



**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών**

**«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»**

**Διπλωματική εργασία**

**ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ DPP-4**

**Στυλιανός Στειρόπουλος**

**Ειδικευόμενος καρδιολογίας Γ.Ν. Κομοτηνής**

**Επιβλέπων: Νικόλαος Παπάνας**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας**

**Τμήμα Ιατρικής Δ.Π.Θ**

# Δομή παρουσίασης

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αιτιολογική ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη
- Φαρμακολογική θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη
- Αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV
- Δράσεις DPP4
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Καρδιαγγειακές επιδράσεις

# ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Με τον όρο σακχαρώδης διαβήτης περιγράφεται ένα σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των λευκωμάτων με ετερογενές και πολυπαραγοντικό αιτιολογικό υπόστρωμα.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ(2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 37 Suppl 1: S14-80.

- ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 ( καταστροφή των β-κυττάρων που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης )
- ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 ( μπορεί να υπάρχει καθ' υπεροχή αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης έως καθ' υπεροχή ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης με συνοδό αντίσταση στην ινσουλίνη )
- ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΕΩΣ

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 37 Suppl 1: S14-80.

## ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ

Γενετικές ανωμαλίες της λειτουργίας των βήτα κυττάρων

Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης

Παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος

Ενδοκρινοπάθειες

Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με τον διαβήτη

Φάρμακα ή χημικές ουσίες

# Φαρμακολογική θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

<b>ΛΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ</b>
<b>Διγουανίδες</b> Μετφορμίνη
<b>Εκκριταγωγά</b> <i>Σουλφονουλουρίες:</i> Γλυβενκλαμίδα (γλυμπουρίδη), Γκλικλαζίδα, Γκλιμεπιρίδη <i>Γλινίδες:</i> Νατεγλινίδα, Ρεπαγλινίδα
<b>Θειαζολιδινεδιόνες</b> Πιογλιταζόνη
<b>Αναστολείς α γλυκοσιδάσης</b> Ακαρβόζη, μιγλιτόλη
<b>Ινκρετινο-μιμητικά</b> GLP-1 ανάλογα Αναστολείς της DPP4
<b>Δεσμευτικά χολικών οξέων</b> Κολεσεβαλάμη
<b>Ανάλογα αμυλίνης</b>

# Αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV (DPP-4) είναι μία κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που αναστέλλουν την λειτουργία της DPP-4.

Η διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4) είναι ένα ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια των πεπτιδασών.

Η DPP-4 εκφράζεται στην επιφάνεια των περισσότερων κυττάρων και αποδομεί διάφορα πεπτίδια (ανάμεσα σε αυτά και το Παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο – GLP-1)

# Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

## Παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο (GLP-1)

- Το παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο κωδικοποιείται από το γονίδιο του προγλουκαγόνου και παράγεται στα εντεροενδοκρινή L-κύτταρα κατά την πέψη των τροφών.



# Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

## Δράσεις GLP-1 στην ομοιόσταση της γλυκόζης

- Διεγείρει την απελευθέρωση γλυκοζο-εξαρτώμενης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά νησίδια.(Lee *et al.*, 2014)
- Επιβραδύνει την γαστρική κένωση(Nauck *et al.*, 1997)
- Αναστέλλει την ακατάλληλη απελευθέρωση γλυκαγόνης μετά το γεύμα(Nauck *et al.*, 1993)(Koliaki *et al.*, 2011)
- Μειώνει την πρόσληψη τροφής και προκαλεί απώλεια βάρους(Koliaki *et al.*, 2011)
- Σε ζωικά μοντέλα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των β παγκρεατικών κυττάρων.(Abraham *et al.*, 2002)(Zhou *et al.*, 1999)

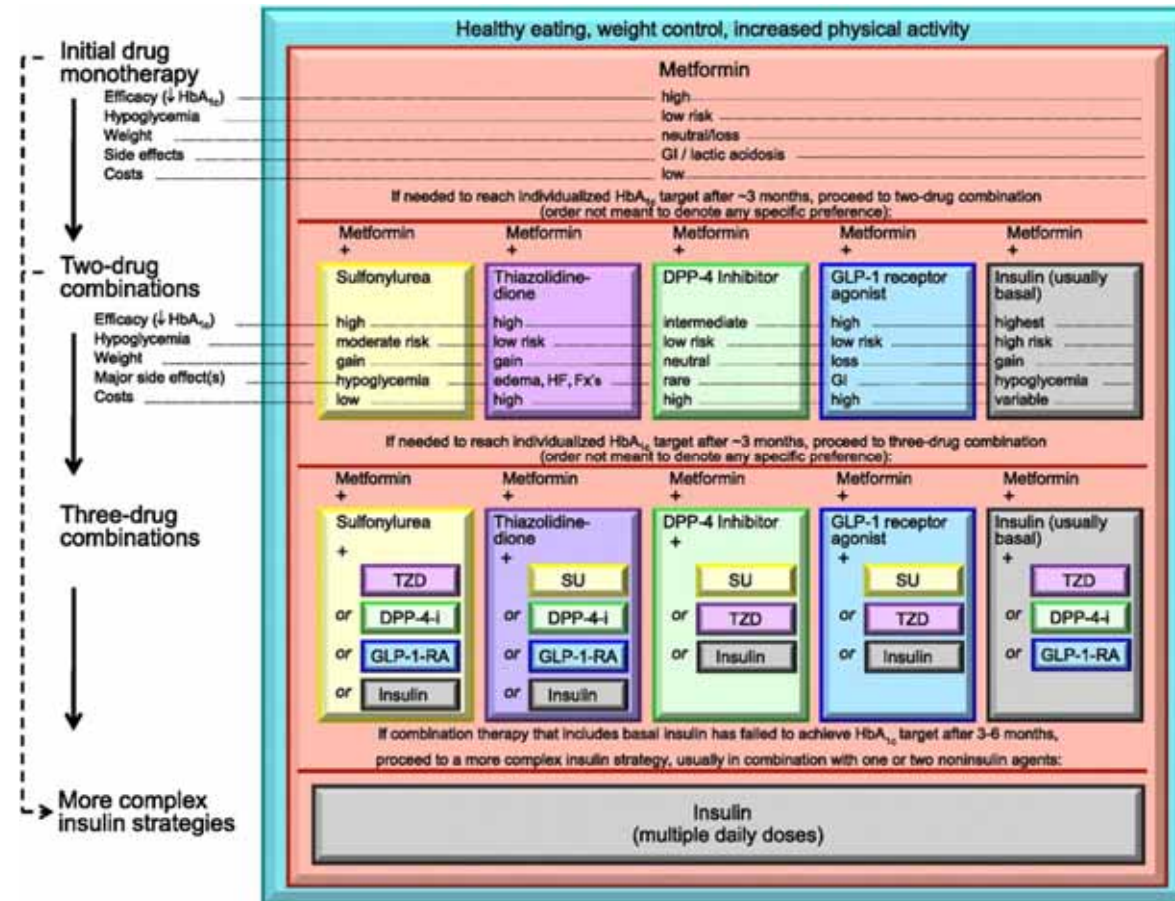
## Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

Η αναστολή της λειτουργίας του ενζύμου που αποδομεί την GLP-1 οδηγεί έως ένα βαθμό στην ρύθμιση της γλυκαιμίας

## Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

Οι αναστολείς της DPP-4 δε θεωρούνται ως αρχική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 καθώς η αρχική θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, θα πρέπει να αρχίσει με δίαιτα, μείωση του βάρους, άσκηση, και χορήγηση μετφορμίνης.

## Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations.



American Diabetes Association Dia Care 2014;37:S14-S80

## Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

Οι αναστολείς της DPP-4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργία ή έχουν αντενδείξεις στην χορήγηση μετφορμίνης, σουλφονουλουρίας ή θειαζολιδινεδιόνης.

Οι αναστολείς της DPP-4 μπορούν να συγχορηγηθούν μαζί με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή θειαζολιδινεδιόνη σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ικανοποιητικό έλεγχο γλυκαιμίας.

# Αναστολείς της διπεπτυδιλ-πεπτιδάσης IV

Σιταγλιπτίνη

Σαξαγλιπτίνη

Λιναγλιπτίνη

Αλογλιπτίνη

Βιλνταγλιπτίνη

# Αναστολείς της DPP-4

Παρόμοια αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα (Scheen *et al.*, 2010) (Richter *et al.*, 2008) (Amori *et al.*, 2007)

Δρουν κυρίως στο μεταγευματικό σάκχαρο

Ελάττωση της HbA1C κατά 0.8%

Σπάνια προκαλούν υπογλυκαιμία

# Ανεπιθύμητες ενέργειες αναστολέων DPP-4

Είναι συνήθως πολύ καλά ανεκτά

Δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα το βάρος

Κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (Amori *et al.*, 2007)(Del Prato *et al.*, 2011)(Goossen *et al.*, 2012)

Επιφυλάξεις για αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, νεοπλασίας παγκρέατος και θυρεοειδή



# Ανεπιθύμητες ενέργειες αναστολέων DPP-4

## Παγκρεατικές διαταραχές

Ο FDA και ο EMA μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμφώνησαν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επιβεβαιωθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς υπό θεραπεία με αγωνιστές του GLP-1 (Egan *et al.*, 2014)

Στην παρούσα χρονική περίοδο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να τεκμηριωθεί μία αιτιολογική σχέση χρήσης αναστολέων DPP-4 και παγκρεατίτιδας ή καρκίνου του παγκρέατος

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4



## Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

### Αρτηριακή πίεση

- Οι αναστολείς της DPP-4 φαίνεται να έχουν μικρή αντι-υπερτασική δράση αυξάνοντας την διούρηση νατρίου, μειώνοντας την δράση της αγγειοτενσίνης II και προκαλώντας περιφερική αγγειοδιαστολή. Για παράδειγμα η σιταγλιπτίνη προκάλεσε μείωση κατά 2-3 mmHg της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που δεν είχαν διαβήτη αλλά είχαν μέτρια προς μετρίου βαθμού υπέρταση (Mistry et al., 2008). Επίσης, η σιταγλιπτίνη προκάλεσε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε Ιάπωνες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση (Ogawa et al., 2011).

## Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

### Λιπίδια ορού

- Οι αναστολείς της DPP-4 φαίνεται ότι έχουν ευεργετική δράση στα λιπίδια ορού (Baetta et al., 2011). Η χορήγηση σιταγλιπτίνης για 6 εβδομάδες μείωσε τα μεταγευματικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων, μείωσε την LDL-χοληστερόλη και αύξησε την HDL-χοληστερόλη (Tremblay et al., 2011). Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης για 4 εβδομάδες είχε παρόμοια αποτελέσματα (Matikainen et al., 2006). Μια μετα-ανάλυση (Monami et al., 2012) δείχνει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της ολικής χοληστερόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της DPP-4.

## Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

### Αγγειακή φλεγμονή

- Η σιταγλιπτίνη μετά από χορήγησή της για 6 μήνες σε Ιάπωνες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της CRP καθώς και της ιντερλευκίνης 6 και 18 (Makdissi et al., 2012; Rizzo et al., 2013).

## Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

### Σωματικό βάρος

- Οι αναστολείς της DPP-4 δε φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα το σωματικό βάρος. Σε αντίθεση με την απώλεια βάρους που παρατηρείται κατά την χορήγηση αγωνιστών του GLP-1, η χρήση των αναστολέων της DPP-4 δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος. Έτσι αυτά τα φάρμακα μπορούν να είναι μία σημαντική προσθήκη στην αντιδιαβητική θεραπεία αφού δεν αυξάνουν το σωματικό βάρος, το οποίο είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

## Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

### Αντι-αιμοπεταλιακή δράση

- Η σιταγλιπτίνη έδειξε ότι μειώνει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε υγιείς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Gurta et al., 2012). Η δόσο-εξαρτώμενη αντι-αιμοπεταλιακή δράση αποδόθηκε στην ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης στο ενδοκυττάριο Ca και στην φωσφορυλίωση της τυροσίνης (Gurta et al., 2012).

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

## Οξειδωτικό stress

- Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της νιτροτυροσίνης, η οποία αποτελεί δείκτη οξειδωτικού stress ([Rizzo et al., 2013](#)).



# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

## Επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία

- Τα υπάρχοντα δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ζώα και από λίγες πιλοτικές μελέτες σε ανθρώπους με ισχαιμική καρδιοπάθεια, δείχνουν ότι οι αγωνιστές του GLP-1 και οι αναστολείς της DPP-4 μπορούν να βελτιώσουν την μυοκαρδιακή λειτουργία και να προστατεύσουν τα μυοκαρδιακά κύτταρα από ισχαιμική βλάβη, ανεξάρτητα από τις αντι-υπεργλυκαιμικές τους ιδιότητες ([Mannucci et al., 2012](#)).

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

- Η καρδιαγγειακή ασφάλεια των αναστολέων της DPP-4 αξιολογήθηκε μέσω των αναφορών των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών των φάσεων II και III των κλινικών δοκιμών του κάθε αναστολέα της DPP-4 (Frederich et al., 2010; Monami et al., 2011; Schweizer et al., 2010; Williams-Herman et al., 2010). Η ανάλυση αυτών των κλινικών δοκιμών αναφέρει μία πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση των αναστολέων της DPP-4. Ωστόσο περαιτέρω πληροφορίες από μεγάλες κλινικές μελέτες με πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία τα καρδιαγγειακά συμβάντα πρέπει να συλλεχθούν.

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

## ΣΚΟΠΟΣ

- Ο σκοπός της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να καταγράψει τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τις καρδιαγγειακές επιδράσεις (όσον αφορά σε καρδιαγγειακά συμβάντα) των αναστολέων της DPP-4 από τις μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές μελέτες.

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

## Υλικά και μέθοδοι

- Για να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα, διενεργήθηκε διερεύνηση της βιβλιογραφίας στη ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed και στην ιστοσελίδα ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων κλινικών μελετών [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

---

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

---

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΕΝΗΛΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΥΛΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

---

ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ DPP-4

ΟΜΑΔΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ : ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

---

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

---

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΩΣ ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

---

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΛΛΗ ΓΛΩΣΣΑ ΠΛΗΝ ΤΗΣ ΑΓΓΛΙΚΗΣ

---

---

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4

---

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ ΠΟΥ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ  
ΚΑΤΑ ΤΗΝ  
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ  
ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ

DPP4, GLIPTINS, DIPEPTYDIL PEPTIDASE IV, SITAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN, ALOGLIPTIN, LINAGLIPTIN, DUTOGLIPTIN

---

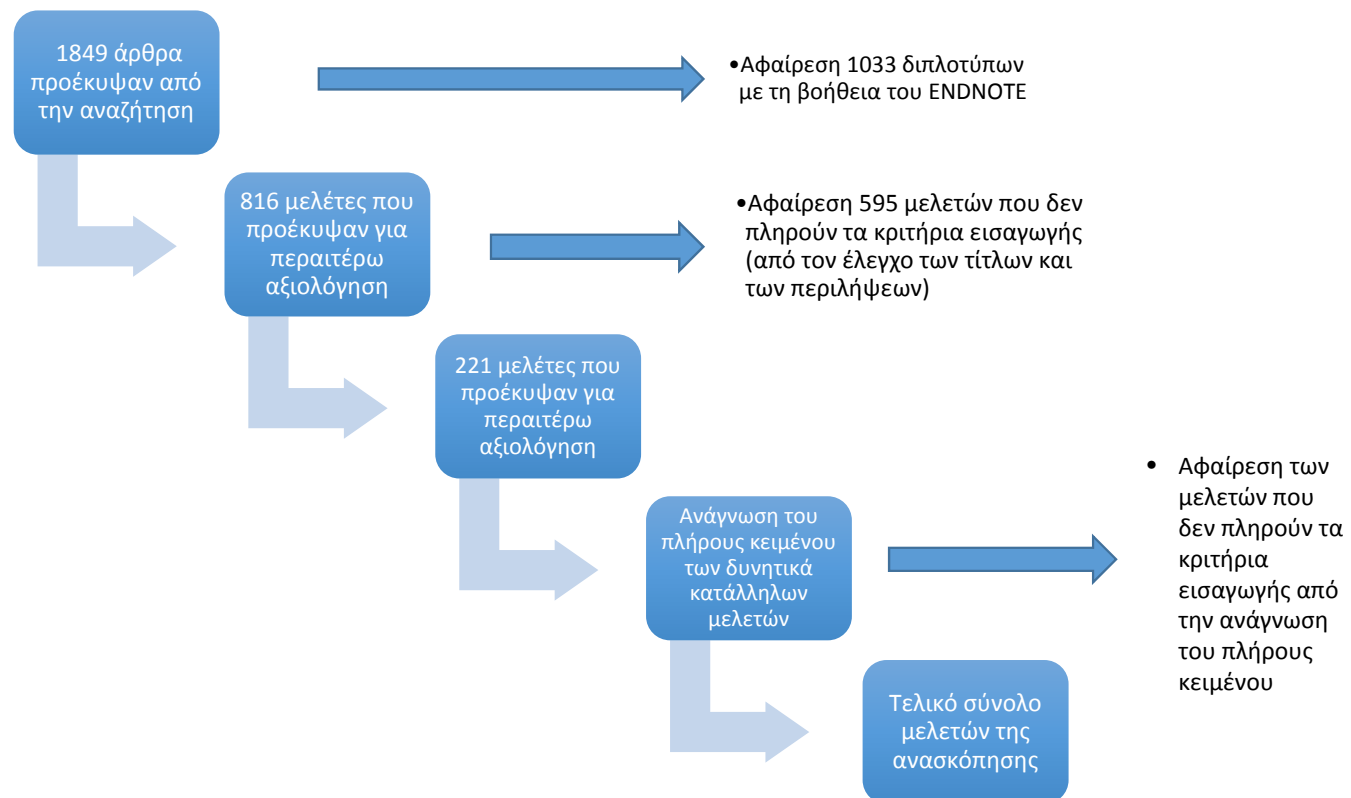
CARDIOVASCULAR, HEART, STROKE, MYOCARDIAL INFARCTION

---

ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ ΒΡΙΣΚΟΤΑΝ ΣΤΟΝ ΤΙΤΛΟ ΚΑΙ/Η ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ

---

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 αλγόριθμος αναζήτησης της βιβλιογραφίας





# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / αποτελέσματα

Συγγραφέας	Τίτλος	Μέση διάρκεια μελέτης	Συμμετέχοντες	Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία	Ομάδα παρέμβασης-Ομάδα σύγκρισης
<a href="#">(Scirica et al., 2013)</a>	Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. (SAVOR)	25 μήνες	16492 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων ή με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα	Θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	Σαξαγλιπτίνη-Εικονικό φάρμακο
<a href="#">(White et al., 2013)</a>	Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. (EXAMINE)	18 μήνες	5380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	Θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	Αλογλιπτίνη-Εικονικό φάρμακο

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / αποτελέσματα

(McMurray et al.,2013)	Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure (VIVID)	13 μήνες	254 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, EF<40%, στάδιο NYHA I-III	Κλάσμα εξώθησης AP κοιλίας	Βιλταγλιπτίνη-Εικονικό φάρμακο
(Green et al., 2015)	Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. (TECOS)	36 μήνες	14671 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων	Θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη	Σιταγλιπτίνη-Εικονικό φάρμακο

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / αποτελέσματα

<p><a href="#">(Scirica et al., 2013)</a></p>	<p>Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. (SAVOR)</p>	<p>Η σαξαγλιπτίνη δε μείωσε αλλά ούτε αύξησε τον κίνδυνο από θάνατο εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Βελτίωσε τον έλεγχο της γλυκαιμίας, αύξησε τον κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια.</p>
<p><a href="#">(White et al., 2013)</a></p>	<p>Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. (EXAMINE)</p>	<p>Η αλογλιπτίνη δε μείωσε αλλά ούτε αύξησε τον κίνδυνο από θάνατο εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο</p>

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / αποτελέσματα

<p>(McMurray et al., 2013)</p>	<p>Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure.</p> <p>(VIVID)</p>	<p>Η βιλνταγλιπτίνη αύξησε τον τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας</p>
<p>(Green et al., 2015)</p>	<p>Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.</p> <p>(TECOS)</p>	<p>Η σιταγλιπτίνη δεν αύξησε αλλά ούτε μείωσε τον κίνδυνο από θάνατο εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Επίσης δεν αύξησε τον κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια.</p>

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / συζήτηση

- Η μελέτη SAVOR-TIMI (Scirica et al., 2013) αρχικά σχεδιάστηκε ως μία μελέτη ανωτερότητας εξετάζοντας την υπόθεση ότι η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη είναι ασφαλής και μειώνει τα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.
- Η μελέτη EXAMINE (White et al., 2013) σχεδιάστηκε για να αποδείξει μη κατωτερότητα, για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα, της αλογλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.
- Παρόμοιο σκοπό είχε και η μελέτη TECOS (Green et al., 2015) η οποία σχεδιάστηκε για να αποδείξει μη κατωτερότητα για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα της σιταγλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / συζήτηση

- Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στις μελέτες SAVOR και EXAMINE και όλα τα προηγούμενα με την προσθήκη της ασταθούς στηθάγχης στην μελέτη TECOS) δεν παρουσίασαν διαφορές στην συχνότητα εμφάνισής τους ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα σύγκρισης, αποδεικνύοντας έτσι τη μη κατωτερότητα των εξεταζόμενων γλιπτινών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / συζήτηση

- Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη και η σιταγλιπτίνη είναι ασφαλείς στην χορήγησή τους αλλά δεν καταφέρνουν να μειώσουν την συχνότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου όταν προστίθενται μαζί με άλλα αντιδιαβητικά και καρδιολογικά φάρμακα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 / / συζήτηση

- Υπάρχουν πολλές πιθανές εξηγήσεις για το γεγονός ότι οι γλιπτίνες δε φαίνεται να παρουσιάζουν καρδιοπροστατευτική δράση. Πρώτον, η έκθεση στο φάρμακο (25 μήνες στη SAVOR, 18 μήνες στην EXAMINE και 36 μήνες στην TECOS) μπορεί να μην είναι χρονικά αρκετή ώστε να αντιστραφούν τα αποτελέσματα της χρόνιας αθηροσκληρωματικής διαδικασίας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (μέση χρονική διάρκεια ΣΔ 10 έτη στη SAVOR, 7 έτη στην EXAMINE, 11 έτη στην TECOS).



# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 /συζήτηση

- Δεύτερον, η δραστηριότητα των γλιπτινών στον έλεγχο της γλυκαιμίας είναι μικρή (μείωση κατά 0.3%, 0.36% και 0.29% της HbA<sub>1c</sub> στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης στην SAVOR, στην EXAMINE και στην TECOS αντίστοιχα). Αυτό το γεγονός μπορεί να οδηγήσει στην υπόθεση ότι η μικρή μείωση των επιπέδων της γλυκαιμίας είναι εξαιρετικά απίθανο να οδηγεί στη μείωση των δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων τουλάχιστον κατά τη σύντομη διάρκεια της μελέτης

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 /συζήτηση

- Επίσης θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, για τη μείωση των δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων εκτός από τη μείωση των επιπέδων της γλυκαιμίας εξίσου σημαντικά είναι ο έλεγχος της δυσλιπιδαιμίας, της αρτηριακής πίεσης και η διακοπή του καπνίσματος.

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 /συζήτηση

- Προκαλεί σε κάποιον βαθμό έκπληξη το γεγονός ότι η αύξηση της τάσης για καρδιακή ανεπάρκεια στη μελέτη EXAMINE είναι λιγότερο εμφανής σε σχέση με τη μελέτη SAVOR, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εισήλθαν στην μελέτη EXAMINE ήταν διπλάσιοι σε σχέση με αυτούς που εισήλθαν στη μελέτη SAVOR
- Η πιο συχνή χρησιμοποίηση των β-αποκλειστών και ο πιο συχνός έλεγχος με τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής στην μελέτη EXAMINE ίσως να είναι μία πιθανή εξήγηση

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 /συζήτηση

- Τα παραπάνω ευρήματα έρχεται να ανατρέψει η μελέτη TECOS, στην οποία δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου νοσηλείας στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης.
- Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες, στη διαφορετική φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε ή στις ενδογενείς φαρμακολογικές διαφορές της σιταγλιπτίνης σε σχέση με τα άλλα σκευάσματα της ίδιας κατηγορίας.

# Καρδιαγγειακές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 συμπεράσματα

- Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα από τις μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες, οι αναστολείς της DPP-4 αποτελούν ασφαλή φάρμακα όσον αφορά σε δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα (θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη) αποδεικνύοντας την μη κατωτερότητά τους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.
- Παρόλα αυτά δεν έχουν αποδείξει ότι είναι καρδιοπροστατευτικά και ότι μειώνουν τα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα. Η αύξηση των ποσοστών νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια που αναφερόταν σε προηγούμενες μελέτες δεν επιβεβαιώνεται με την τελευταία προοπτική μελέτη (TECOS).
- Περισσότερα δεδομένα από νέες κλινικές μελέτες πρέπει να εξεταστούν για να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα.