetic resonance reveals myocardial perfusion impairment in asymptomatic diabetes mellitus type 1 missed by routine non-invasive evaluation. *Int J Cardiol* 2013; 167: 167-169.
25. Emande L, Bergerot C, Rieetzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1268-1275.
26. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure; Does diabetic cardiomyopathy exist? *Circ J* 2014; 78: 576-583.
27. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57: 660-671.
28. Karamitsos TD. Diabetic Cardiomyopathy. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 2: 105-117.
29. Hu P, Zhang D, Swenson L, et al. Minimally invasive aortic banding in mice: Effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1261-H1269.
30. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production. *Circ Res* 2013; 113: 709-724.
31. Parra V, Verdejo HE, Iglewski M, et al. Insulin stimulates mitochondrial fusion and function in cardiomyocytes via the Akt-mTOR NFKappaB-Opa-1 signaling pathway. *Diabetes* 2014; 63: 75-88.
32. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2002; 109: 121-130.
33. Wright JJ, Kim J, Buchanan J, et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high fat feeding. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 351-360.
34. Boudina S, Sena S, Theobald H, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56: 2457-2466.
35. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793-1799.
36. Karamitsos TD. Vascular and myocardial fibrosis in diabetes mellitus. *Cardiology* 2009; 114: 105-106.
37. Lan HY. Transforming growth factor-beta / Smad signalling in diabetic nephropathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 731-738.
38. Chiu J, Farhanghooe H, Xu BY, Chen S, George B, Chakrabarti S. PARP mediates structural alterations in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 385-393.
39. Van Linthout S, Seeland U, Riad A, et al. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 319-327.
40. Ziemann S, Kass D. Advanced glycation endproduct crosslinking: Pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 144-149.
41. Cheslik KA, Trial J, Carlson S, Taffet GE, Entman ML. Aberrant differentiation of fibroblast progenitors contributes to fibrosis in the aged murine heart: Role of elevated circulating insulin levels. *FASEB J* 2013; 27: 1761-1771.
42. Kurioka S, Ose H, Fukuma K, Yoshimoto K. Severity of diabetic retinopathy is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 287-291.
43. Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Diabetic retinopathy is associated with impaired left ventricular relaxation. *J Card Fail* 2011; 17: 556-560.
44. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study. *Diabetes Care* 2008; 31: 325-327.
45. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1955-1960.
46. Lind M, Olsson M, Rosengren A, Svensson AM, Bounias I, Gudbjornsdottir S. The relationship between glycemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2946-2953.
47. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of haemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 422-428.
48. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 140-146.

49. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
50. *The ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
51. *Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al*. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
52. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
53. *Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al*. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
54. *The ORIGIN Trial Investigators*. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328.
55. *The Look AHEAD Research Group*. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154.
56. *Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, et al*. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1389-1400.
57. *Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al*. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497-
58. *Masoudi FA, Inzucchi SE*. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 113B-132B.
59. *American Diabetes Association*. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1): S41-S57.
60. *Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK*. Metformin in heart failure. *Diabetes Care* 2007; 30: e129.
61. *Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al*. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure. Systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402.
62. *Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A*. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 53-58.
63. *Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB*. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail* 2010; 16: 200-206.
64. *Mac Donald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al*. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1213-1218.
65. *Giles TD, Miller AB, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A*. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14: 445-452.
66. *Giles TD, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A, Miller AB*. Comparison of pioglitazone vs glyburide in early heart failure: insights from a randomized controlled study of patients with type 2 diabetes and mild cardiac disease. *Congest Heart Fail* 2010; 16: 111-117.
67. *Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, et al*. A randomized placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1696-1704.
68. *Lago RM, Singh PP, Nesto RW*. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones; a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-1136.
69. *Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N*. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1221-1238.
70. *Loke YK, Kwok CS, Singh S*. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011; 342: d1309.
71. *Nissen SE, Wolski K*. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1191-1201.
72. *Singh S, Loke YK, Furberg CD*. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2148-2153.
73. *The BARI 2D Study Group*. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515.
74. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW*. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
75. *Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA*. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351.
76. *McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA*. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 703-708.
77. *Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ*. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
78. *Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al*. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-1908.
79. *The NAVIGATOR Study Group*. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1463-1476.
80. *Zhao TC*. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 90-97.

81. *Vest AR*. Incretin-related drug therapy in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12: 24-32.
82. *Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-965.
83. *Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP*. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694-699.
84. *Nathanson D, Ullman B, Lofstrom U, et al*. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia* 2012; 55: 926-935.
85. *Veletz M, Peterson EL, Wells K, et al*. Association of antidiabetic medications targeting the glucagon-like peptide 1 pathway and heart failure events in patients with diabetes. *J Card Fail* 2015; 21: 2-8.
86. *Gejl M, Starup-Linde J, Scheel-Thomsen J, Gregersen S, Vestergaard P*. Risk of cardiovascular disease: the effects of diabetes and anti-diabetic drugs – a nested case-control study. *Int J Cardiol* 2015; 178: 292-296.
87. *Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al*. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patient with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
88. *White WB, Cannon CP, Heller SR, et al*. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
89. *Lehrke M, Marx N, Patel S, et al*. Safety and tolerability of linagliptin in patients with type 2 diabetes: a comprehensive pooled analysis of 22 placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2014; 36: 1130-1146.
90. *Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, et al*. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 181: 239-244.
91. *Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 147-158.
92. *Monami M, Dicembrini I, Mannucci E*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 689-697.
93. *Standl E, Erbach M, Schnell O*. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and heart failure: class effect, substance-specific effect, or chance effect. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16: 353.
94. *Sehgal V, Singh-Bajwa SJ, Sehgal R, Consalvo JA*. Management of diabetes mellitus in the elderly with canagliflozin: A newer hypoglycemic drug on the horizon. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5: 227-231.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Καρδιακή ανεπάρκεια
Διαβητική καρδιομυοπάθεια
Αντιδιαβητικοί παράγοντες

Key-words:

Diabetes mellitus
Heart failure
Diabetic cardiomyopathy
Antidiabetic agents