

## Η επίδραση της βιλνταγλιπτίνης στην αορτική σκληρία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

**Ι. Ζωγράφου<sup>1</sup>**  
**Χ. Σαμπάνης<sup>1</sup>**  
**Ε. Γκαλιαγκούση<sup>2</sup>**  
**†Φ. Ηλιάδης**  
**Ε. Σπέντζου<sup>1</sup>**  
**Α. Μπίνας<sup>1</sup>**  
**Α. Σαχινίδης<sup>1</sup>**  
**Σ. Δούμα<sup>2</sup>**

### Περίληψη

**Εισαγωγή-σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση ενός αναστολέα της διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4 (DPP-4), της βιλνταγλιπτίνης, στη φλεγμονώδη διεργασία και στην αορτική σκληρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2.

**Ασθενείς και μέθοδοι:** Η μελέτη ήταν ανοικτή, τυχαιοποιημένη και συμμετείχαν 64 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c: 7%-9%), που δεν ελάμβαναν καμία αντιδιαβητική αγωγή. Οι 32 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 850 mg δύο φορές ημερησίως και οι υπόλοιποι 32 να λάβουν μετφορμίνη 850 mg δύο φορές ημερησίως και επιπλέον βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές ημερησίως επί 6 μήνες. Σε όλους τους ασθενείς διερευνήθηκε η μεταβολή της αορτικής σκληρίας με τον προσδιορισμό της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (cfPWV), στη hs-CRP, στη γλυκαιμική ρύθμιση, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και στο σωματικό βάρος (ΣΒ) στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες.

**Αποτελέσματα:** Η επιπρόσθετη χορήγηση βιλνταγλιπτίνης στη μετφορμίνη για 6 μήνες, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της hs-CRP και της HbA1c ( $p < 0,05$ ), ωστόσο δεν επηρέασε την αρτηριακή σκληρία όπως αυτή προσδιορίστηκε με τη μέτρηση της cfPWV. Επίσης δεν υπήρξαν μεταβολές στην ΑΠ, στο ΣΒ και στο λιπιδαιμικό προφίλ.

**Συμπεράσματα:** Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης για 6 μήνες μείωσε τη φλεγμονώδη διεργασία και βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην αρτηριακή σκληρία.

### Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ, λόγω πρώιμης και επιθετικής μορφής αθηροσκλήρωσης<sup>1,2</sup>. Μεγάλες μελέτες στο παρελθόν, όπως η UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) και η PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events), έδειξαν σημαντικά οφέλη στις μικροαγγειακές επιπλοκές από τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, χωρίς να τεκμηριώσουν παρόμοια αποτελέσματα στις μακροαγγειακές επιπλοκές<sup>3,4</sup>. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια οι νέες θεραπείες που έχουν αναπτυχθεί για τον ΣΔ τύπου 2 δημιούργησαν προσδοκίες για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μεταξύ των νέων θεραπειών, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατηγορία φαρμάκων που σχετίζεται με τη δράση των ιν-

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο,  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

κρετινών ορμονών. Στα ινκρετινομιμητικά φάρμακα περιλαμβάνονται οι αγωνιστές των υποδοχέων του γλουκαγονόμορφου πολυπεπτιδίου (GLP-1) και οι αναστολείς DPP-4. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα φάρμακα αυτά εκτός από την επίδρασή τους στον γλυκαιμικό έλεγχο, έχουν αντιφλεγμονώδη και πιθανόν και καρδιοπροστατευτική δράση<sup>5-9</sup>. Το ένζυμο DPP-4 εκφράζεται στα φλεγμονώδη κύτταρα και η αναστολή του μειώνει την ενεργοποίηση και τη χημειοταξία των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα με επακόλουθο τη μείωση της φλεγμονής και την επιβράδυνση της αθηροσκλήρωσης<sup>6</sup>. Επιπλέον, οι υποδοχείς GLP-1R εκφράζονται σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων τα μυοκαρδιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων, όπου η διέγερσή τους φαίνεται να προκαλεί αγγειοχάλαση και μείωση του οξειδωτικού στρες<sup>9</sup>. Η βιλνταγλιπτίνη είναι ένας αναστολέας DPP-4 που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2.

Εκτός από τους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρωσης, τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί η αρτηριακή σκληρία και η συσχέτισή της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>10,11</sup>. Υποστηρίζεται από μελέτες ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας σε διάφορους πληθυσμούς, μεταξύ των οποίων και των ασθενών με ΣΔ<sup>12</sup>. Οι ακριβείς μηχανισμοί που ευθύνονται για την αυξημένη αρτηριακή σκληρία στους διαβητικούς δεν είναι απόλυτα γνωστοί, ωστόσο πιθανολογείται η συμβολή τόσο δομικών όσο και λειτουργικών μεταβολών στο αγγειακό τοίχωμα. Συγκεκριμένα, το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον με την αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης αλλά και τη γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών μεταβάλλει την ελαστικότητα των αγγειακών δομών μέσω τροποποίησης της ελασίνης και των υπολοίπων συστατικών του υποστρώματος των μεγάλων αγγείων, όπως της αορτής<sup>13</sup>.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της βιλνταγλιπτίνης στη φλεγμονώδη διεργασία και στην αορτική σκληρία ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

## Ασθενείς και Μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τον σκοπό της μελέτης και έδωσαν ενυπόγραφο συγκατάθεση. Το πρωτό-

κολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του ΑΠΘ και διενεργήθηκε σε συμφωνία με τις επιταγές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, σχετικά με τους ηθικούς κανόνες και κώδικες που πρέπει να διέπουν την ιατρική έρευνα.

Συμπεριελήφθησαν 64 ασθενείς με διάγνωση ΣΔ 2 οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν: 1) ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 2 (τους τελευταίους 3 μήνες) που δεν ελάμβαναν καμία φαρμακευτική αγωγή, 2) ηλικία  $\geq 18$  και  $\leq 70$  ετών, 3) ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c 7%-9%), παρά τη δίαιτα και την άσκηση που είχε εφαρμοσθεί σε όλους τους ασθενείς επί 3 μήνες.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με παρουσία: 1) εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου και ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, 2) μη ελεγχόμενης αρτηριακής υπέρτασης (συστολική ΑΠ  $> 180$  mmHg και / ή διαστολική ΑΠ  $> 110$  mmHg), 3) δυσλιπιδαιμίας με ολική χοληστερόλη  $> 350$  mg/dl και τριγλυκερίδια  $> 400$  mg/dl, 4) νεφρικής ανεπάρκειας σταδίου 2 (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 5) δυσανεξίας στη μετφορμίνη.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $54,4 \pm 10,9$  χρόνια και η διάρκεια παρακολούθησής τους ήταν 6 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, α) την ομάδα ελέγχου που ελάμβανε μετφορμίνη 850 mg δύο φορές ημερησίως και β) την ομάδα μελέτης που ελάμβανε μετφορμίνη 850 mg δύο φορές ημερησίως και επιπλέον βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές ημερησίως επί 6 μήνες. Τόσο η αντιυπερτασική όσο και η υπολιπιδαιμική αγωγή παρέμειναν αμετάβλητες κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης.

Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία στην αρχή της μελέτης και μετά 6 μήνες. Στις δύο αυτές επισκέψεις διενεργήθηκε, μετά από ολονύκτια νηστεία, αιμοληψία για εργαστηριακό έλεγχο της γλυκόζης νηστείας, της HbA1c, του λιπιδαιμικού προφίλ και της hsCRP.

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας έγινε με προσδιορισμό της ελαστικότητας της αορτής με τη μέθοδο μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας (carotid femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV) με το μηχάνημα Sphygmocor στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Οι ασθενείς έρχονταν νηστικοί και η εξέταση γινόταν μετά από ανάπαυση επί 10 λεπτά σε ύπτια θέση. Συγκεκριμένα,

γινόταν εφαρμογή του τονόμετρου στο δέρμα επάνω από τη δεξιά κοινή καρωτίδα και τη δεξιά μηριαία αρτηρία και καταγράφονταν οι αντίστοιχες κυματομορφές. Η cfPWV υπολογιζόταν αυτόματα από τη συσκευή, μετά από τουλάχιστον 15 διαδοχικές κυματομορφές με καλό δείκτη ποιότητας. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον κύριο ερευνητή.

Το σωματικό βάρος (ΣΒ) μετρήθηκε με ελαφρύ ρουχισμό, ενώ το ύψος στο πλησιέστερο 0,5 cm. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως το πηλίκο με αριθμητή το βάρος σώματος σε χιλιόγραμμα και παρονομαστή το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Η περιμέτρος της μέσης μετρήθηκε αμέσως πάνω από τη λαγόνιο ακρολοφία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελέγχθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης καθώς και η εμφάνιση υπογλυκαιμίας.

## Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, έκδοση 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL). Τα δεδομένα αναφέρονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation, M  $\pm$  SD). Η στατιστική επεξεργασία δύο εξαρτημένων δειγμάτων έγινε με το paired-samples t test και μεταξύ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων έγινε με το independent-samples t-test. Το Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων. Σε όλες τις περιπτώσεις, τιμή  $p < 0,05$  (σε δίπλευρο έλεγχο, 2-tailed p) θεωρήθηκε σημαντική.

## Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν εξήντα τέσσερις ασθενείς (38 άνδρες και 26 γυναίκες). Στην ομάδα Α (ομάδα βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης) τυχαιοποιήθηκαν 32 άτομα (18 άνδρες και 14 γυναίκες) με μέση ηλικία 52+11,2 έτη (μέση τιμή +SD) και βάρος 90,1+14,3 kg. Στην ομάδα Β (ομάδα μετφορμίνης – ομάδα ελέγχου) τυχαιοποιήθηκαν άλλα 32 άτομα (20 άνδρες και 12 γυναίκες) με μέση ηλικία 56+10,5 έτη και βάρος 93,9+20,7 kg. Δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αρχή της μελέτης στα βασικά χαρακτηριστικά, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Στους 6 μήνες υπήρχε σημαντική μείωση της HbA1c και στις δύο ομάδες, αλλά στην ομάδα της

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών στην αρχή της μελέτης.

	<b>Ομάδα Α</b> <b>(βιλνταγλιπτίνης)</b> <b>n=32</b>	<b>Ομάδα Β</b> <b>(ελέγχου)</b> <b>n=32</b>
Ασθενείς (Α/Γ)	18/14	20/12
Ηλικία (έτη)	52+11,2	56+10,5
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	31,6+4,6	32,2+5,9
Βάρος Σώματος (kg)	90,1+14,3	93,9+20,7
Μέση (cm)	106,5+9,5	112,4+13,8
Συστολική ΑΠ (mmHg)	134,5+16,1	131,1+16
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	82,1+11,7	79,2+10,8
HbA1c (%)	8,1+0,8	8,0+0,8
Γλυκόζη (mg/dl)	145,5+39,4	142,3+27,5
Χοληστερόλη (mg/dl)	187,3+35	195,7+51,1
LDL (mg/dl)	103,3+30,7	114,7+42,5
HDL (mg/dl)	46,6+10,1	45,7+10,0
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	178,5+81,9	176,8+65
cfPWV (m/sec)	8,6+2,1	8,9+2,0
hs-CRP (mg/L)	3,4+2,8	2,5+2,3
Αντιυπερτασικά (%)	40,6	43,8
Στατίνες (%)	40,6	53,1
Κάπνισμα (%)	21,9	28,1

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  SD. Α: άνδρες, Γ: γυναίκες, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, Γλυκόζη: γλυκόζη νηστείας, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, cfPWV: καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα αγωγής σφνγματικού κύματος, hs-CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, Αντιυπερτασικά: ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης, Στατίνες: ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν αγωγή με στατίνες κατά τη διάρκεια της μελέτης, Κάπνισμα: ποσοστό ασθενών που κάπνιζαν. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

βιλνταγλιπτίνης ήταν μεγαλύτερη ( $p < 0,05$  μεταξύ των δύο ομάδων). Επίσης, σημαντική μείωση παρουσίασαν τα επίπεδα της hs-CRP στην ομάδα Α, ενώ δεν υπήρξε μεταβολή στην ομάδα Β (hs-CRP ομάδα Α: Δ στους 6 μήνες  $-1,1 \pm 1,8$  mg/L έναντι  $0,4 \pm 2,8$  mg/L στην ομάδα Β,  $p < 0,05$  μεταξύ των ομάδων). Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στην αορτική σκληρία, όπως μετρήθηκε με την cfPWV κατά τη διάρκεια της μελέτης εντός των ομάδων και μεταξύ των ομάδων (cfPWV ομάδα Α: Δ στους 6 μήνες  $-0,3 \pm 1,5$  m/sec έναντι  $0,2 \pm 1,8$  m/sec ομάδα Β,  $p = NS$  μεταξύ των ομάδων). Επίσης, δεν υπήρξαν μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ, την ΑΠ και το ΣΒ μεταξύ των δύο ομάδων. Όλα τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Μεταβολή στους 6 μήνες.

Παράμετροι	Ομάδα Α (βιλνταγλιπτίνης) n=32			Ομάδα Β (ελέγχου) n=32			
	Αρχή μελέτης	Στους 6 μήνες	P1	Αρχή μελέτης	Στους 6 μήνες	P1	P2
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	31,6+4,6	31,2+4,3	<0,05	32,4+5,8	31,8+5,8	<0,05	NS
Βάρος Σώματος (kg)	90,1+14,3	88,9+13,7	<0,05	93,9+20,7	92,6+20,7	<0,05	NS
Μέση (cm)	106,5+9,5	105,5+9,3	<0,05	112,4+13,9	110,6+14,2	<0,05	NS
cfPWV (m/sec)	8,6+2,1	8,3+1,4	NS	8,9+2	9,1+2,3	NS	NS
hs-CRP (mg/L)	3,4+2,8	2,3+2,1	<0,05	2,5+2,3	2,9+2,2	NS	<0,05
HbA1c (%)	8,1+0,8	6,4+0,6	<0,05	8,0+0,8	6,8+0,7	<0,05	<0,05
Γλυκόζη (mg/dl)	145,5+39,4	112,3+18,3	<0,05	142,3+27,5	131,0+25,1	<0,05	0,05
Χοληστερόλη (mg/dl)	187,3+35	179,1+33,7	NS	195,7+51,1	183,5+43	NS	NS
HDL (mg/dl)	46,6+10,1	47,9+11,6	NS	45,7+10	48,8+10,6	<0,05	NS
LDL (mg/dl)	103,3+30,7	99,8+30,8	NS	114,7+42,5	103,1+36,9	NS	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	178,5+81,9	159,8+72,8	NS	176,8+64,9	152,4+71,3	NS	NS
Συστολική ΑΠ (mmHg)	134,5+16,1	130,6+15,9	NS	131,1+16	133,7+15,8	NS	NS
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	82,1+11,7	83,0+11,1	NS	79,2+10,8	81,4+10,8	NS	NS

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD.

P1: η διαφορά στην ίδια ομάδα στους 6 μήνες.

P2: η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

## Συζήτηση

Στη μελέτη μας, η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης επιπρόσθετα της μετφορμίνης για 6 μήνες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, βελτίωσε την hs-CRP και τη γλυκαιμική ρύθμιση, εντούτοις δεν επηρέασε την αορτική σκληρία.

Είναι αδιαμφισβήτητη γνώση ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΣΔ λόγω πρώιμης και εκτεταμένης αθηρωμάτωσης, η οποία θεωρείται φλεγμονώδης διεργασία. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε πρώιμη αθηρωμάτωση στα άτομα με ΣΔ είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, την ενεργοποίηση μεταβολικών οδών και τη μείωση της σύνθεσης και της δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου<sup>14-16</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί μια επιπλέον παράμετρος, η αρτηριακή σκληρία. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας σε διάφορες ομάδες ασθενών, μεταξύ των οποίων και σε ασθενείς με ΣΔ<sup>10,11</sup>. Η επίδραση των φαρμάκων που σχετίζονται με τη δράση των ινκρετινών ορμονών, όπως οι αναστολείς DPP-4, στους μηχανισμούς αρτηριακής σκληρίας και κατ' επέκταση στην αθηρωμάτωση

και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτέλεσε το ερέθισμα για τη διενέργεια της παρούσας μελέτης.

Η μελέτη της αρτηριακής σκληρίας έγινε με προσδιορισμό της ελαστικότητας της αορτής με τη μέθοδο μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας (cfPWV). Η μέθοδος αυτή θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» και έχει τη χρησιμότητα της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ.

Στη μελέτη μας η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης δεν επηρέασε την αορτική σκληρία, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της cfPWV. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μικρός αριθμός μελετών που αφορούν την επίδραση των φαρμάκων αυτών στην αρτηριακή σκληρία. Σε μια από αυτές, οι Dunjak και συν. διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αναστολέων DPP-4 για τρεις μήνες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν επηρέασε την PWV, μείωσε, όμως, τον κεντρικό δείκτη ενίσχυσης και την hs-CRP<sup>17</sup>. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές χορήγησαν δύο διαφορετικούς αναστολείς DPP-4, σιταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη, ενώ τρεις ασθενείς ελάμβαναν επιπλέον σουλφονουλουρία και, συνεπώς, δεν μπορεί να γίνει σύγκριση με τα δικά μας αποτελέσματα. Αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα από τις μελέτες με άλλα



φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Συγκεκριμένα, οι Kogep και συν. διαπίστωσαν ότι η χορήγηση σιταγλιπτίνης έναντι της χορήγησης γλιβενκλαμίδης για 3 μήνες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν είχε καμία επίδραση στην αρτηριακή σκληρία όπως αυτή προσδιορίστηκε με τον κεντρικό δείκτη ενίσχυσης<sup>18</sup>. Αντίθετα, η χορήγηση αναγλιπτίνης για 6 μήνες είχε ευνοϊκά αποτελέσματα στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2<sup>19</sup>.

Υπάρχουν διάφορες εξηγήσεις για τη μη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών με ΣΔ. Ένας λόγος πιθανόν να είναι η μικρή διάρκεια της θεραπείας, η οποία ήταν ανεπαρκής για να επαγάγει οποιαδήποτε ευεργετική δομική αλλαγή στο αρτηριακό τοίχωμα. Επιπλέον, αν και η βιλνταγλιπτίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών, δεν είχε καμία επίδραση στην ΑΠ και τον ΔΜΣ που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αορτική σκληρία.

Στη μελέτη μας η βιλνταγλιπτίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της hs-CRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρόμοια αποτελέσματα για τη βιλνταγλιπτίνη αλλά και για άλλους αναστολείς DPP-4 περιγράφονται τόσο σε πειραματικές όσο και κλινικές μελέτες, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά πιθανόν έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιαθηροσκληρωτική δράση<sup>20,21</sup>. Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που δείχνει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP με τη βαρύτητα και με την έκταση της αθηρωματικής νόσου, και επομένως η μείωση των επιπέδων της θα μπορούσε, πιθανά, να σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στην παρούσα εργασία η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ήταν σημαντική στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μείωση της HbA1c 1,7% έναντι 1,2% στην ομάδα ελέγχου). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι οι αναστολείς DPP-4 μεταβάλλουν την HbA1c από 0,4% έως 1,1%, είτε ως προσθήκη σε άλλες θεραπείες, είτε ως μονοθεραπεία<sup>22,23</sup>. Υπενθυμίζεται ότι οι ασθενείς που μελετήσαμε δεν ελάμβαναν προηγουμένως κάποια άλλη θεραπεία.

Η χορήγηση της βιλνταγλιπτίνης δεν είχε καμία επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Παρ' όλο που υπάρχουν μελέτες όπου φαίνεται ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής στο λιπιδαιμικό προφίλ, τα φάρμακα αυτά θεωρούνται ότι έχουν ουδέτερη δράση τόσο στην ολική χοληστερόλη, όσο στην LDL και στην HDL<sup>22,24</sup>.

Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης επί 6 μήνες στους ασθενείς της ερευνητικής μας εργασίας δεν επηρέασε στατιστικώς σημαντικά την ΑΠ. Από κλινικές μελέτες υπάρχουν αρκετά δεδομένα για μείωση της ΑΠ με χορήγηση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1<sup>25</sup>. Αντίθετα, οι αναστολείς DPP-4, παρ' όλο που σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε ότι δρουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αυξάνουν τη νατριούρηση, σε κλινικές μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε ότι ασκούν κάποια σημαντική επίδραση στην ΑΠ, γεγονός που συμφωνεί και με τα δικά μας αποτελέσματα<sup>26</sup>. Τέλος, ουδέτερη ήταν και η επίδραση στο ΣΒ και τον ΔΜΣ.

Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη χωρίς κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας. Η φαρμακευτική αγωγή ήταν καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς, ενώ δεν υπήρξε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.

## Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η προσθήκη βιλνταγλιπτίνης σε μετροφομίνη για περίοδο 6 μηνών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν ήταν σε προηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή, βελτίωσε τη γλυκαιμική ρύθμιση και μείωσε τη φλεγμονώδη εξεργασία. Ωστόσο, η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη δεν επηρέασε την αορτική σκληρία, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την cfPWV.

## Abstract

**Zografou I, Sampanis Ch, Gkaliagkousi E, Iliadis F, Spentzou E, Binas A, Sahinidis A, Douma S. Effect of vildagliptin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 4: 260-265.**

The purpose of this study was to evaluate the effect of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, vildagliptin, on arterial stiffness (AS) and hs-CRP in patients with type 2 diabetes (T2DM). Sixty-four drug-naive diabetic patients, with inadequate glycemic control, participated in this randomized, open-label study. Half of the patients received metformin 1.700 mg/day and the other half of them received metformin 1.700 mg/day plus vildagliptin 100 mg/day for 6 months. AS was measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). Body weight (BW), body mass index (BMI), blood pressure (BP), hsCRP, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG) and lipid profile have also been measured. We found that vildagliptin in combination with metformin improved hs-CRP and HbA1c ( $p < 0,05$ ) but had no

effect on cfPWV, BP, BW, BMI and lipid profile, compared with metformin alone (p=NS). In conclusion, the addition of vildagliptin to metformin for a period of six months seems to improve glycemic control and inflammation but has no effect on AS in drug-naive patients with T2DM.

## Βιβλιογραφία

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2005. Prevalence, numerical estimates, projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. Brand FN, Abbot RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication and risk of cardiovascular events. The Framingham study. *Diabetes* 1989; 38: 504-509.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. Holman R, Retnakaran R, Farmer A, Stevens R. PROactive study. *Lancet* 2006; 367: 25-26.
5. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2581-91.
6. Shah Z, Kampfrath T, Deilüis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. *Circulation* 2011; 124: 2338-49.
7. Yin M, Sillje HH, Meissner M, van Gilst WH, de Boer RA. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 85.
8. Takahashi A, Ihara M, Yamazaki S, Asanuma H, Asakura M, Kitakaze M. Impact of Either GLP-1 Agonists or DPP-4 Inhibitors on Pathophysiology of Heart Failure. *Int Heart J* 2015; 56: 372-6.
9. Ussher JR and Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014; 114: 1788-803.
10. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
11. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-6.
12. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
13. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 735-55.
14. Giacco F and Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-70.
15. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circ Res* 2010; 106: 842-53.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
17. Duvnjak L, Blaslov K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 26.
18. Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 561-7.
19. Tahara N, Yamagishi SI, Bekki M, et al. Anagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Ameliorates Arterial Stiffness in Association with Reduction of Remnant-Like Particle Cholesterol and Alanine Transaminase Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2016.
20. Strozik A, Steposz A, Basiak M, Drozd M, Okopien B. Multifactorial effects of vildagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacol Rep: PR* 2015; 67: 24-31.
21. Khan S, Panda BP, Akhtar M, Najmi AK. Potential effects of vildagliptin on biomarkers associated with prothrombosis in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1607-16.
22. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes care* 2007; 30: 890-5.
23. Alanazi AS. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Saudi Pharm J* 2015; 23: 603-13.
24. Dicker D. DPP-4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes care* 2011; 34 Suppl 2: S276-8.
25. Lovshin JA and Zinman B. Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies. *Can J Diabetes* 2014; 38: 364-71.
26. Salles TA, dos Santos L, Barauna VG, Girardi AC. Potential role of dipeptidyl peptidase IV in the pathophysiology of heart failure. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 4226-49.

## Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2  
Βιλνταγλιπτίνη  
Φλεγμονώδης διεργασία  
Αρτηριακή σκληρία

## Key-words:

Type 2 diabetes  
Vildagliptin  
Inflammation  
Arterial stiffness