



ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ:

' SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes:
Hitting Two Birds with One Stone? ' "

ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΥ ΒΑΡΒΑΡΑ

Ξ2016032

ΕΠΟΠΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ:

ΚΕΡΑΜΙΔΑΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ,
ΚΕΛΑΝΔΡΙΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΚΕΡΚΥΡΑ, 2023

"ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ:

' SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes:
Hitting Two Birds with One Stone? ' "

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΕΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.....	6
ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ.....	8
ΕΙΚΟΝΕΣ / ΠΙΝΑΚΕΣ – ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	23
ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ.....	26
ΕΙΚΟΝΕΣ / ΠΙΝΑΚΕΣ – ΑΓΓΛΙΚΑ.....	38
ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	49

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ασχολείται με την μετάφραση ενός ειδικού ιατρικού κειμένου. Το πρωτότυπο κείμενο έχει συνταχθεί στην αγγλική γλώσσα και η μετάφραση του έχει αποδοθεί στην νεοελληνική. Η εργασία αποτελείται από τα περιεχόμενα, τον πρόλογο, το μετάφρασμα και το πρωτότυπο με τις αντίστοιχες εικόνες και πίνακες που περιλαμβάνονται, την ορολογία, τον σχολιασμό και τέλος την βιβλιογραφία.

Πρόκειται για ένα πρωτότυπο κείμενο, αμιγώς ιατρικό, για την απόδοση του οποίου, κρίνεται απαραίτητη η χρήση πολλαπλών μεταφραστικών πόρων, άυλων και υλικών, καθώς και η διασαφήνιση ιατρικών όρων και τεχνικών πολλές φορές από ειδικούς του επιστημονικού κλάδου.

Επέλεξα το παρόν ιατρικό κείμενο καθώς πριν ακόμα εισέλθω στη συγκεκριμένη σχολή, αλλά και κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου, μου προκαλούσε ιδιαίτερο ενδιαφέρον η σύνδεση του επιστημονικού, ιατρικού και τεχνικού περιεχομένου ενός κειμένου, και η απόδοσή του στην εκάστοτε ξένη γλώσσα. Σαφώς, όμως, και η γνώση που αποκτάται μελετώντας ένα επιστημονικό κείμενο.

Καθώς πάντα ήμουν σε επαφή με τον ιατρικό κλάδο, λόγω του οικογενειακού περιβάλλοντος, με γοήτευε η έρευνα και το να ενημερώνομαι μέσα από βιβλία και άρθρα ιατρικού και φαρμακευτικού περιεχομένου αλλά και μέσα από κείμενα με πλούσια αντίστοιχη ορολογία. Επιπρόσθετα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον μου προκαλούσε και η απόδοση κειμένων της θεματολογίας αυτής σε άλλες γλώσσες και πολιτισμούς. Επομένως, θέλησα να συνδέσω την αγάπη μου για τις ξένες γλώσσες και για την ιατρική και τεχνική ορολογία, μέσω της μετάφρασης. Έτσι, επιβεβαίωσα μέσω της σχολής και των αντίστοιχων μαθημάτων, πως επιθυμώ, κατά κύριο λόγο, να ασχοληθώ επαγγελματικά με αυτόν τον μεταφραστικό κλάδο, και αποφάσισα να ξεκινήσω διαλέγοντας ένα αμιγώς ιατρικό κείμενο με πλούσια ιατρική ορολογία ως το κείμενο της Πτυχιακής μου εργασίας.

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΑΓΓΛΙΚΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΑ
T2DM, Type 2 diabetes mellitus	ΣΔΤ2, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
HF, heart failure	ΚΑ, καρδιακή ανεπάρκεια
SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor	SGLT-2i, αναστολέας συν-μεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2
DM, diabetes mellitus	ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης
HHF, HF hospitalization	HHF, νοσηλεία κατά την καρδιακή ανεπάρκεια
SNS, sympathetic nervous system	SNS, συμπαθητικό νευρικό σύστημα
RAAS, renin-angiotensin - aldosterone system	RAAS, σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης
IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	IFCC, Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής
MI, myocardial infarction	MI, έμφραγμα του μυοκαρδίου
MACE, major adverse cardiovascular events	MACE, μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο
EF, ejection fraction	ΚΕ, κλάσμα εξώθησης
HFrEF, HF with a reduced EF	HFrEF, ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης
HR, hazard ratio	ΣΚ, σχετικός κίνδυνος
BP, blood pressure	αρτηριακή πίεση (BP)
LV, left ventricular	αριστερή κοιλία (LV)

FFA, free fatty acids	FFA, ελεύθερα λιπαρά οξέα
AGE, advanced glycation end products	AGE, τελικό προϊόν προηγμένης γλυκοζυλίωσης
SBP, systolic blood pressure	SBP, συστολική αρτηριακή πίεση
A/C, albumin/creatinine	A/C, λευκωματίνη/κρεατινίνη
CVD, cardiovascular disease	CVD, καρδιαγγειακή νόσος
GLD, glucose-lowering drugs	GLD, φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη
HbA1c, glycated hemoglobin	HbA1c , γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνης

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

Καρδιαγγειακή Πρόληψη: Άρθρο Ανασκόπησης

Οι Αναστολείς SGLT-2 στην Καρδιακή Ανεπάρκεια και στον Διαβήτη Τύπου 2: «Με ένα συμπάρο δυο τρυγόνια;»

Diogo Santos-Ferreira^{a, b}, Pedro Gonçalves-Teixeira^{a, b}, Ricardo Fontes-Carvalho^{a, b}

^a Καρδιολογική Υπηρεσία, Νοσοκομειακό Κέντρο «Vila Nova de Gaia/Espinho», Πόρτο, Πορτογαλία

^b Τμήμα Χειρουργικής και Φυσιολογίας, Μονάδα Καρδιαγγειακής Έρευνας, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Πόρτο, Πόρτο, Πορτογαλία

Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης διαβήτης · Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 · Διαβητικές μυοκαρδιοπάθειες · Καρδιακή ανεπάρκεια · Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια · Προληπτική καρδιολογία · Αναστολείς μεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) και η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) έχουν τεράστιο αντίκτυπο παγκοσμίως, μειώνοντας αισθητά το προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής. Είναι πλέον γνωστό ότι κάθε νόσος αντιπροσωπεύει έναν παράγοντα κινδύνου για την άλλη. Επιπλέον, όταν συνδυάζονται, η πρόγνωση είναι σημαντικά χειρότερη. Μέχρι προσφάτως, αυτές οι παθολογίες αντιμετωπίζονταν ανεξάρτητα.

Ωστόσο, η πρότυπη θεραπεία τους αλλάζει ραγδαία, με τις πρόσφατες μελέτες καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων να δείχνουν ότι οι αναστολείς συν-μεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT-2i) είναι αποτελεσματικοί στη διαχείριση και των δύο νόσων. Αυτό το άρθρο διερευνά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ΣΔΤ2 και της ΚΑ, και την έννοια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και συνοψίζει τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του SGLT-2i στη νοσηλεία κατά την ΚΑ και τους προτεινόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται.

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι 1 στους 11 ενήλικες έχει σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), και ο αριθμός αυτός αυξάνεται για πολλαπλούς λόγους, όπως είναι η γήρανση του πληθυσμού, η οικονομική ανάπτυξη, η αστικοποίηση και ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής. Πάνω από το 90% των περιπτώσεων είναι σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2). Αν και η πιο παραδειγματική συνέπεια του ΣΔΤ2 είναι μια χρόνια υπεργλυκαιμική κατάσταση, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη νόσο. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν, επίσης, δείξει ότι η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι η δεύτερη πιο συνήθης, αρχική καρδιαγγειακή εκδήλωση σε ασθενείς με ΣΔΤ2, τονίζοντας τη σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης.

Το 2008, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ απαίτησε όλα τα εμπορικά φάρμακα για τη μείωση της γλυκόζης να επιδεικνύουν καρδιαγγειακή ασφάλεια. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη δεκάδων κλινικών μελετών καρδιαγγειακών παθήσεων, οι οποίες παρείχαν σημαντικά νέα δεδομένα για να βελτιώσουν την κατανόηση της σχέσης μεταξύ του ΣΔΤ2 και της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, έδειξαν ότι οι αναστολείς συν-μεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (SGLT-2i) και μερικοί αγωνιστές υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, θα μπορούσαν να μειώσουν δραστικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, αλλάζοντας τη διαμόρφωση της θεραπείας του ΣΔΤ2. Αντί για μια αποκλειστικά «γλυκοκεντρική προσέγγιση», η διαχείριση του ΣΔΤ2 θα πρέπει μάλλον να εξετάσει τη χρήση στρατηγικών που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών (και νεφρικών) επεισοδίων,

συμπεριλαμβανομένων αυτών των νέων φαρμάκων και του ενσωματωμένου ελέγχου όλων των παραγόντων καρδιαγγειακών κινδύνων.

Αυτό το άρθρο στοχεύει στην ανασκόπηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ΣΔΤ2 και της ΚΑ, στην έννοια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και στην περίληψη των πρόσφατων δεδομένων σχετικά με τις επιδράσεις της SGLT-2i στη νοσηλεία που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια (HHF) και τους προτεινόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του ΣΔΤ2 και της ΚΑ: η έννοια της Διαβητικής Μυοκαρδιοπάθειας

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως η παρουσία διαστολικής ή συστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενή με ΣΔ χωρίς άλλα προφανή αίτια μυοκαρδιοπάθειας, όπως η στεφανιαία αρτηριακή νόσος, η υπέρταση ή η βαλβιδική καρδιακή νόσος. Αρχικά, χαρακτηρίζεται από ίνωση του μυοκαρδίου, δυσλειτουργική αναδιαμόρφωση και σχετική διαστολική δυσλειτουργία, ακολουθούμενη από συστολική δυσλειτουργία και, τελικά, κλινική ΚΑ.

Ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ, με αναλογικό κίνδυνο του 1,82 και 3,75 στα 2 χρόνια, σε διαβητικούς άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με ΣΔΤ2 έχουν περίπου 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ από τους μη διαβητικούς ασθενείς, με τους νεότερους ασθενείς να διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Αυτό φαίνεται, τουλάχιστον εν μέρει, γλυκαιμικά εξαρτώμενο επειδή κάθε 1% αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 8% για ΚΑ. Επιπλέον, στη μελέτη UKPDS, η μείωση κατά 1% της HbA1c συσχετίστηκε με τη μείωση κατά 16% του κινδύνου εμφάνισης ΚΑ. Ακόμη και σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, για κάθε αύξηση 18 mg/dL στη γλυκόζη του πλάσματος μετά από νηστεία υπάρχει αύξηση 1,23 φορές στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Αξίζει να σημειωθεί, και προσθέτει περισσότερη πολυπλοκότητα στα δεδομένα, το γεγονός ότι οι υποκλινικές αλλαγές στη διαστολική λειτουργία παρατηρούνται ακόμη και πριν από την εμφάνιση του διαβήτη και σχετίζονται κυρίως με την κατάσταση

αντίστασης στην ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ΚΑ μπορεί να φτάσει το 44%.

Ομοίως, η ΚΑ επίσης δρα ως παράγοντας κινδύνου για τον ΣΔΤ2, καθώς η εμφάνισή του σε μελέτες σχετικά με την ΚΑ είναι υπερδιπλάσια από τον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι περίπου 10–23%, δηλαδή 3 φορές υψηλότερος από ό, τι σε ομάδες ελέγχου που δεν πάσχουν από διαβήτη. Μία από τις εξηγήσεις αυτού, βασίζεται στη φλεγμονή του λιπώδους ιστού που προκαλείται από την πρωτεΐνη p53 μέσω της χρόνιας υψηλής πίεσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Τα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την ΚΑ, είναι αισθητά χειρότερα σε ασθενείς με ΣΔ, με μια μέση επιβίωση των 4 ετών. Επομένως, οι ασθενείς με ταυτόχρονη διάγνωση ΣΔΤ2 και ΚΑ, αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό υποπληθυσμό που θα πρέπει να λαμβάνει θεραπείες οι οποίες είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματικές υπό αυτές τις συνθήκες.

Αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί στην εμφάνιση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (Εικ.1). Πέρα από την υπεργλυκαιμία και τις μεταβολικές της συνέπειες (όπως είναι τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ο σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, κυτοκίνες, η ενζυματική N-ακετυλογλυκοζαμίνη των μυοκαρδιοκυτταρικών πρωτεϊνών και τα μειωμένα σημάδια μεταβολής της καρδιακής ινσουλίνης), έχουν εμπλακεί και άλλοι διαμεσολαβητές, όπως οι αλλαγές στον μεταβολισμό και την αιμάτωση του μυοκαρδίου (μέσω της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας), το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή, η αυτόνομη δυσλειτουργία, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS), η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα οξειδίου του αζώτου, το στρες ενδοπλασματικού δικτύου και η αυξημένη, βασισμένη στο κολλαγόνο, ακαμψία των κυττάρων του μυοκαρδίου και του εξωκυττάρου πλέγματος, με αποτέλεσμα την καρδιακή αναδιαμόρφωση, με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Στην πραγματικότητα, η μειωμένη λειτουργία των μυοκαρδιοκυττάρων μπορεί εν μέρει να διαμεσολαβείται από τον μη φυσιολογικό χειρισμό του κυτοσολικού και μιτοχονδριακού ασβεστίου. Ένας άλλος κοινός παρονομαστής μεταξύ του ΣΔΤ2 και της ΚΑ φαίνεται να είναι η διέγερση του εναλλάκτη νατρίου-υδρογόνου (NHE) στην

καρδιά και η αγγείωση (ισομορφή NHE1) και των νεφρών (ισομορφή NH3) από παράγοντες όπως η νορεπινεφρίνη, η αγγειοτενσίνη και η αλδοστερόνη, που σχετίζονται με την ΚΑ, και η ινσουλίνη, η γλυκόζη και ορισμένες αδιποκίνες, που αυξήθηκαν κατά τον ΣΔΤ2.

SGLT-2i: από τους Μηχανισμούς Δράσης στις Δοκιμές Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων

Επιδράσεις Μείωσης της Γλυκόζης του SGLT-2i

Έχουν περιγραφεί επτά ισομορφές συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT), με τους 2 πιο μελετημένους μέχρι σήμερα να είναι οι SGLT-1 και SGLT-2. Ο SGLT-1 εκφράζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρών, το οποίο είναι υπεύθυνο για λιγότερο από το 10% της φιλτραρισμένης επαναρρόφησης της γλυκόζης. Ο SGLT-2 εκφράζεται επίσης στην κορυφαία μεμβράνη των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και είναι υπεύθυνος για περίπου το 90% της φιλτραρισμένης επαναρρόφησης της γλυκόζης, η οποία απαντάται σε στοιχειομετρία 1:1 νατρίου σε γλυκόζη. Στον ΣΔΤ2, ο SGLT-2 μπορεί να αυξηθεί, γεγονός που εντείνει και διαωνίζει την υπεργλυκαιμία. Ο SGLT-2i αντιπροσωπεύει μια σχετικά νέα κατηγορία φαρμάκων για τον ΣΔΤ2, τα οποία εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ και την Ευρώπη το 2013. Η επίδρασή τους στη μείωση της γλυκόζης προκύπτει μέσω μιας ανεξάρτητης από την ινσουλίνη οδού, κυρίως μέσω της γλυκοζουρίας, αυξάνοντας την απέκκριση γλυκόζης από τα ούρα και την κλασματική απέκκριση νατρίου, με μέτρια διουρητικά και νατριουρητικά αποτελέσματα. Αναμένεται ότι, με τη χρήση τους, η HbA1c θα μειωθεί κατά περίπου 0,5-1% (IFCC: 5,5-11 mmol/mol). Αρκετοί SGLT-2i, όπως η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη, η ιπραγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη, η τοφογλιφλοζίνη, η λουσεογλιφλοζίνη, η ερτουγλιφλοζίνη και η σοταγλιφλοζίνη, είναι προς το παρόν διαθέσιμοι (αν και μερικοί δεν έχουν ακόμη εγκριθεί).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις του SGLT-2i: Επιδράσεις σε Μείζονα, Δυσμενή Καρδιαγγειακά Επεισόδια

Τα τελευταία χρόνια, έχουν πραγματοποιηθεί 3 σημαντικές κλινικές δοκιμές σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια και τα οφέλη του SGLT-2i: η δοκιμή EMPA-REG OUTCOME (για 10 ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης), το πρόγραμμα CANVAS (για 100 ή 300 mg καναγλιφλοζίνης), και το DECLARE-TIMI 58 (για 10 mg δαπαγλιφλοζίνης). Όλα πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Παρόλο που αυτές οι μελέτες χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς (όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον Πίνακα 1), γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τα διαφορετικά ευρήματα, τα συνδυαστικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτή η νέα κατηγορία μειώνει τον κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE), όπως ένα συνδυαστικό τελικό σημείο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, ένα μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή ένα μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, κατά 14% σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Δηλαδή, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Υπήρξε, επίσης, μείωση του MI κατά 15%, του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 20% και του θανάτου από πολλαπλές αιτίες κατά 17%, και πάλι, μόνο σε ασθενείς με ΣΔΤ2 οι οποίοι έπασχαν από διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μια ανάλυση υποομάδας της DECLARE-TIMI 58 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σε ασθενείς με προηγούμενο MI, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τον σχετικό κίνδυνο MACE κατά 16%, με έναν απαιτούμενο αριθμό των 39 ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθούν σε 4 έτη (NNT), χωρίς να έχει συνέπειες σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενο MACE. Υπήρχε μείωση του κινδύνου ενός επαναλαμβανόμενου MI, και ήταν πιο αισθητό στο MI τύπου 2. Οι αναφερόμενες μειώσεις κινδύνου στον καρδιαγγειακό θάνατο/HHF διατηρήθηκαν και ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες, με υψηλότερη μείωση του απόλυτου κινδύνου και έναν απαιτούμενο αριθμό των 53 ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθούν σε 4 έτη (NNT) στην προηγούμενη ομάδα MI.

Καρδιαγγειακά Αποτελέσματα του SGLT-2i: Νοσηλεία λόγω Καρδιακής Ανεπάρκειας (HHF)

Τα πιο εντυπωσιακά αποτελέσματα των δοκιμών SGLT-2i ήταν μια σταθερή μείωση κατά 37% του κινδύνου HHF, ανεξάρτητα από την παρουσία ιστορικού

αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ακόμη και σε συνδυασμό, ή και όχι, με προϋπάρχουσα ΚΑ (δηλαδή, τόσο ως πρωτογενής όσο και ως δευτερογενής πρόληψη). Η μείωση του κινδύνου για HHF είναι εμφανής αμέσως από τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη του SGLT-2i και παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια των δοκιμών. Όπως είναι γνωστό, η επαναλαμβανόμενη HHF είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας και η πρόληψη του πρώτου μπορεί να μειώσει το δεύτερο. Στην πραγματικότητα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε συνδυαστική μείωση του HHF/καρδιαγγειακού θανάτου κατά 23%. Πρόσθετα δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτοί οι παράγοντες ενδέχεται να μειώσουν κατά το ήμισυ την μετα-οξεία HHF και τη θνησιμότητα στην ευαίσθητη φάση.

Οι επιδράσεις του SGLT-2i σύμφωνα με τον υπότυπο της ΚΑ παραμένουν προς εξακρίβωση. Μια ενδιαφέρουσα ανάλυση της υποομάδας της DECLARE-TIMI 58, συνέκρινε ασθενείς με γνωστό μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ; <45%) (ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, HFrEF) με άτομα με ιστορικό ΚΑ χωρίς γνωστή μείωση ΚΕ. Η Δαπαγλιφλοζίνη μπόρεσε να μειώσει την HHF τόσο στην ομάδα HFrEF (ΣΚ = 0,64) όσο και στην ομάδα εκτός HFrEF (ΣΚ = 0,76), κάτι που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον επειδή δεν υπάρχουν ειδικές θεραπείες εγκεκριμένες για την ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ. Αυτή η υπόθεση αξιολογείται ειδικά σε διάφορες εν εξελίξει κλινικές δοκιμές.

Η πρώτη απόδειξη ότι ο SGLT-2i πρέπει να χρησιμοποιείται ως φάρμακο για την ΚΑ, και όχι μόνο ως παράγοντας μείωσης της γλυκόζης, παρουσιάστηκε πρόσφατα στη δοκιμή DAPA-HF. Αυτή η δοκιμή μελέτησε την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης (10 mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ (κάτω από 40%), συμπεριλαμβανομένου του 58% των ασθενών χωρίς ΣΔΤ2. Υπήρξε μια μείωση του 26% στο κύριο σύνθετο τελικό σημείο της επιδείνωσης της ΚΑ και του καρδιαγγειακού θανάτου (NNT = 21), με μείωση του HHF κατά 30% και μείωση της συνολικής θνησιμότητας. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτό το όφελος παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την παρουσία του ΣΔΤ2. Η επίδραση ήταν πιο σημαντική μεταξύ των ασθενών κατηγορίας NYHA II, έναντι των ασθενών της κατηγορίας III/IV. Η χρήση του ήταν ασφαλής, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ΣΔΤ2.

Τα οφέλη του SGLT-2i στην HHF έχουν επίσης αποδειχθεί εκτός του περιβάλλοντος των κλινικών μελετών, χρησιμοποιώντας δεδομένα από έναν μη

επιλεγμένο πληθυσμό από κλινικά περιβάλλοντα, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον Πίνακα 2. Για παράδειγμα, η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης EMPRISE έδειξε μείωση 50% της διάγνωσης ΚΑ κατά το εξιτήριο σε ασθενείς που ξεκίνησαν εμπαιγλιφλοζίνη (10 ή 25 mg) έναντι της σιταγλιπτίνης (αναστολέας διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) σε ασθενείς με ΣΔΤ2, με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων κατά την αρχική εκτίμηση. Επίσης, η CVD-REAL ανέλυσε δεδομένα από ιατρικές αξιώσεις, αρχεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης/νοσοκομείων και εθνικά μητρώα από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη και επιβεβαίωσε ότι η μύηση του SGLT-2i έναντι άλλων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό HHF ($\Sigma K = 0,61$) και θνησιμότητα όλων των αιτιών ($\Sigma K = 0,49$). Η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχε εμπεριστατωμένη καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά τα οφέλη στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα μπορεί να είναι επίσης εφαρμόσιμα και στην πρωτογενή πρόληψη, κάτι που επιβεβαιώθηκε από άλλες αναλύσεις. Μια υποανάλυση κατέδειξε ότι φαίνεται επίσης να υπάρχει μια μέτρια μείωση του MI ($\Sigma K = 0,85$) και του εγκεφαλικού επεισοδίου ($\Sigma K = 0,83$). Η CVD-REAL Nordic εφαρμόστηκε μόνο στη Δανία, τη Νορβηγία και τη Σουηδία και διαπιστώθηκε ότι η μύηση του SGLT-2i συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας ($\Sigma K = 0,53$) και θνησιμότητας όλων των αιτιών ($\Sigma K = 0,51$), MACE ($HR = 0,78$), και HHF ($\Sigma K = 0,70$), χωρίς σημαντικές διαφορές όσον αφορά το μη θανατηφόρο MI, το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή την κολπική μαρμαρυγή. Υπήρξε επίσης μειωμένος κίνδυνος σοβαρής υπογλυκαιμίας ($\Sigma K = 0,76$). Τα αποτελέσματα ήταν εμφανή ανεξάρτητα από υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Η μελέτη CVD-REAL 2, η οποία ήταν συνεπής σε όλες τις χώρες και τις υποομάδες ασθενών και ανεξάρτητα από προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο, επιβεβαίωσε, σε πληθυσμό με βάση την κοινότητα εκτός των ΗΠΑ και της Ευρώπης, και πάλι μέσω αξιώσεων, ιατρικών αρχείων και εθνικών μητρώων, ότι η μύηση ενός SGLT-2i έναντι άλλων φαρμάκων τα οποία μειώνουν τη γλυκόζη, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου ($\Sigma K = 0,51$), ΚΑ ($\Sigma K = 0,64$), MI ($\Sigma K = 0,81$) και εγκεφαλικού επεισοδίου ($\Sigma K = 0,68$). Και στις δύο μελέτες, τα οφέλη φαίνεται να σχετίζονται με τις κατηγορίες.

Παρόλο που οι επιδράσεις του SGLT-2i στη νεφρική λειτουργία δεν αποτελούν αντικείμενο αυτής της ανασκόπησης, εν συντομία, η δοκιμή CREDENCE (καναγλιφλοζίνη στα 100 mg) έδειξε, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 2–

3 με λευκωματουρία, στατιστικά σημαντική μείωση κατά 30% σε σύνθετη έκβαση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, διπλασιασμό των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό ή θάνατο από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια. Επιπλέον, η HHF μειώθηκε σημαντικά κατά 39%. Παρόμοια οφέλη αποδείχθηκαν επίσης κατά την υποανάλυση του EMPAREG-OUTCOME, του προγράμματος CANVAS, και του DECLARE-TIMI 58. Συμπερασματικά, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα οφέλη του SGLT-2i υπερβαίνουν τα μεταβολικά και καρδιαγγειακά πεδία και καθυστερούν τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οφέλη του SGLT-2i: Μια επίδραση κατηγορίας;

Οι κοινές αναλύσεις όλων αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι τα περισσότερα από τα καρδιαγγειακά οφέλη του SGLT-2i αντικατοπτρίζουν μια επίδραση κατηγορίας. Ωστόσο, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το φάρμακο που χρησιμοποιείται. Η έρευνα έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη (και η ιπραγλιφλοζίνη) μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως SGLT-2i μακράς δράσης, σε αντίθεση με την εμπαγλιφλοζίνη και την καναγλιφλοζίνη (εκτός από την τοφογλιφλοζίνη και τη λουσεογλιφλοζίνη), καθώς έχουν ενδιάμεση δράση. Ο SGLT-2i μακράς δράσης μπορεί να είναι πιο ισχυρός, με καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και χαμηλότερη διακύμανση της ινσουλίνης στο πλάσμα, βελτιώνοντας επίσης την ανοχή στη γλυκόζη σε ποντίκια με ΣΔΤ2 και επιδεικνύοντας μια τάση υπεροχής όσον αφορά τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη. Όσον αφορά την επιλεκτικότητα για τον SGLT-2, η εμπαγλιφλοζίνη είναι αυτή που επιλέγεται περισσότερο από τις 3, ακολουθούμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη, με την καναγλιφλοζίνη να είναι η λιγότερο επιλεγμένη. Να σημειωθεί ότι ο SGLT-2i με χαμηλή επιλεκτικότητα SGLT-2/SGLT-1 αυξάνει το επίπεδο του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, το οποίο μπορεί να συμβάλλει σε ένα πλειοτροπικό αποτέλεσμα.

Πιθανοί Μηχανισμοί Υπεύθυνοι για τις Επιδράσεις του SGLT-2i στα Καρδιαγγειακά Αποτελέσματα

Υπάρχουν αρκετές παθοφυσιολογικές οδοί που μπορούν να μεσολαβήσουν στα καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη της αναστολής του SGLT-2. Αν και ο SGLT-2i έχει σαφή επίδραση στη μείωση της γλυκόζης, ο αντίκτυπός του στα καρδιαγγειακά και νεφρικά αποτελέσματα δεν προκύπτει από τη μείωση της HbA1c. Είναι σημαντικό ότι η πρόσφατη μελέτη DAPA-HF επιβεβαίωσε ότι τα οφέλη παρατηρήθηκαν επίσης και στον πληθυσμό χωρίς ΣΔΤ2.

Είναι επίσης ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι τα θετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα δεν ήταν δοσοεξαρτώμενα. Για παράδειγμα, η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου μετά την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκε από τη δοσολογία, την αρχική τιμή της HbA1c ή τη μεταβολή της καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Επιπλέον, αν και η μειωτική δράση της γλυκόζης μέσω του SGLT-2i έχει ελαττωθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, τα καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη παραμένουν σε ασθενείς με διαφορετικές νεφρικές λειτουργίες, ακόμη και με εκτιμώμενους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης 30-60 mL/min/1,73m². Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στον γλυκαιμικό έλεγχο και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αποσυνδεδεμένοι και/ή ακολουθούν διαφορετική καμπύλη δόσης-απόκρισης.

Η Αιμοδυναμική Επίδραση του SGLT-2i και η Θεωρία της «Έξυπνης Διούρησης»

Αρκετές δοκιμές έχουν δείξει ότι η μείωση της HbA1c είναι εμφανής σχεδόν αμέσως μετά την έναρξη του SGLT-2i, δηλαδή, μετά από μόλις 1 μήνα, γεγονός που υποστηρίζει την ιδέα ότι αυτά τα οφέλη αντικατοπτρίζουν μια βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης. Πιστεύεται ότι ο SGLT-2i μπορεί να βελτιώσει τις συνθήκες κοιλιακής φόρτισης χάρη στη μείωση του προφορτίου λόγω των διουρητικών και νατριουρητικών επιδράσεών του. Στην πραγματικότητα, οι αλλαγές στους δείκτες του όγκου του πλάσματος (όπως η αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης) αποτελούν βασικούς μεσολαβητές στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου.

Μερικοί συγγραφείς έχουν διατυπώσει την ιδέα της έξυπνης διούρησης. Φαίνεται ότι ο SGLT-2i, σε αντίθεση με τα διουρητικά της αγκύλης, οδηγεί σε μεγαλύτερη απομάκρυνση νερού χωρίς ηλεκτρολύτες, με μεγαλύτερη απομάκρυνση υγρών από τον διάμεσο χώρο παρά από την κυκλοφορία, και μικρότερη επίδραση στον όγκο του

αίματος, στην αρτηριακή πλήρωση και στην αιμάτωση των οργάνων. Στην πραγματικότητα, αν και τόσο ο όγκος του αίματος όσο και του διάμεσου υγρού αυξάνονται σε ΚΑ, υπάρχει μια σχετική αρτηριακή υποπλήρωση λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, οπότε μπορεί να είναι πιο σημαντικό να μειωθεί ο διάμεσος όγκος από τον όγκο του αίματος. Μια άλλη σημαντική διαφορά από τα συμβατικά διουρητικά είναι ότι ο SGLT-2i μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό αντί να τα αυξήσει, χωρίς να μεταβάλλει την ομοιόσταση του καλίου ή να βλάψει την ανοχή στη γλυκόζη.

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο SGLT-2i μειώνει την αρτηριακή πίεση (BP), δηλαδή περίπου στο 4/1,6 mm Hg, και μεταβάλλει την αγγειακή λειτουργία, με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και των δεικτών αορτικής δυσκαμψίας. Στην πραγματικότητα, η διούρηση δεν είναι ο μόνος μηχανισμός που εμπλέκεται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, επειδή αυτή η επίδραση διατηρείται, σε αντίθεση με την αυξημένη διούρηση, η οποία είναι προσωρινή και επιστρέφει στα επίπεδα προ της θεραπείας μετά από 12 εβδομάδες. Αυτή η χαμηλότερη αρτηριακή πίεση δεν ακολουθείται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού, σε αντίθεση με τα αγγειοδιασταλτικά - υποδηλώνοντας ότι το SNS δεν ενεργοποιείται και μπορεί ακόμη και να ανασταλεί. Η χρόνια ενεργοποίηση του SNS έχει εντοπιστεί στην ΚΑ. Μια υψηλότερη ενεργοποίηση και, κατά συνέπεια, ένας υψηλότερος καρδιακός ρυθμός συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μικροαγγειακών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, ακόμη και θανάτου. Η χρήση της λουσεογλιφλοζίνης είναι ικανή να μειώσει τον καρδιακό ρυθμό. Όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό προ θεραπείας, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωσή του.

Η Επίδραση στον Μεταβολισμό: Αλλάζοντας το Μεταβολικό Καρδιακό Υπόστρωμα

Ένα άλλο σημαντικό μονοπάτι που πιθανώς εμπλέκεται στα καρδιαγγειακά οφέλη του SGLT-2i είναι ο αντίκτυπός τους στον καρδιακό μεταβολισμό με το να βελτιώνουν την ενεργειακή δράση του μυοκαρδίου και την αποδοτικότητα του υποστρώματος. Είναι γνωστό ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων προάγει την αύξηση της παραγωγής ATP, με υψηλότερα ποσοστά λιπαρών οξέων και οξείδωσης της γλυκόζης και της κετογένεσης. Η αύξηση του β-υδροξυβουτυρικού έχει συσχετιστεί με πολλαπλά καρδιαγγειακά οφέλη. Επιπλέον, ο SGLT-2i μπορεί να προωθήσει την

αποικοδόμηση αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, η οποία διαταράσσεται κατά την ΚΑ.

Άλλοι Πιθανοί Μηχανισμοί

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί την παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου μέσω της ενεργοποίησης του NOX. Αυτή η σηματοδότηση λαμβάνει χώρα μέσω της SMT1 (μια ισομορφή της SGLT) που αντιλαμβάνεται την υπεργλυκαιμία μέσω της SGLT-1. Επομένως, η χρήση των SGLT-2i, ειδικά εκείνων που είναι λιγότερο εκλεκτικές για την SGLT-2 με μερική αναστολή της SGLT-1, μπορεί να είναι υπεύθυνη για το χαμηλότερο οξειδωτικό στρες στο μυοκάρδιο. Όσον αφορά την καρδιακή ίνωση, είναι περίεργο ότι αυτά τα φάρμακα μπορεί να ασκούν αντινωτικά αποτελέσματα, με μειωμένο οξειδωτικό στρες του μυοκαρδίου. Μπορεί επίσης να υπάρξει μείωση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LV). Σε ποντίκια με προδιαβήτη ob/ob^{-/-}, η εμπαγλιφλοζίνη βελτίωσε τη στεφανιαία μικροαγγειακή λειτουργία και τη συσταλτική απόδοση, καθώς και την ηπατική λειτουργία, τη στεάτωση, τη γλυκαιμική κατάσταση και το λιπιδικό προφίλ, με αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Μια μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ιπραγλιφλοζίνη κατέδειξε την ικανότητά της να προλαμβάνει την υπερτροφία και την ίνωση της αριστερής κοιλίας σε μη διαβητικούς/παχύσαρκους αρουραίους με ξαφνική ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας, χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, γεγονός που ενισχύει την πιθανότητα χρήσης της σε μη διαβητικούς ασθενείς.

Μια άλλη προτεινόμενη εξήγηση είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ της χρήσης της SGLT-2i και του RAAS. Καθώς η SGLT-2i προωθεί τη συρρίκνωση του όγκου, ενεργοποιείται το RAAS μέσω ενός βρόχου αρνητικής ανατροφοδότησης. Επειδή υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ατόμων υπό αναστολές του RAAS σε δοκιμές SGLT-2i (δηλ. αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης), η συνδυασμένη δράση των αναστολέων SGLT-2i και RAAS μπορεί να ευνοήσει καρδιοπροστατευτικές οδούς του RAAS, με αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης 1-7 και ενεργοποίηση τόσο του Mas όσο και του τύπου 2 υποδοχέα αγγειοτενσίνης, με περιφερειακή αγγειοδιαστολή, αντιφλεγμονώδη και θετική ινότροπη δράση.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φαίνεται να υπάρχει σύνδεση μεταξύ ΣΔΤ2 και της ΚΑ, μέσω διέγερσης της NHE1 και της NH3. Είναι περίεργο το γεγονός ότι, αν και η SGLT-2 δεν εκφράζεται στην καρδιά, η SGLT-2i μπορεί να μπλοκάρει την καρδιακή NH1 (η οποία ρυθμίζεται προς τα πάνω τόσο στην ΚΑ όσο και στον ΣΔΤ2), με αποτέλεσμα την εξασθένηση των υψηλότερων συγκεντρώσεων κυτοσολικού Na^+ και Ca^{2+} και την συγκέντρωση του μιτοχονδριακού Ca^{2+} . Αναστέλλουν επίσης τη νεφρική ισομορφή (NH_3), ενισχύοντας περαιτέρω τη νατριούρηση.

Αν και υπάρχει μείωση του βάρους με αυτές τις θεραπείες μέσω απώλειας θερμίδων με γλυκοζουρία περίπου 200 kcal/ημέρα, φαίνεται αυτό να μην είναι ο κύριος μηχανισμός για τα καρδιαγγειακά οφέλη που παρατηρήθηκαν, καθώς ήταν εμφανή πολύ σύντομα μετά την έναρξη του SGLT-2i. Επιπλέον, υπάρχει μια μικρή αύξηση του γλυκαγόνου, το οποίο μπορεί να έχει ινότροπη δράση και να βοηθήσει στον έλεγχο της όρεξης. Μπορούν επίσης να μειώσουν τα επίπεδα της λεπτίνης και να αυξήσουν την αδιπονεκτίνη, με μείωση του επικαρδιακού λίπους.

Μηχανισμοί Νεφρικής Προστασίας

Καθώς η απορρόφηση γλυκόζης στο σωληνοειδές κύτταρο εξαρτάται από την συγκέντρωση του νατρίου (η οποία διατηρείται μέσω της δραστηριότητας της βασικής αντλίας Na^+/K^+ που εξαρτάται από την ATP), υποστηρίζεται ότι, στον ΣΔ, η μεγαλύτερη συγκέντρωση γλυκόζης στο φιλτραρισμένο υγρό απαιτεί υψηλότερη απορρόφηση, με επακόλουθη μεγαλύτερη κατανάλωση ATP και οξυγόνου, με αποτέλεσμα μια σχετική τοπική υποξία, η οποία μπορεί να μετριαστεί, τουλάχιστον εν μέρει, με τη χορήγηση SGLT-2i. Αυτό μπορεί να ευθύνεται για ορισμένα νεφρικά, ακόμη και καρδιαγγειακά, οφέλη αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

Ορισμένες πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο SGLT-2i ασκεί σταθερή αντιφλεγμονώδη και αντινωτική δράση, η οποία έχει περιγραφεί καλύτερα στους νεφρούς, με απόσβεση της διήθησης φλεγμονωδών κυττάρων (δηλ. προφλεγμονώδη μακροφάγα), τη συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας, το οξειδωτικό στρες και την έκφραση ορισμένων φλεγμονωδών δεικτών, όπως MCP-1, οστεοποντίνη, RAN-TES, IL-6, p65, ICAM-1, PAI-1, TGF- β , CTGF, TLR4, NFkB, σύνδεση AP-1, έκφραση κολλαγόνου IV, CCL2, CD14, TIMP2 και Nox-4.

Μια άλλη εξήγηση βασίζεται στο γεγονός ότι η νατριούρηση διεγείρει την σωληναριοσπειραματική ανατροφοδότηση, με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, μειώνοντας την ενδοσπειραματικής υπέρτασης και τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς υπάρχει μια σημαντική σχέση μεταξύ της ΚΑ και της νεφρικής δυσλειτουργίας, ο SGLT-2i μπορεί να σπάσει αυτόν τον φαύλο κύκλο.

Συμπέρασμα

Κλινικά Στοιχεία

Οι μελέτες καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων με τη χρήση SGLT-2i έχουν αλλάξει την αντίληψή μας για τη σχέση μεταξύ του ΣΔΤ2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Το πιο σημαντικό είναι ότι αυτά τα δεδομένα αλλάζουν το πρότυπο της διαχείρισης του ΣΔΤ2, όπως αντικατοπτρίζεται στις πρόσφατες Κατευθυντήριες Γραμμές ESC του 2019 για τον Διαβήτη, οι οποίες επικεντρώνονται στη σημασία της χρήσης παραγόντων με αποδεδειγμένη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων αντί της κλασικής γλυκοκεντρικής προσέγγισης.

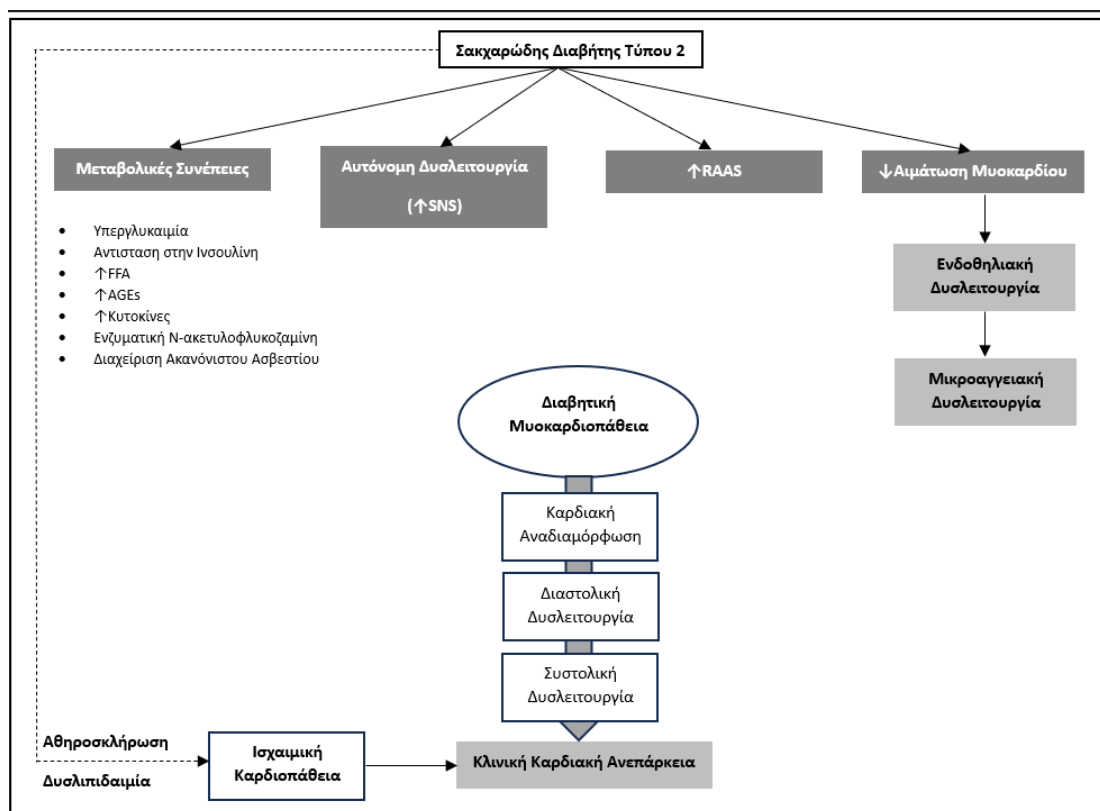
Ο SGLT-2i ξεκίνησε ως μια νέα κατηγορία από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν την γλυκόζη, με μέτρια μόνο αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA1c, τα οποία ήταν επίσης ικανά να επαγάγουν απώλεια βάρους και μείωση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς σημαντικό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι πρόσφατες μελέτες των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων έδειξαν ότι όχι μόνο μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ σε όλο το καρδιαγγειακό φάσμα, ενώ παρέχουν νεφρική «προστασία», αλλά μειώνουν επίσης τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο.

Πρόσφατα, με την ανάδειξη των πλεονεκτημάτων τους, ξεκίνησε μια νέα εποχή και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη EF, ανεξάρτητα από την παρουσία του ΣΔΤ2. Αυτά τα φάρμακα πρέπει να θεωρούνται όχι μόνο ως αντιδιαβητικά από του στόματος χάπια, αλλά και ως παράγοντες που παρέχουν καρδιαγγειακή προστασία. Έφτασε η ώρα να δούμε το SGLT-2i να «πετυχαίνει με ένα σμπάρο δύο τρυγόνια (ΣΔΤ2 και ΚΑ)».

Δήλωση Δεοντολογίας

Δεδομένου ότι πρόκειται για ένα άρθρο ανασκόπησης, δεν πραγματοποιήθηκαν πειράματα σε ανθρώπους ή ζώα από τους συντάκτες.

ΕΙΚΟΝΕΣ / ΠΙΝΑΚΕΣ – ΕΛΛΗΝΙΚΑ



Εικ. 1. Μηχανισμοί που μεσολαβούν στην ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), Τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).

Πίνακας 1. Αποτελέσματα τυχαιοποιημένων δοκιμών ελέγχου που μελετούν το SGLT-2i

	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ EMPA-REG	Πρόγραμμα CANVAS	DECLARE-TIMI	Μελέτη CREDENCE	Μελέτη DAPA-HF
	(εμπαγλιφλοζίνη σε 10 ή 25 mg)	(καναγλιφλοζίνη σε 100 ή 300 mg)	δαπαγλιφλοζίνη σε 10 mg) .	καναγλιφλοζίνη σε 100 mg)	(δαπαγλιφλοζίνη σε 10 mg) .
Ασθενείς, n	7,020	10.142	17.160	4.401	4.744
Ηλικία, έτη	63	63	64	63	66
Άνδρες, %	72	64	63	66	76
Λευκή φυλή, %	72	78	80	67	70
HbA1c	8,1	8.2	8,3	8,3	Na
ΣΔΤ2, %	100	100	100	100	42
Διάρκεια ΣΔΤ2, έτη	57% >10	13,5	11.8	15,8	Na
BMI	30.6	32	32	31.3	28,2
Έλεγχος BP	61% <140/90	137/78	SBP 135	140/78	SBP 122
e-GFR, mL/min/1.73 m	74, exc. <30	77, exc. <30	85, exc. <60	56, inc. 30–90	66, exc. <30
Αναλογία A/C ούρων, mg/g	59% <30	70% <30	na	927, inc. 300-5.000	Na
Προηγούμενο CVD, %	100	66	41	50	56 (ισχαιμική HF)
Παρακολούθηση, έτη	3.1	2.4 (μέσος όρος)	4.2	2,62	1,5
MACE	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)	0,80 (0,67-0,95)	Na
Θνησιμότητα					
Οποιαδήποτε αιτία	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	0,83 (0,68-1,02)	0,83 (0,71-0,97)
Καρδιαγγειακό σύστημα	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,82 (0,69-0,98)
HHF	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	0,70 (0,59-0,83)
Νεφρικά αποτελέσματα	na	0,60 (0,47-0,77)	0,76 (0,67-0,87)	0,70 (0,59-0,82)	0,71 (0,44-1,16)

Οι τιμές παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) (διάστημα αξιοπιστίας 95%) εκτός εάν αναφέρονται διαφορετικά. Συστολική αρτηριακή πίεση (SBP), λευκωματίνη/κρεατινίνη (A/C), καρδιαγγειακή νόσος (CVD), συμπεριλαμβανομένων (inc.), εξαιρουμένων (exc.), δεν είναι διαθέσιμα (na).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελετών παρατήρησης SGLT-2i

	EMPRISE (εμπαγλιφλοζίνη έναντι σιταγλιπτίνης)	CVD-REAL (SGLT-2i έναντι άλλων GLD)	CVD-REAL NORDIC (SGLT-2i έναντι άλλων GLD)	CVD-REAL 2 (SGLT-2i έναντι άλλων GLD)
Ασθενείς, <i>n</i>	32.886	309.056	91.320	470.128
Ηλικία, έτη	59	57	61	57
Άνδρες, %	54	56	60	55
Προηγούμενο CVD, %	25	13	25	27
Θνησιμότητα (οποιαδήποτε αιτία)	na	0,49 (0,41-0,57)	0,51 (0,45-0,58)	0,51 (0,37-0,70)
HHF	0,51 (0,39-0,68)	0,61 (0,51-0,73)	0,70 (0,61-0,81)	0,64 (0,50-0,82)

Οι τιμές παρουσιάζονται ως λόγος κινδύνου (διάστημα αξιοπιστίας 95%) εκτός εάν αναφέρονται διαφορετικά. Φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη (GLD), δεν είναι διαθέσιμα (na).

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ

Cardiovascular Prevention: Review Article

SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone?

Diogo Santos-Ferreira^{a, b}, Pedro Gonçalves - Teixeira^{a, b}, Ricardo Fontes-Carvalho^{a, b}

^a Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal;

^b Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Unidade de Investigação Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Keywords

Diabetes mellitus · Type 2 diabetes mellitus · Diabetic cardiomyopathies · Heart failure · Chronic heart failure · Preventive cardiology · Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure (HF) have a tremendous impact worldwide, markedly reducing life-expectancy and quality of life. It is now known that each disease represents a risk factor for the other. Moreover, when they are combined, the prognosis is significantly worse. Until recently, these pathologies

have been managed independently. However, their treatment paradigm is rapidly changing, with recent cardiovascular outcome trials showing that sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) are effective in the management of both diseases. This article explores the interactions between T2DM and HF and the concept of diabetic cardiomyopathy and summarizes recent data regarding the effects of SGLT-2i on HF hospitalization and the proposed pathophysiological mechanisms involved.

Introduction

It is estimated that 1 in every 11 adults has diabetes mellitus (DM), and the number is increasing for multiple reasons, such as ageing of the population, economic development, urbanization, and unhealthy lifestyles. Over 90% of cases are of type 2 DM (T2DM). Although the most paradigmatic consequence of T2DM is a chronic hyperglycemic state, cardiovascular complications are responsible for most of the mortality associated with the disease. More recent studies have also shown that heart failure (HF) is the second most common initial cardiovascular manifestation in T2DM patients, highlighting the importance of this interaction.

In 2008, the US Food and Drug Administration required that all commercialized glucose-lowering drugs demonstrate cardiovascular safety. This led to the development of dozens of cardiovascular outcome clinical trials which provided significant new data to improve our understanding of the relation between T2DM and cardiovascular disease. Moreover, they showed that sodium- glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) and some glucagon-like peptide-1 receptor agonists could significantly reduce the risk of cardiovascular events, changing the landscape of T2DM treatment. Instead of an exclusively “glucentric approach”, T2DM management should rather contemplate the use of strategies that can reduce the risk of cardiovascular (and renal) events, including these new drugs and integrated control of all cardiovascular risk factors.

This article aims to review the interaction between T2DM and HF and the concept of diabetic cardiomyopathy and to summarize recent data regarding the effects of SGLT-

2i on HF hospitalization (HHF) and the proposed pathophysiological mechanisms involved.

The Interaction between T2DM and HF: the Concept of Diabetic Cardiomyopathy

Diabetic cardiomyopathy is defined as the presence of diastolic or systolic dysfunction in a patient with DM without other obvious causes of cardiomyopathy, such as coronary artery disease, hypertension, or valvular heart disease. It is initially characterized by myocardial fibrosis and dysfunctional remodeling and associated diastolic dysfunction, followed by systolic dysfunction and, eventually, clinical HF.

DM represents an important risk factor for the development of HF, with a relative risk of 1.82 and 3.75 over 2 years in men and women with diabetes, respectively. In fact, T2DM patients have about a 2.5 times higher risk of developing HF than non-diabetes patients, with younger patients being at the greatest risk. This appears to be, at least in part, glycemic dependent because each 1% increase in glycated hemoglobin (HbA1c) is associated with an 8% increased risk of HF. Additionally, in the UKPDS study, a 1% reduction of HbA1c was associated with a 16% reduction of the risk of developing HF. Even in non-DM patients, for every increase of 18 mg/dL in fasting plasma glucose there is an increase of 1.23 times in HHF. Interestingly, and adding more complexity to the data, subclinical changes in diastolic function are observed even before the onset of diabetes, and they are mainly associated with the state of insulin resistance. As a result, the prevalence of DM in patients hospitalized for HF can be as high as 44%.

Likewise, HF also acts as a risk factor for T2DM, as its incidence in HF studies is more than twice that in the general population. The prevalence of HF in patients with T2DM is about 10–23%, i.e., 3 times higher than in non-diabetes control groups. One of the explanations for this is based on p53-induced adipose tissue inflammation through chronic pressure overload and insulin resistance.

The clinical outcomes associated with HF are considerably worse for patients with DM, with a median survival of 4 years. Therefore, patients with a simultaneous

diagnosis of T2DM and HF represent a significant subpopulation that should receive therapies proven to be effective under those conditions.

Several pathophysiological mechanisms have been implicated in the onset of diabetic cardiomyopathy (Fig. 1). Beyond hyperglycemia and its metabolic consequences (such as increased free fatty acids, formation of advanced glycation end products, cytokines, enzymatic O-GlcNAcylation of cardiomyocyte proteins, and impaired cardiac insulin metabolic signaling), other mediators have been implicated, i.e., changes in myocardial metabolism and perfusion (through microvascular dysfunction), oxidative stress, inflammation, autonomic dysfunction, the sympathetic nervous system (SNS), renin-angiotensin- aldosterone system (RAAS) activation, reduced nitric oxide bioavailability, endoplasmic reticulum stress, and increased collagen-based cardiomyocyte and extracellular matrix stiffness, resulting in cardiac remodeling, with development and progression of diabetic cardiomyopathy. In fact, the decreased cardiomyocyte function may be in part mediated by abnormal cytosolic and mitochondrial calcium handling. Another common denominator between T2DM and HF appears to be stimulation of the sodium-hydrogen exchanger (NHE) in the heart and vasculature (NHE1 isoform) and the kidneys (NH3 isoform) by agents such as norepinephrine, angiotensin, and aldosterone – associated with HF – and insulin, glucose, and certain adipokines – increased in T2DM.

SGLT-2i: from Mechanisms of Action to Cardiovascular Outcome Trials

Glucose-Lowering Effects of SGLT-2i

Seven isoforms of sodium-glucose cotransporter (SGLT) have been described, with 2 most studied to date being SGLT-1 and SGLT-2. SGLT-1 is mainly expressed in the small intestines and in the proximal convoluted tubule of the kidneys, where it is responsible for less than 10% of filtered glucose reabsorption. SGLT-2 is also expressed in the apical membrane of the proximal convoluted tubule cells and it is responsible for about 90% of filtered glucose reabsorption, which occurs in a 1:1 stoichiometry of sodium to glucose. In T2DM, SGLT-2 can be upregulated, which

intensifies and perpetuates hyperglycemia. SGLT-2i represent a relatively new class of drugs for T2DM; they were approved in the USA and Europe in 2013. Their glucose-lowering effect occurs via an insulin-independent pathway mainly through glucosuria, increasing the urinary excretion of glucose and the fractional excretion of sodium, with modest diuretic and natriuretic effects. It is expected that, with their use, HbA1c will be decreased by about 0.5–1% (IFCC: 5.5–11 mmol/mol). Several SGLT-2i, such as dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, canagliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin, ertugliflozin, and sotagliflozin, are currently available (though some are not yet approved).

Cardiovascular Effects of SGLT-2i: Effects on Major Adverse Cardiovascular Events

Over the last years, 3 important clinical trials have been conducted regarding the cardiovascular safety and benefits of SGLT-2i: the EMPA-REG OUTCOME trial (for 10 or 25 mg of empagliflozin), the CANVAS Program (for 100 or 300 mg of canagliflozin), and DECLARE-TIMI 58 (for 10 mg of dapagliflozin), all performed on T2DM patients. Although these studies focused on different populations (as detailed in Table 1), which may account for the different findings, the combined data suggests that this new class reduces the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) – a combined endpoint of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction (MI), or nonfatal stroke – by 14% in patients with atherosclerotic cardiovascular disease, i.e., there were no differences statistically significant in patients with only multiple risk factors and no cardiovascular disease. There was also a reduction of MI by 15%, of cardiovascular death by 20%, and of all-cause death by 17%, again, only in T2DM patients with established cardiovascular disease.

A subgroup analysis of DECLARE-TIMI 58 concluded that, in patients with a prior MI, dapagliflozin reduced the relative risk of MACE by 16%, with a number-needed-to-treat (NNT) of 39 over 4 years, without having an effect on patients without a prior MACE. There was a risk reduction of recurrent MI, and it was more pronounced in type 2 MI. The relative risk reductions in cardiovascular death/HHF were maintained and similar in both groups, with a higher absolute risk reduction and an NNT of 53 over 4 years in the prior-MI group.

Cardiovascular Effects of SGLT-2i: HF Hospitalization

The most impressive results of SGLT-2i trials were a consistent reduction of 37% in the risk of HHF, independently of the presence of a history of atherosclerotic cardiovascular disease or multiple risk factors alone or even of preexisting HF or not (i.e., as both primary and as secondary prevention). The reduction in the risk of HHF is evident immediately by the first month after initiating SGLT-2i, and it persists throughout the trials' duration. As is known, repeated HHF is a strong predictor of mortality and preventing the former may lower the latter. In fact, a recent meta-analysis showed a combined reduction of HHF/cardiovascular death of 23%. Additional data suggests that these agents might halve the post-acute HHF and mortality in the vulnerable phase.

The effects of SGLT-2i according to the subtype of HF remain to be established. An interesting subgroup analysis of DECLARE-TIMI 58 compared patients with a known reduced ejection fraction (EF; <45%) (HF with a reduced EF; HFrEF) with subjects with a history of HF without a known EF reduction. Dapagliflozin was able to lower HHF both in the HFrEF group (HR = 0.64) and in the non-HFrEF group (HR = 0.76) [34], which is particularly interesting because there are no specific therapies approved for HF with a preserved EF. This hypothesis is being specifically evaluated in several ongoing clinical trials.

The first evidence that SGLT-2i should be used as HF drugs, rather than merely as glucose-lowering agents, was recently shown in DAPA-HF. This trial studied the effect of dapagliflozin (10 mg) versus placebo in patients with HF and a reduced EF (below 40%), including 58% of nonT2DM patients. There was a 26% reduction in the primary composite endpoint of worsening HF and cardiovascular death (NNT = 21), with a 30% reduction in HHF and a reduction in total mortality. Notably, this benefit was observed independently of the presence of T2DM. The effect was most significant among NYHA class II patients versus class III/IV patients. Its use was safe, even in nonT2DM patients.

The benefits of SGLT-2i in HHF have been also demonstrated outside of the clinical trial environment, using data from an unselected population from clinical settings, as detailed in Table 2. For example, the first interim analysis from the EMPRISE study

showed a 50% reduction of HF discharge diagnosis in patients who initiated empagliflozin (10 or 25 mg) versus sitagliptin (a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor) in T2DM patients with or without a history of cardiovascular disease at baseline. Also, CVD-REAL analyzed data from medical claims, primary care/hospital records, and national registries from the USA and Europe and confirmed that the initiation of SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs was associated with a lower rate of HHF (HR = 0.61) and all-cause death (HR = 0.49). The majority of the patients did not have established cardiovascular disease, suggesting that these benefits in cardiovascular outcomes may be applicable also in primary prevention, which was confirmed by other analyses. A subanalysis demonstrated that there also seems to be a modest reduction of MI (HR = 0.85) and stroke (HR = 0.83). CVD-REAL Nordic was only applied to Denmark, Norway, and Sweden and it found that SGLT-2i initiation was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality (HR = 0.53) and all-cause mortality (HR = 0.51), MACE (HR = 0.78), and HHF (HR = 0.70), without significant differences regarding nonfatal MI, nonfatal stroke, or atrial fibrillation. There was also a decreased risk of severe hypoglycemia (HR = 0.76). The effects were evident irrespectively of existing cardiovascular disease. The CVD-REAL 2 study confirmed, in a community-based population outside the USA and Europe, again through claims, medical records, and national registries, that initiation of an SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs was associated with a lower risk of death (HR = 0.51), HF (HR = 0.64), MI (HR = 0.81), and stroke (HR = 0.68), which was consistent across countries and patient subgroups and irrespectively of previous cardiovascular disease. In both studies, the benefits seemed to be class related.

Although the SGLT-2i effects on kidney function are not a subject for this review, briefly, the CREDENCE trial (canagliflozin at 100 mg) showed, in patients with T2DM stage 2–3 chronic kidney disease with albuminuria, a statistically significant 30% reduction in a composite outcome of end-stage kidney disease, doubling serum creatinine levels, or death from renal or cardiovascular causes. Moreover, HHF was significantly reduced by 39%. Similar benefits were also shown in the subanalysis of the EMPAREG-OUTCOME, CANVAS Program, and DECLARE-TIMI 58 trials. In conclusion, these data demonstrated that the benefits of SGLT-2i go beyond the metabolic and cardiovascular territories and delay the decline in renal function.

Benefits of SGLT-2i: A Class Effect?

The joint analyses of all these studies suggest that most of the cardiovascular benefits of SGLT-2i reflect a class effect. However, we cannot rule out that they may vary with the drug used. Investigation has shown that dapagliflozin (and ipragliflozin) may be categorized as long- acting SGLT-2i, in contrast to empagliflozin and canagliflozin (besides tofogliflozin and luseogliflozin), as they have an intermediate action. Long-acting SGLT-2i may be more potent, with better glucose control throughout the day and a lower plasma insulin variability, also improving glucose tolerance in T2DM mice and demonstrating a trend towards superiority regarding diabetes- related complications. Regarding selectivity for SGLT-2, empagliflozin is the most selective of the 3, followed by dapagliflozin, with canagliflozin being the least selective. Note that SGLT-2i with low SGLT-2/ SGLT-1 selectivity elevate the level of circulating glucagon-like peptide-1, which may contribute to a pleiotropic effect.

Possible Mechanisms Responsible for SGLT-2i Effects on Cardiovascular Outcomes

There are several pathophysiological pathways that can mediate the cardiovascular and renal benefits of SGLT-2 inhibition. Although SGLT-2i have a clear glucose-lowering effect, their impact on cardiovascular and renal outcomes is not mediated by the reduction in HbA1c. Importantly, the recent DAPA-HF trial confirmed that the benefits were also observed in the non- T2DM population.

It is also interesting to observe that the positive cardiovascular outcomes were not dose dependent. For example, the reduction in the risk of cardiovascular death after initiating empagliflozin was not affected by dosing, baseline HbA1c, or its change throughout the trial. Additionally, though the glucose-lowering effect of SGLT-2i is reduced in patients with chronic kidney disease, the cardiovascular and renal benefits persist in patients with different kidney functions, even with estimated glomerular filtration rates of 30–60 mL/min/1.73m². This observation suggests that the mechanisms involved in glycemic control and cardiovascular risk reduction are dissociated and/or follow a different dose - response curve.

The Hemodynamic Effect of SGLT-2i and the “Smart Diuresis” Hypothesis

Several trials have shown that the reduction in HHF is seen almost immediately after starting SGLT-2i, i.e., after just 1 month, which supports the concept that these benefits reflect an improvement in the hemodynamic state. It is believed that SGLT-2i can ameliorate ventricular loading conditions thanks to a preload reduction due to its diuretic and natriuretic effects. In fact, changes in markers of plasma volume (such as increasing hematocrit and hemoglobin) are key mediators in the reduction of cardiovascular death.

Some authors have postulated the concept of smart diuresis. It seems that SGLT-2i, unlike loop diuretics, lead to a greater electrolyte-free water clearance, with more fluid clearance from the interstitial fluid space than from circulation and a lower impact on blood volume, arterial filling, and organ perfusion. In fact, though both blood and interstitial fluid volumes are increased in HF, there is a relative arterial underfilling due to a low cardiac output, so it may be more relevant to reduce the interstitial volume than the blood volume. Another important difference from conventional diuretics is that SGLT-2i can lower uric acid serum levels instead of raising them, without altering potassium homeostasis or impairing glucose tolerance.

Furthermore, it is known that SGLT-2i reduce blood pressure (BP), i.e., about 4/1.6 mm Hg – and alter vascular function, with improvement of endothelial function and aortic stiffness indices. In fact, diuresis is not the only mechanism involved in BP reduction, because this effect is sustained, unlike the increased urinary output, which is temporary and returns to pretreatment levels after 12 weeks. This lower BP is not followed by an increase in heart rate, unlike vasodilators – suggesting that the SNS is not activated and may even be inhibited. Chronic activation of the SNS has been identified in HF – a higher activation and, consequently, a higher heart rate are associated with an increased risk of microvascular and cardiovascular complications and even death. The use of luseogliflozin is able to reduce the heart rate; the higher the pre-treatment rate is, the greater its fall is.

The Metabolic Effect: Changing the Heart Metabolic Substrate

Another important pathway likely involved in cardiovascular benefits of SGLT-2i is their impact on cardiac metabolism by improving myocardial energetics and substrate efficiency. It is known that this class-drug promotes an increase in ATP production with higher rates of fatty acids and glucose oxidation and ketogenesis. Increasing β -hydroxybutyrate has been associated with multiple cardiovascular benefits. Moreover, SGLT-2i may promote branched-chain amino acid degradation, which is impaired in HF.

Other Possible Mechanisms

Hyperglycemia induces reactive oxygen species production through activation of NOX. This signaling occurs via SGLT1 (an isoform of SGLT) which senses hyperglycemia through SGLT-1. Therefore, the use of SGLT-2i – especially those less selective for SGLT-2 with partial inhibition of SGLT-1 – may be responsible for the lower oxidative stress in the myocardium. Regarding cardiac fibrosis, it is curious that these drugs may exert antifibrotic effects, with decreased myocardial oxidative stress. There may also be a reduction in left ventricular (LV) mass index. In prediabetes ob/ob^{-/-} mice, empagliflozin improved coronary microvascular function and contractile performance, as well as liver function, steatosis, glycemic status, and lipid profile, with increased nitric oxide production. A study using ipragliflozin showed its ability to prevent LV hypertrophy and fibrosis in nonDM SD/obese rats with spontaneous development of cardiomyopathy, without affecting plasma glucose levels, which strengthens the possibility of its use in nonDM patients.

Another proposed explanation is an interaction between the use of SGLT-2i and RAAS; as SGLT-2i promote volume contraction, there is an activation of RAAS through a negative feedback loop. Because there is a significant number of subjects under RAAS inhibitors in SGLT-2i trials (i.e., angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor antagonists), the combined effect of SGLT-2i and RAAS inhibitors may favor cardioprotective pathways of RAAS, with an increased production of angiotensin 1–7 and activation of both Mas and type 2 angiotensin receptor, with global vasodilatation, anti-inflammatory, and positive inotropic effects.

As mentioned above, there seems to be a link between T2DM and HF, through stimulation of NHE1 and NH3. It is curious that, though SGLT-2 is not expressed in

the heart, SGLT-2i can block cardiac NH1 (which is upregulated both in HF and in T2DM), resulting in attenuation of higher cytosolic Na^+ and Ca^{2+} concentrations and restored mitochondrial $[\text{Ca}^{2+}]$. They also block the renal isoform (NH3), further enhancing natriuresis.

Although there is a weight reduction with these therapies through caloric loss with glycosuria of about 200 kcal/day, it seems not to be the main mechanism for the cardiovascular benefits seen as they were evident too soon after the initiation of SGLT-2i. In addition, there is a small increase in glucagon, which may have an inotropic effect and assist with appetite control. They may also reduce the levels of leptin and increase adiponectin, with a reduction of epicardial fat.

Mechanisms of Renal Protection

As glucose absorption in the tubular cell depends on the sodium gradient (which is maintained through the activity of the basal ATP- dependent Na^+/K^+ pump), it is argued that, in DM, the greater glucose concentration in the filtered fluid demands a higher absorption, with a consequent greater ATP and oxygen consumption, resulting in a relative local hypoxia, which may be at least partially relieved by SGLT-2i administration. This may account for some of the renal, and even cardiovascular, benefits of this drug class.

Some experimental studies have proven that SGLT-2i exert a consistent anti-inflammatory and antifibrotic effect, which has been best described in the kidney, with attenuation of infiltration of inflammatory cells (i.e., pro - inflammatory macrophages), accumulation of extracellular matrix, oxidative stress, and expression of some inflammatory markers, such as MCP-1, osteopontin, RAN- TES, IL-6, p65, ICAM-1, PAI-1, TGF- β , CTGF, TLR4, NFkB, AP-1 binding, collagen IV expression, CCL2, CD14, TIMP2, and Nox-4.

Another explanation is based on the fact that natriuresis stimulates the tubuloglomerular feedback, resulting in vasoconstriction of the afferent arteriole, reducing intraglomerular hypertension and preserving kidney function. As there is an important relationship between HF and kidney dysfunction, SGLT-2i may break this vicious circle.

Conclusion

Clinical Perspectives

The cardiovascular outcome trials with SGLT-2i have changed our understanding of the association between T2DM and cardiovascular disease. More importantly, these data are changing the paradigm of T2DM management, as reflected in the recent 2019 ESC Diabetes Guidelines, which focus on the importance of using agents with a demonstrated reduction in cardiovascular events instead of the classic glucocentric approach.

SGLT-2i started as a new class of oral glucose-lowering drugs of only moderate efficacy in the reduction of HbA1c that were also capable of inducing weight loss and BP reduction without a significant risk of hypoglycemia. The recent cardiovascular outcome trials have shown that they not only markedly lower the risk of HF across the cardiovascular continuum while providing renal “protection,” but they also reduce the risk of cardiovascular events in patients with atherosclerotic disease.

Recently, with demonstration of their benefits also in patients with HF with a reduced EF, irrespectively of the presence of T2DM, a new era has started. These drugs should be viewed not only as oral antidiabetic pills but also as agents that provide cardiovascular protection. The time has come to see SGLT-2i hitting 2 birds (T2DM and HF) with a single stone.

Statement of Ethics

As this is a review article, no human or animal experiments were conducted by the authors.

ΕΙΚΟΝΕΣ / ΠΙΝΑΚΕΣ – ΑΓΓΛΙΚΑ

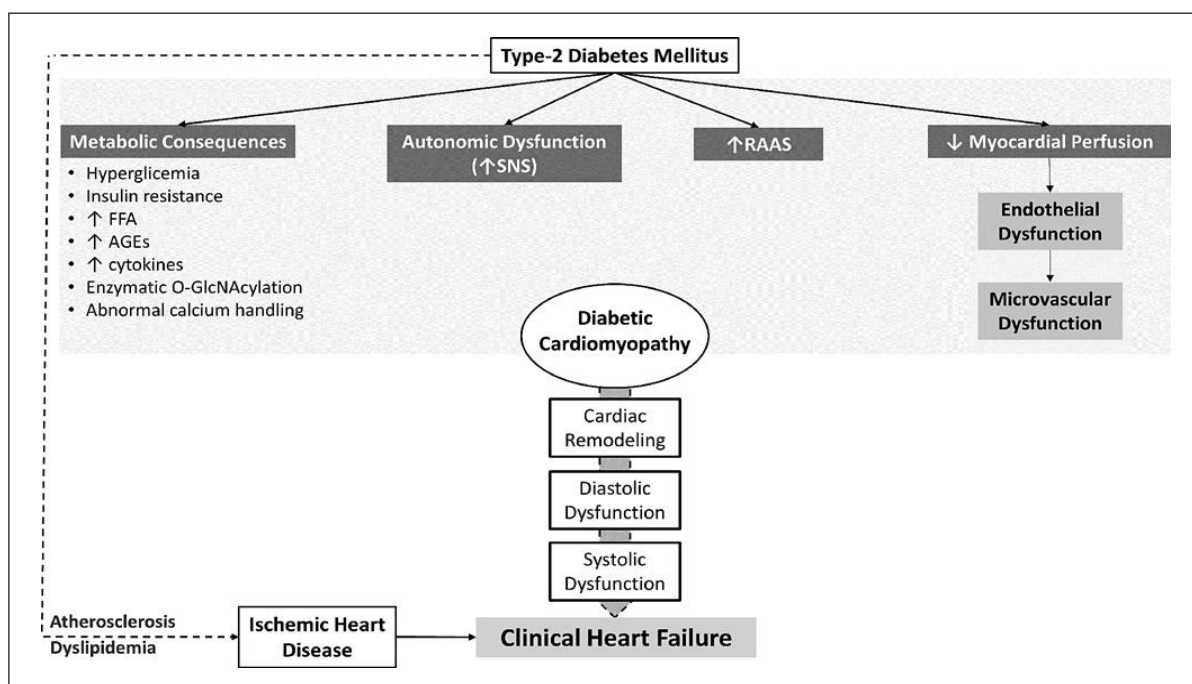


Fig. 1. Mechanisms mediating HF in T2DM patients. FFA, free fatty acids; AGEs, advanced glycation end products.

Table 1. Outcomes of randomized control trials studying SGLT-2i

	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin at 10 or 25 mg)	CANVAS Program (canagliflozin at 100 or 300 mg)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin at 10 mg)	CREDENCE Trial (canagliflozin at 100 mg)	DAPA-HF Trial (dapagliflozin at 10 mg)
Patients, <i>n</i>	7,020	10,142	17,160	4,401	4,744
Age, years	63	63	64	63	66
Males, %	72	64	63	66	76
White race, %	72	78	80	67	70
HbA1c	8.1	8.2	8.3	8.3	na
T2DM, %	100	100	100	100	42
T2DM duration, years	57% >10	13.5	11.8	15.8	na
BMI	30.6	32	32	31.3	28.2
BP control	61% <140/90	137/78	SBP 135	140/78	SBP 122
e-GFR, mL/min/1.73 m ²	74, exc. <30	77, exc. <30	85, exc. <60	56, inc. 30–90	66, exc. <30
Urine A/C ratio, mg/g	59% <30	70% <30	na	927, inc. 300–5,000	na
Previous CVD, %	100	66	41	50	56 (ischemic HF)
Follow up, years	3.1	2.4 (mean)	4.2	2.62	1.5
MACE	0.86 (0.74–0.99)	0.86 (0.75–0.97)	0.93 (0.84–1.03)	0.80 (0.67–0.95)	na
Death					
Any cause	0.68 (0.57–0.82)	0.87 (0.74–1.01)	0.93 (0.82–1.04)	0.83 (0.68–1.02)	0.83 (0.71–0.97)
Cardiovascular	0.62 (0.49–0.77)	0.87 (0.72–1.06)	0.98 (0.82–1.17)	0.78 (0.61–1.00)	0.82 (0.69–0.98)
HHF	0.65 (0.50–0.85)	0.67 (0.52–0.87)	0.73 (0.61–0.88)	0.61 (0.47–0.80)	0.70 (0.59–0.83)
Renal outcomes	na	0.60 (0.47–0.77)	0.76 (0.67–0.87)	0.70 (0.59–0.82)	0.71 (0.44–1.16)

Values are presented as hazard ratio (95% confidence interval) unless otherwise stated. SBP, systolic blood pressure; A/C, albumin/creatinine; CVD, cardiovascular disease; inc., included; exc., excluded; na, not available.

Table 2. Outcomes of SGLT-2i observational studies

	EMPRISE (empagliflozin vs. sitagliptin)	CVD-REAL (SGLT-2i vs. other GLD)	CVD-REAL NORDIC (SGLT-2i vs. other GLD)	CVD-REAL 2 (SGLT-2i vs. other GLD)
Patients, <i>n</i>	32,886	309,056	91,320	470,128
Age, years	59	57	61	57
Males, %	54	56	60	55
Previous CVD, %	25	13	25	27
Death (any cause)	na	0.49 (0.41–0.57)	0.51 (0.45–0.58)	0.51 (0.37–0.70)
HHF	0.51 (0.39–0.68)	0.61 (0.51–0.73)	0.70 (0.61–0.81)	0.64 (0.50–0.82)

Values are presented as hazard ratio (95% confidence interval) unless otherwise stated.

GLD, glucose-lowering drugs; na, not available.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Έχοντας αναφερθεί στον Πρόλογο στους λόγους που επέλεξα να ασχοληθώ με την τεχνική μετάφραση και συγκεκριμένα με την ιατρική αλλά και τους λόγους που επέλεξα το συγκεκριμένο κείμενο και έχοντας παραθέσει το μετάφρασμα και το πρωτότυπο κείμενο, θα προχωρήσω στον σχολιασμό του κειμένου αφετηρίας και του κειμένου στόχο. Θα ξεκινήσω αναλύοντας το κείμενο αφετηρίας, τη μεταφραστική διαδικασία που ακολούθησα και τα προβλήματα που αντιμετώπισα και θα καταλήξω στην ανάλυση του κειμένου στόχο.

Όπως είναι γνωστό για να ξεκινήσει η μεταφραστική διαδικασία πρέπει να έχει προηγηθεί η κατανόηση του νοήματος του κειμένου αφετηρίας. Ειδικά σε κείμενα τεχνικής φύσεως και πόσο μάλλον σε ιατρικό κείμενο, η κατανόηση του νοήματος είναι εξαιρετικά σημαντική. Είναι γεγονός πως όσο καλύτερα αντιλαμβάνεται κανείς το σημασιολογικό περιεχόμενο κάθε έννοιας τόσο καταλληλότερος θα είναι ο όρος που θα προτείνει στη γλώσσα στόχο (Κεραμίδας 2015: 71-73). Στην προκειμένη περίπτωση, το κείμενο αφετηρίας γραμμένο από τους Diogo Santos-Ferreira, Pedro Gonçalves Teixeira και Ricardo Fontes-Carvalho αποτελεί ένα άρθρο ανασκόπησης και μπορούμε να το κατατάξουμε στα ενημερωτικά άρθρα με ιατρικό περιεχόμενο και έντονη ειδική – ιατρική ορολογία. Είναι σχετικά πρόσφατο καθώς έχει συνταχθεί τέσσερα χρόνια πριν. Πιο αναλυτικά το άρθρο αφορά στην κλινική δοκιμή ενός φαρμάκου που στόχο έχει να καταπολεμήσει ταυτόχρονα την καρδιακή ανεπάρκεια και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όπως αναφέρεται χαρακτηριστικά, έχουν γίνει μελέτες τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε εθελοντές που πάσχουν από ΚΑ και ΣΔΤ2. Τα αποτελέσματα και η όλη διαδικασία μέχρι να φτάσουν σε αυτά, αναλύονται διεξοδικά στο άρθρο από τους συγγραφείς.

Γίνεται κατανοητό ότι πρόκειται για ένα τεχνικό κείμενο και συγκεκριμένα για ένα ιατρικό κείμενο. Σκοπός του κειμένου αφετηρίας είναι να μεταδώσει πληροφορίες σχετικά με το θέμα που πραγματεύεται στους αναγνώστες, οι οποίοι μπορεί να είναι τόσο ειδικοί (π.χ. ιατροί, ερευνητές) όσο και ασθενείς ή απλό κοινό το οποίο επιθυμεί να ενημερωθεί. Συγκεκριμένα, στόχο έχει την ενημέρωση για την πρόοδο της έρευνας ενός φαρμάκου που αλλάζει την παρούσα θεραπεία που ακολουθείται και η χορήγησή του φαίνεται να λειτουργεί δραστικά για ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από

καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ως εκ τούτου και ο σκοπός του κειμένου στόχο παραμένει ο ίδιος, να ενημερωθεί το ενδιαφερόμενο αναγνωστικό κοινό.

Όσον αφορά στην ποιότητα του κειμένου αφετηρίας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι το κείμενο δεν είναι ιδιαίτερα καλογραμμένο. Έχει περίπλοκη σύνταξη, μακροπερίοδους λόγους με πολλές πληροφορίες και ορολογία. Όλα αυτά κάνουν το νόημά του ιδιαίτερα περίπλοκο και μια δεύτερη ακόμη και τρίτη ανάγνωση ήταν απαραίτητη, λόγω της έντονης ορολογίας και της περίπλοκης σύνταξης. Εικάζω ότι πρόκειται για μεταγραφή από κάποια άλλη γλώσσα, ίσως τα Πορτογαλικά που είναι η μητρική γλώσσα των συγγραφέων, γιατί εντόπισα αρκετά ορθογραφικά και συντακτικά λάθη. Ωστόσο αυτό αποτελεί δική μου εικασία, χωρίς να μπορώ να το επιβεβαιώσω. Τέλος, το ύφος είναι σοβαρό, λεπτομερές και περιγραφικό ως προς τις διαδικασίες που έχουν ακολουθηθεί, με αρκετά παραδείγματα.

Σε γενικές γραμμές, όπως αναφέρει και η Nord *το κείμενο-πηγή παρέχει τις πληροφορίες που συνιστούν το σημείο εκκίνησης για την παροχή πληροφοριών από το κείμενο-στόχο*. Μέσω της ανάλυσής του μπορούμε να επιλέξουμε τη μεταφραστική στρατηγική που θα ακολουθήσουμε για τη δημιουργία του κειμένου στόχο, καθώς η ίδια η ανάλυση καθοδηγεί τη μεταφραστική πορεία.

Εκτός από την κατανόηση του νοήματος, είναι εξίσου σημαντικό να εντοπιστούν τα σημεία που χρειάζονται μεγαλύτερη προσοχή και οι σχέσεις συνεκτικότητας που υπάρχουν στο κείμενο. Για την επίτευξη αυτών των στόχων είναι αναγκαία η γνώση όχι μόνο της γλώσσας αφετηρίας, δηλαδή στην προκειμένη περίπτωση της αγγλικής, αλλά και της πραγματικότητας και της επιστήμης με την οποία ασχολείται το κείμενο. Συγκεκριμένα, η εξοικείωση με την ιατρική ορολογία και κάποια βασικά ιατρικά θέματα ήταν απαραίτητη. Χάρη στην συναναστροφή μου με άτομα του περιβάλλοντός μου που σπουδάζουν Ιατρική ή ασκούν το επάγγελμα του Ιατρού αλλά και τα μαθήματα της τεχνικής μετάφρασης του κυρίου Κεραμίδα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου είχα αποκτήσει κάποιες γνώσεις που με βοήθησαν σημαντικά, καθώς κατά τη διάρκεια αυτών των μαθημάτων είχαμε ασχοληθεί κυρίως με ιατρικά κείμενα.

Ένα ακόμα βήμα που έκανα πριν αρχίσω τη μετάφραση του πρωτότυπου κειμένου ήταν να βρω κάποια παράλληλα κείμενα σχετικά με το θέμα του κειμένου, για την

καλύτερη κατανόηση του θέματος που πραγματεύεται το κείμενο, τόσο στην αγγλική όσο και στην ελληνική γλώσσα. Η διαδικασία αυτή ήταν σχετικά εύκολη, καθώς η μηχανή αναζήτησης Google προσφέρει πληθώρα επιλογών. Σημαντικό όμως είναι η αξιολόγηση όλων αυτών των επιλογών και των πηγών. Είναι απαραίτητο να ελέγχουμε το συντάκτη του εκάστοτε παράλληλου κειμένου, την εξειδίκευσή του και την ημερομηνία δημοσίευσης.

Έχοντας εντοπίσει και μελετήσει παράλληλα κείμενα, το επόμενο βήμα ήταν η δημιουργία του γλωσσαρίου. Θεώρησα ως καλύτερη πρακτική την αποδελτίωση των ιατρικών όρων και τη δημιουργία ενός γλωσσαρίου, καθώς θα έκανε πιο εύκολη τη μετάφραση του κειμένου. Το κείμενο αφετηρίας ως τεχνικό ιατρικό κείμενο αποτελείται από συγκεκριμένη ορολογία. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι στο συγκεκριμένο κείμενο η ορολογία καταλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος του. Ως εκ τούτου, εντόπισα τους όρους που σχετίζονται με την ιατρική και τους συγκέντρωσα σε έναν πίνακα ενός αρχείου excel, το οποίο θα παραθέσω στη συνέχεια. Δημιούργησα κατά αυτόν τον τρόπο ένα γλωσσάρι που αποτελείται από τον αγγλικό όρο, την απόδοσή του στην ελληνική και την πηγή από όπου βρήκα την απόδοσή του. Υπήρχαν αρκετοί σύμπλοκοι όροι, κυρίως περιφραστικοί (π.χ. cardiovascular complication, heart failure, pro-inflammatory macrophage). Οι πηγές που χρησιμοποίησα ήταν έντυπα και ηλεκτρονικά λεξικά. Από τα έντυπα λεξικά χρησιμοποίησα κυρίως το Αγγλοελληνικό & Ελληνοαγγλικό λεξικό των Ιατρικών Όρων του Μιχαηλίδη, το οποίο με βοήθησε ιδιαίτερα. Πολύτιμη ήταν και η βοήθεια ηλεκτρονικών λεξικών, όπως του Glosbe και του Wordreference, τα οποία είναι γενικά λεξικά, αλλά κάποιες φορές μπορούν να προσφέρουν αποδόσεις και για ειδικούς όρους. Τα χρησιμοποίησα όμως και για άλλες λέξεις του κειμένου που με δυσκόλεψαν, αν και δεν αποτελούσαν ιατρικούς όρους. Ιδιαίτερη βοήθεια αποτέλεσε η ηλεκτρονική σελίδα του Γαληνού στην οποία υπάρχει μεταφρασμένη Ιατρική ορολογία. Η πηγή αυτή είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη για αυτό και τη χρησιμοποίησα αρκετά. Σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποίησα και παράλληλα κείμενα τόσο αγγλικά όσο και ελληνικά, κυρίως επίσημες ιστοσελίδες Πανεπιστημίων, διαλέξεις και συνέδρια ακόμα και ιστοσελίδες Νοσοκομείων, όπως το Τζάνειο. Τέλος, υπήρξαν κάποιες περιπτώσεις κατά τις οποίες η εύρεση απόδοσης ενός όρου ήταν ιδιαίτερα δύσκολη έως αδύνατη και για το λόγο αυτό δημιούργησα εξ αρχής τη μετάφραση του όρου. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποίησα παράλληλα κείμενα και λεξικά, ώστε να

κατανοήσω πρώτα τη σημασία του όρου και ύστερα να καταλήξω στη σύνθεσή του. Μερικά παραδείγματα είναι τα εξής: «aortic stiffness indice-δείκτης αορτικής δυσκαμψίας», «chronic hyperglycemic state-χρόνια υπεργλυκαιμική κατάσταση» και «glucose-lowering drug (GLD)-φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη». Όλοι οι όροι που δημιούργησα υπάρχουν στο γλωσσάρι που θα παραθέσω στο τέλος έχοντας τον χαρακτηρισμό (σύνθεση) στο τέλος της απόδοσης.

Θα ήθελα να σημειώσω πως και στη συγκεκριμένη περίπτωση της ορολογίας, η πληκτρολόγηση ενός όρου στη μηχανή αναζήτησης Google ήταν βοηθητική, για τη διαπίστωση της χρήσης του όρου και του βαθμού αποδοχής από τους ειδικούς. Ανάλογα με το πόσα και ποια αποτελέσματα μου παρουσίαζε αξιολογούσα την εγκυρότητά του. Παρατηρούσα, δηλαδή, τόσο τον αριθμό των αποτελεσμάτων όσο και σε τι είδους κείμενα παρουσιάζονται και τι ποιότητα έχουν αυτά τα κείμενα. Επιπλέον οι ενασχόληση και οι σημειώσεις από τα μαθήματα του κυρίου Κεραμίδα ήταν βοηθητικές για την ορολογία.

Έχοντας κάνει όλη αυτή την προετοιμασία, δηλαδή την κατανόηση του κειμένου αφετηρίας και τη δημιουργία του γλωσσαρίου, μπορούσα να ξεκινήσω τη μεταφραστική διαδικασία και να δημιουργήσω το κείμενο στόχο. Αρχικά, κατόπιν συνεννόησης με τον επόπτη καθηγητή κύριο Κεραμίδα, μετά τη μετάφραση ενός τμήματος του κειμένου αφετηρίας, γινόταν έλεγχος και επίλυση των αποριών που μπορεί να είχα. Έτσι, ήταν πιο εύκολο να γίνονται οι απαραίτητες αλλαγές και διορθώσεις από τον καθηγητή μου. Όπως ανέφερα και πιο πάνω χρησιμοποίησα κυρίως ηλεκτρονικά και έντυπα λεξικά. Αυτά αποτέλεσαν τα εργαλεία για τη δημιουργία του κειμένου στόχο, αφού εκτός από την ιατρική ορολογία, υπήρχαν και άλλες λέξεις που δεν γνώριζα και έπρεπε να συμβουλευτώ κάποιο λεξικό.

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, για τη μετάφραση ολόκληρου του κειμένου χρειάστηκε κάποιο διάστημα. Για το λόγο αυτό κατά τη μετάφραση του κειμένου αφετηρίας κατέγραφα κάθε σημείο που με δυσκόλευε. Στο σημείο αυτό, λοιπόν, θα ήθελα να παρουσιάσω τα προβλήματα και τις δυσκολίες που αντιμετώπισα κατά τη μεταφραστική διαδικασία αλλά και τους τρόπους με τους οποίους προχώρησα στην επίλυσή τους. Προσπάθησα να ομαδοποιήσω τις δυσκολίες αυτές, τις οποίες θα αναλύσω ευθύς αμέσως.

Πρώτα απ' όλα μία μεγάλη κατηγορία προβλημάτων αποτελούν τα πραγματολογικά προβλήματα. Σύμφωνα με την Nord (2014: 148-149), τα *πραγματολογικά μεταφραστικά προβλήματα* ανακύπτουν από τις διαφορές των περιστάσεων αυτών και μπορούν να εντοπιστούν με τη σύγκριση των εξωκειμενικών παραγόντων (πομπός, δέκτης, μέσο, χρόνος, χώρος, κίνητρο, κειμενική λειτουργία). Αποτελούν ίσως τα σημαντικότερα προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίσει ένας μεταφραστής. Στην ευρύτερη αυτή κατηγορία θα ήθελα να εντάξω τις δυσκολίες που αντιμετώπισα σχετικά με τα αρκτικόλεξα. Η ιατρική γλώσσα βρίθει αρκτικόλεξων, καθώς υπάρχουν όροι που χρησιμοποιούνται από ιατρούς και οι οποίοι είναι πολύπλοκοι και μακροσκελείς. Ως εκ τούτου, δημιουργούνται τα αρκτικόλεξα, για διευκόλυνση. Το κύριο πρόβλημα που αντιμετώπισα σε αυτή την κατηγορία είναι αν θα διατηρήσω το αγγλικό αρκτικόλεξο ή αν θα προχωρήσω σε μετάφρασή του στην ελληνική. Στο σημείο « *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure (HF) have a tremendous impact worldwide, markedly reducing life-expectancy and quality of life.*» συναντάμε δύο αρκτικόλεξα (*T2DM* και *HF*). Στη συγκεκριμένη περίπτωση, για να καταλήξω αν θα χρησιμοποιήσω το ελληνικό αρκτικόλεξο ή θα διατηρήσω το ήδη υπάρχον, έκανα έρευνα ελέγχοντας αν ο ελληνικός όρος διαθέτει αρκτικόλεξο το οποίο χρησιμοποιείται από τους ειδικούς. Έπειτα από σχετική έρευνα, κατέληξα πως και οι δύο αυτοί όροι διαθέτουν αρκτικόλεξο στην ελληνική και έτσι το χρησιμοποίησα στο κείμενο στόχο. Έπειτα, συναντάμε τα αρκτικόλεξα «*SNS*» και «*RAAS*» (...*the sympathetic nervous system (SNS), renin-angiotensin- aldosterone system (RAAS) activation,...*). Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, έκανα πάλι την ίδια έρευνα και διαπίστωσα πως σε αυτήν την περίπτωση η ελληνική απόδοση δεν διαθέτει αρκτικόλεξο. Οπότε μετέφρασα κανονικά τους όρους και διατήρησα το αρκτικόλεξο που υπάρχει στο κείμενο αφετηρίας σε παρένθεση. Αρκτικόλεξα της ίδιας φύσης παρατηρούνται και σε άλλα σημεία του κειμένου. Ενδεικτικά θα παραθέσω κάποια παραδείγματα: «... *this new class reduces the risk of major adverse cardiovascular events (MACE)...*», «... *Furthermore, it is known that SGLT-2i reduce blood pressure (BP),...*», « *There may also be a reduction in left ventricular (LV) mass index.*» και « *Seven isoforms of sodium-glucose cotransporter (SGLT) have been described...*». Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις μετέφρασα τον όρο στην ελληνική, αλλά διατήρησα το υπάρχον αρκτικόλεξο σε παρένθεση στη γλώσσα στόχο, καθώς δεν υπάρχει αντίστοιχο στην ελληνική γλώσσα που να χρησιμοποιείται από τους ειδικούς. Μία τελευταία περίπτωση στην κατηγορία των αρκτικόλεξων αποτελούν τα σύνθετα

αρκτικόλεξο. Τα ακόλουθα αρκτικόλεξα δεν προέρχονται από όρο της ιατρικής ορολογίας, αλλά είναι προϊόν σύνθεσης. Σχετικά παραδείγματα είναι τα εξής: «... regarding the effects of SGLT-2i on HF hospitalization (HHF)...», «... with a number-needed-to- treat (NNT) of 39 over 4 years...» και «... (HF with a reduced EF; HFrEF) with subjects with a history of HF without a known EF reduction.». Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η ελληνική απόδοση των όρων δεν μπορεί να αποδοθεί με αρκτικόλεξο και για το λόγο αυτό ακολούθησα την ίδια πρακτική, κρατώντας το αγγλικό αρκτικόλεξο σε παρένθεση δίπλα στην ελληνική απόδοση. Σε γενικές γραμμές μπορούμε να πούμε ότι η μετάφραση ενός αρκτικόλεξου έχει σημασία μόνον όταν χρησιμοποιείται στην ελληνική πραγματικότητα από τους ειδικούς (ιατρούς, ερευνητές). Σε πολλές περιπτώσεις, όπως διαπιστώθηκε, έχει παγιωθεί το αγγλικό αρκτικόλεξο ή δεν χρησιμοποιείται καθόλου ελληνική απόδοση. Για το λόγο αυτό η διατήρησή του σε παρένθεση είναι η καλύτερη λύση για διευκόλυνση του αναγνώστη, ώστε να γίνει κατανοητό και να μην προκληθούν συγχύσεις.

Στη συνέχεια, παρατηρούμε ότι στο κείμενο αναφέρονται σε κάποια σημεία χημικά στοιχεία «...resulting in attenuation of higher cytosolic Na^+ and Ca^{2+} concentrations and restored mitochondrial $[\text{Ca}^{2+}]$.». Ο προβληματισμός που είχα ήταν αν έπρεπε να κρατήσουμε τον τύπο που υπάρχει στο κείμενο αφετηρίας ή να γίνει μετάφραση στην ελληνική και να τεθεί ο τύπος σε παρένθεση. Ο μόνος τρόπος για να βρεθεί η λύση είναι η έρευνα σε παράλληλα κείμενα μέσω της οποίας διαπίστωσα πως μπορούμε να αφήσουμε τον τύπο όπως είναι και στο κείμενο αφετηρίας, από τη στιγμή που δεν υπάρχει ολογράφως.

Επιπλέον, μία ακόμα κατηγορία προβλημάτων αποτελούν τα πολιτισμικά προβλήματα. Όπως αναφέρει και η Nord (2014: 149-150), τα πολιτισμικά μεταφραστικά προβλήματα απορρέουν από τις διαφορές στις νόρμες και τις συμβάσεις που διέπουν τη λεκτική και μη λεκτική συμπεριφορά στους δύο εμπλεκόμενους πολιτισμούς. Παρόλο που το κείμενο αφετηρίας αποτελεί ένα ειδικό κείμενο με ιατρική ορολογία που απευθύνεται κυρίως σε ειδικούς, παρατηρούμε ότι ο τίτλος του κειμένου καταλήγει σε μία παροιμία: «*Hitting Two Birds with One Stone?*». Στη συγκεκριμένη περίπτωση θα ήταν καλό να διατηρήσουμε το ύφος του κειμένου στόχο. Για το λόγο αυτό αναρωτήθηκα, αρχικά, αν υπάρχει αντίστοιχη έκφραση στην ελληνική ή θα έπρεπε να δημιουργήσω μία αντίστοιχη που να διατηρεί το ύφος του κειμένου στόχο. Από τις γνώσεις που διαθέτω, αλλά και μέσω σχετικής έρευνας σε

ιστοσελίδες με παροιμίες, κατέληξα να την αποδώσω με την αντίστοιχη ελληνική παροιμία (*Με ένα σμπάρο δυο τρυγόνια*;). Ως εκ τούτου διατηρήθηκε το ύφος του κειμένου στόχο, διατηρώντας την παροιμία η οποία είναι γνωστή στο αναγνωστικό κοινό και συμφωνεί με τις συμβάσεις του πολιτισμού-στόχο.

Μία ακόμη κατηγορία προβλημάτων που αναφέρει η Nord είναι τα γλωσσικά προβλήματα. Σύμφωνα με τη Nord (2014: 150-151), τα *γλωσσικά μεταφραστικά προβλήματα* παρατηρούνται μόνο σε συγκεκριμένα ζεύγη γλωσσών, όπως συμβαίνει με τις ψευδοφίλιες λέξεις, καθώς και στις περιπτώσεις που στη γλώσσα-στόχο υπάρχουν περισσότεροι του ενός όροι για έναν και μόνο όρο της γλώσσας-πηγής ή όταν δεν υφίσταται ισοδύναμος όρος στη γλώσσα-στόχο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, συνάντησα όρο με πολλαπλές αποδόσεις, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ισοδύναμος όρος στην ελληνική. Ο όρος αυτός είναι: «*a class effect*». Για να καταφέρω να τον αποδώσω στην ελληνική, ανέτρεξα σε παράλληλα κείμενα, Αγγλικά και Ελληνικά. Ωστόσο, κάθε φορά εμφανίζεται διαφορετικά, ανάλογα με το νόημα του κειμένου. Επομένως, αποφάσισα να τον αποδώσω ως «*επίδραση κατηγορίας*» καθώς στο κείμενο αφετηρίας αναφέρεται στην επίδραση του φαρμάκου μετά από αναλύσεις του, μελέτες και κλινικές δοκιμές. Όπως γίνεται αντιληπτό δεν υπάρχει ισοδύναμος όρος στην ελληνική και η απόδοσή του έγινε με βάση το συγκεκριμένο, ώστε να αποδοθεί όσο γίνεται καλύτερα το νόημα. Τέλος, κατέληξα πως αυτή είναι η σωστή απόδοση του «*a class effect*» στο παρόν κείμενο πριν την χρησιμοποιήσω στη μετάφραση του, μέσω παράλληλων κειμένων, όπως άρθρα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), αλλά και μέσω ηλεκτρονικών λεξικών, όπως το «Λεξικό όρων Υγιεινής και Επιδημιολογίας». Μία ακόμη περίπτωση που θα μπορούσαμε να εντάξουμε σε αυτή την κατηγορία αφορά τη σύνταξη του κειμένου αφετηρίας. Συγκεκριμένα, σε αρκετά σημεία του κειμένου υπάρχει μακροπερίοδος λόγος. Ενδεικτικά, θα παραθέσω ορισμένα παραδείγματα: «*Beyond hyperglycemia and its metabolic consequences (such as increased free fatty acids, formation of advanced glycation end products, cytokines, enzymatic O-GlcNAcylation of cardiomyocyte proteins, and impaired cardiac insulin metabolic signaling), other mediators have been implicated, i.e., changes in myocardial metabolism and perfusion (through microvascular dysfunction), oxidative stress, inflammation, autonomic dysfunction, the sympathetic nervous system (SNS), renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation, reduced nitric oxide bioavailability,*

endoplasmic reticulum stress, and increased collagen-based cardiomyocyte and extracellular matrix stiffness, resulting in cardiac remodeling, with development and progression of diabetic cardiomyopathy.», « *A subanalysis demonstrated that there also seems to be a modest reduction of MI (HR = 0.85) and stroke (HR = 0.83). CVD-REAL Nordic was only applied to Denmark, Norway, and Sweden and it found that SGLT-2i initiation was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality (HR = 0.53) and all-cause mortality (HR = 0.51), MACE (HR = 0.78), and HHF (HR = 0.70), without significant differences regarding nonfatal MI, nonfatal stroke, or atrial fibrillation.» και «Some experimental studies have proven that SGLT-2i exert a consistent anti-inflammatory and antifibrotic effect, which has been best described in the kidney, with attenuation of infiltration of inflammatory cells (i.e., pro-inflammatory macrophages), accumulation of extracellular matrix, oxidative stress, and expression of some inflammatory markers, such as MCP-1, osteopontin, RANTES, IL-6, p65, ICAM-1, PAI1, TGF- β , CTGF, TLR4, NF κ B, AP-1 binding, collagen IV expression, CCL2, CD14, TIMP2, and Nox-4.».*

Όπως παρατηρούμε, στο κείμενο αφετηρίας υπάρχουν μεγάλες και πυκνές σε νόημα προτάσεις με έντονη ορολογία. Το τελευταίο παράδειγμα μάλιστα αποτελεί μια παράγραφο η οποία είναι μια ολόκληρη πρόταση. Χρειάστηκε αρκετός χρόνος και ανάλυση ώστε να γίνει αντιληπτό το νόημα και να αποδοθεί σωστά στην ελληνική, καθώς ήταν δύσκολο να τις χωρίσω διότι η κάθε πρόταση αποτελούταν από παρενθέσεις και επιπλέον επεξηγήσεις. Προσπάθησα, λοιπόν, να αποδώσω το νόημα όσο καλύτερα γίνεται, παρόλο που διατήρησα τον μακροπερίοδο λόγο.

Συνοψίζοντας, η μετάφραση ενός τεχνικού κειμένου και μάλιστα ιατρικού δεν αποτελεί μία εύκολη υπόθεση. Απαιτείται μεγάλη προσοχή και ακρίβεια στην απόδοση του νοήματος, η οποία προέρχεται από την ανάλυση και ερμηνεία του νοήματος του κειμένου αφετηρίας. Πρέπει να δοθεί, επίσης, μεγάλη προσοχή στην ποιότητα και το ύφος του κειμένου στόχο, ώστε να υπάρχει συνοχή και συνεκτικότητα στο κείμενο και να γίνεται απολύτως κατανοητό από το ελληνικό κοινό. Γεγονός που αποτελεί και τον απώτερο σκοπό μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνικά Έντυπα και Ηλεκτρονικά Λεξικά:

- Γ. Μιχαηλίδη, Αγγλοελληνικό και Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων, Εκδ. Κωνσταντάρα, Αθήνα 2005
- IATE – Online λεξικό: <https://iate.europa.eu/home>
- Dr. GKELIS Medical Lexicon - Ιατρικό λεξικό δρ. Δ.Ν. Γκέλη. (n.d.). <https://gkelismedicallexicon.gr/index.php>
- Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - Αρχική. (n.d.). <https://www.eof.gr/>
- Πέργαμος - Βιβλιοθήκη και Κέντρο Πληροφόρησης Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. (n.d.). <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/index.html>
- ΛΕΞΙΚΟ ΟΡΩΝ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ. (n.d.-k). https://eclass.uth.gr/modules/document/file.php/DIB_P_137/%CE%9B%CE%B5%CE%BE%CE%B9%CE%BA%CF%8C%20%CF%8C%CF%81%CF%89%CE%BD%20%CF%85%CE%B3%CE%B9%CE%B5%CE%B9%CE%BD%CE%AE%CF%82%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%B5%CF%80%CE%B9%CE%B4%CE%B7%CE%BC%CE%B9%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%AF%CE%B1%CF%82.pdf
- Κωδικοποιήσεις - Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων. Γαληνός - Φαρμακευτικός οδηγός. (n.d.). <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/lists>
- English to Greek. Glosbe. (n.d.). <https://el.glosbe.com/en/el/English>

Ξένα Έντυπα Λεξικά:

- Ema. (n.d.). Glossary. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/about-website/glossary>
- Dictionary of English . (n.d.-b). <https://www.wordreference.com/definition/>

Ελληνική Ηλεκτρονική Βιβλιογραφία και Κείμενα Αναφοράς:

- Τμήμα Ιατρικής- Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Διδακτορικές διατριβές. (n.d.). <https://www.med.auth.gr/content/didaktorikes-diatrives>
- Melkaoui, A.-R. (1993, January 1). ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑ-ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΑΝΤΙΩΘΗΣΕΩΣ, ΕΜΦΥΤΕΥΘΕΙΣΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΙΟΥΣΑ ΑΟΡΤΗ ΣΕ ΔΥΟ ΔΙΑΔΟΧΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ. Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών: Αρχική. <https://www.didaktika.gr/eadd/handle/10442/5200>
- OnMed. (2018, May 14). Ουρικό οξύ: Ποιες είναι οι φυσιολογικές τιμές - ποια συμπτώματα δείχνουν ότι είναι αυξημένο. Onmed.gr. <https://www.onmed.gr/ygeia/story/337499/ouriko-oksy-ta-dyo-vasika-symptomata-poia-einai-ta-oria>
- Team, H. (2018, March 6). Καρδιαγγειακές επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας: Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ. hygeia.gr. <https://www.hygeia.gr/kardiaggeiakes-epiplotikes-tis-xronias-nefrikis-aneparkeias-2/>
- Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος: From the heart. Novartis Greece. (n.d.-a). <https://www.novartis.com/gr-el/athirosklirotiki-kardiaggeiaki-nosos-from-heart>
- ΑΡΘΡΑ. Current Medical Journal. (n.d.). <https://cmj.gr/category/abstracts/>
- Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια Από ... - TZANEIO. (n.d.-a). http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika_xronika/p10-1-3.pdf
- Θέματα για γιατρούς - Αρχεία. Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο, μονάδες αιμοκάθαρσης. (n.d.). <https://www.nefrologiko.gr/themata-giatroys/>
- attikon, P. by. (2022, January 4). Άρθρα για το κοινό " Β' πανεπιστημιακή καρδιολογική Κλινική Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "αττικών." Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική. <https://cardiologyattikon.gr/category/%ce%ac%cf%81%ce%b8%cf%81%ce%b1-%ce%b3%ce%b9%ce%b1-%cf%84%ce%bf-%ce%ba%ce%bf%ce%b9%ce%bd%cf%8c/>
- Ε-Ενδοκρινολογία. (n.d.-b). <https://e-endocrinology.gr/wp-content/uploads/2014/05/15-15.pdf>

- Αορτική δυσκαμψία και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2. (n.d.-g). http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika_xronika/p18-2-4.pdf
- E-learning. ΓΝ Ηρακλείου Βενιζέλειο. (2019, July 3). <https://www.venizeleio.gr/ypiresies/ekpaideysi/ekpaideytiki-kategoria/>
- Αρτηριακή Υπέρταση. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. (2019, June 12). <https://eody.gov.gr/disease/artiriaki-ypertasi/>
- ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ... (n.d.-h). https://repo.lib.duth.gr/jspui/bitstream/123456789/11792/4/AggelakoudisA_2019.pdf
- Νοσοκομείο Ευαγγελισμός. (n.d.). BIBΛΙΟΘΗΚΗ. <https://www.evangelismos-hosp.gr/index.php/bibliothikh>
- Διαβήτης. Medical PharmaQuality. (2023, September 11). <https://medicalpq.gr/%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82-%CF%84%CF%8D%CF%80%CE%BF%CF%85-2/>
- Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. (2022b, March 1). Καρδιακή ανεπάρκεια. <https://www.hcs.gr/astheneis-koino/kardiaki-aneparkeia/>
- Λεπτό έντερο. (n.d.). <https://sotiropoulos-georgios.gr/lepto-entero/>
- Νεφρολογία Αιματολογικά Νοσήματα και Νεφρός. (n.d.-k). <http://bpathologiki.med.uoa.gr/images/AIXMES2018/Skalioti.pdf>
- ΟΓΚΟΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ. Όμιλος Ιατρικού Κέντρου. (n.d.). <https://www.iatriko.gr/el/content/ogkos-plasmatos-aimatos-1?cl=609>
- Σάκχαρο (γλυκόζη) ούρων - διαγνωστικές εξετάσεις: Διαγνωστική Αθηνών'. Διαγνωστικές Εξετάσεις | Διαγνωστική Αθηνών. (n.d.). <https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/sakxaro-glukozi-ouron-436>
- Στεφανιαία Μικροαγγειακή δυσλειτουργία ή Σύνδρομο X. (n.d.). <https://www.eumedline.eu/post/Stefaniaia-Mikroaggeiakh-Dysleitoyrgia-h-Syndromo-X>
- SARS-COV-2 - Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο (n.d.-d). https://www.uoa.gr/fileadmin/user_upload/PDF-files/anakoinwseis/themata_ygeias/2023/3001_protasi_gia_xorigisi_etisiou_e_mvoliou_gia_ton_SARS-CoV-2.pdf

- ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ. (n.d.-n). <https://www.greekmetrology.gr/docs/5th-congress/full-papers/03-chemical/05.pdf>

Ξένη Ηλεκτρονική Βιβλιογραφία:

- Generalized interval-based polynomial approximations to functions in applied mechanics by using the method of quantifier elimination. (n.d.-c). <https://nemertes.library.upatras.gr/server/api/core/bitstreams/7f75e4a1-632c-4c82-a38c-faab629acd84/content>
- Public health - european commission. Union Register of medicinal products. (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm
- SGLT2 inhibitors: Information on potential risk of toe amputation to be . (n.d.-e). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-sglt2-inhibitors-information_en.pdf
- Oxford Textbook of Clinical Nephrology (n.d.). nephros. <https://nephros.gr/oxford-textbook-of-clinical-nephrology>

Συγγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν για την τεκμηρίωση του σχολιασμού:

- Βλαχόπουλος Σ. (2010): Μετάφραση και Δημιουργικότητα, Αθήνα, Κλειδάριθμος
- Κεντρωτής Γ. (1996): Θεωρία και Πράξη της Μετάφρασης, Αθήνα, Δίαυλος
- Κεραμίδας Σ. Γ. (2015): Ζητήματα Ορολογίας στην Τεχνική Μετάφραση, Αθήνα, Δίαυλος
- Φλώρου Ε. (2010): Μετάφραση ιατρικής ορολογίας από την Αγγλική προς την Ελληνική γλώσσα: Προβλήματα και Στρατηγικές, Στη 2η Συνάντηση Ελληνόφωνων Μεταφρασεολόγων ΑΠΘ, 7-9 Μαΐου 2009. Θεσσαλονίκη.
- Nord C. (2014): Η μετάφραση ως στοχευμένη δραστηριότητα. Εισαγωγή στις λειτουργικές προσεγγίσεις. Μετάφραση-Προσαρμογή: Σ. Γραμμενίδης- Δ. Λάμπρου. Επιστημονική Επιμέλεια: Σ. Γραμμενίδης, Αθήνα, Δίαυλος