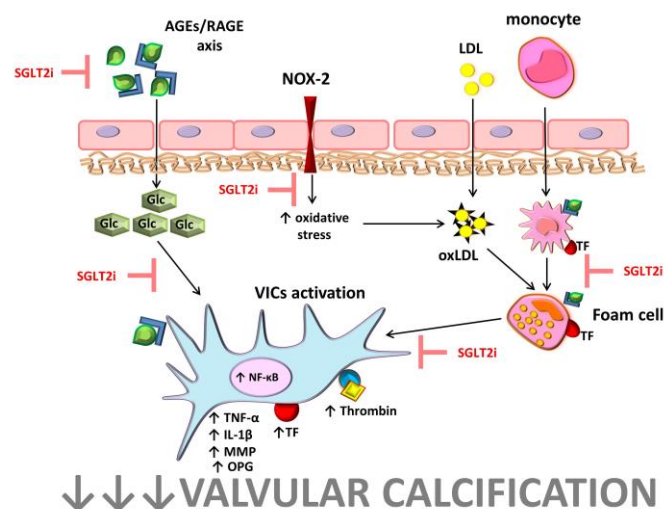


Flozyny jako potencjalne inhibitory progresji stenozy aortalnej u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą typu 2: wpływ na wapnienie i remodeling zastawki w badaniu nierandomizowanym

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest najczęstszą chorobą zastawkową w krajach zachodnich. Częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 2-7% u osób w wieku >65 lat. Szacuje się, że do roku 2030 na całym świecie będzie około 4,5 miliona przypadków AS, bez możliwości leczenia farmakologicznego. Jak dotąd chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (SAVR) i przezcewnikowa wymiana zastawki aortalnej (TAVI) są jedynymi opcjami leczenia AS. Jednak przewidywana 30-dniowa śmiertelność pacjentów dla obu procedur jest stosunkowo wysoka i waha się od 4 do 8%.

AS i miażdżycę łączy wiele podobieństw, między innymi te same czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia lub cukrzyca. AS jest aktywnym, długotrwałym procesem zapalnym, rozwijającym się w odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonna zastawki i napływ lipoprotein o małej gęstości (LDL), nasilony stres oksydacyjny i infiltrację monocytów, które przekształcają się w komórki piankowe. Powoduje to aktywację komórek śródmiaższowych zastawki (VICs), które są dominującymi komórkami zastawki aortalnej i odgrywają kluczową rolę w zmianach patologicznych. VICs są odpowiedzialne za różny przebieg AS i miażdżycy, dlatego badań dotyczących miażdżycy nie można łatwo ekstrapolować na pacjentów z AS. Stan zapalny zastawki, modulowany przez szlak czynnika jądrowego (NF)- κ B aktywuje VICs i prowadzi do wapnienia zastawek. Dlatego badania dotyczące terapii wpływających na aktywację VICs są uzasadnione. Częstość cukrzycy jest znacznie wyższa wśród pacjentów z AS w porównaniu do populacji ogólnej i nadal wzrasta. Częstość występowania cukrzycy towarzyszącej AS wzrosła w Stanach Zjednoczonych z 19,7% do 31,6% w latach 2009-2015. Dostępne dane sugerują, że źle kontrolowana cukrzyca u pacjentów z AS jest związana z nasilonymi procesami oksydacji, zapaleniem i aktywacją krzepnięcia na zastawkach, co przyspiesza postęp AS. Co więcej, sugerowano, że zwiększona glikacja białek zastawkowych z powodu akumulacji zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGE) jest czynnikiem przyczyniającym się do szybszej progresji AS. Na podstawie badań na modelach zwierzęcych i ludzi, które miały na celu zahamowanie osi AGEs-RAGE z użyciem nowych leków hipoglikemizujących, takich jak inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (flozyny) zostały zaproponowane jako terapie mające na celu zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych. Myszy z miażdżycą leczone flozyną miały obniżony poziom cytokin zapalnych w surowicy krwi ze względu na zahamowaną aktywność szlaku NF- κ B. Flozyny zmniejszały też ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2. Jednak dokładny mechanizm tych zjawisk nie został do tej pory wyjaśniony. W oparciu o podobieństwa między miażdżycą i AS, celem tego projektu jest ocena, czy flozyny mogą spowolnić tempo rozwoju AS poprzez zmniejszoną aktywację VICs i hamowanie zapalenia w obrębie zastawki. Wpływ flozyn na rozwój i progresję stenozy aortalnej będzie oceniany kompleksowo przy użyciu zróżnicowanych, zaawansowanych metod *in vitro* i *ex vivo*, w tym mikrotomografii komputerowej (MikroCT).

Projekt ten porusza istotne kwestie dotyczące zdrowia ludzkiego. Wyniki tego badania mogą mieć praktyczne implikacje wskazujące na rolę jaką flozyny mogą odegrać w opóźnieniu progresji AS, przynajmniej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej AS.



Potential effects of SGLT-2 inhibitors (i) on AS development/progression.