

Η επίδραση των αναστολέων του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Δ. Πατουλιάς¹
Ι. Ζωγράφου¹
Α. Κατσιμάδου¹
Μ. Τουμπουρέκα²
Κ. Σταυρόπουλος¹
Κ. Ιμπριάλος¹
Γ. Δαμιανίδης³
Σ. Μπακατσέλος³
Χ. Παπαδόπουλος²
Α. Καραγιάννης¹
Μ. Δούμας¹

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔτ2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία.

Υλικό και μέθοδος: Η μελέτη διενεργήθηκε από τον Αύγουστο του 2019 έως τον Αύγουστο του 2021, στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, στο ΓΝΘ «Ιπποκράτειο». Στρατολογήθηκαν 46 ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2 και σταθερή αντιδιαβητική και αντιυπερτασική θεραπεία επί εξάμηνο, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν επαρκώς για το ερευνητικό πρωτόκολλο και τις εξετάσεις στις οποίες επρόκειτο να υποβληθούν, και συμμετείχαν κατόπιν ενυπόγραφης συγκατάθεσης. Ακολούθως, τους χορηγήθηκε εμπαγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν εκ νέου στο τέλος της μελέτης, 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με SGLT-2 αναστολέα.

Αποτελέσματα: Συνολικά, συμμετείχαν 46 ασθενείς με ΣΔτ2, με μέση ηλικία $62,89 \pm 8,53$ ετών και μέση διάρκεια ΣΔτ2 $9,72 \pm 6,37$ ετών. Η μέση διάρκεια θεραπείας έφθασε τους $9,98 \pm 3,27$ μήνες. Τριάντα ασθενείς έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη, ενώ 16 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μη σημαντική μείωση της PWV κατά $0,022$ m/s ($p=0,65$), μείωση της ημερήσιας PWV κατά $0,03$ m/s ($p=0,7$) και αύξηση της νυκτερινής PWV κατά $0,03$ m/s ($p=0,33$). Δεν σημειώθηκε αξιόλογη διαφορά των αποτελεσμάτων με βάση το είδος του χορηγούμενου SGLT-2 αναστολέα, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή την προηγούμενη θεραπεία με κατηγορίες φαρμάκων που ελαττώνουν την PWV. Άλλες παράμετροι εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας, όπως ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η κεντρική πίεση παλμού, επίσης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με τη θεραπεία με SGLT-2 αναστολείς, παρά το γεγονός ότι σημειώθηκε αριθμητική μείωση των αξιολογούμενων μεταβλητών.

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Γ' Καρδιολογική Κλινική ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

³ Α' Παθολογική Κλινική ΕΣΥ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

* Η παρούσα μελέτη (διδασκαρική διατριβή) πραγματοποιήθηκε με την οικονομική υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδας) μέσω χορήγησης σχετικής υποτροφίας.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση τόσο της εμπαγλιφλοζίνης όσο και της νταπαγλιφλοζίνης σε παραμέτρους εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μετά από μακρά περίοδο χορήγησης.

Εισαγωγή

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πλέον έναν εδραιωμένο διαγνωστικό και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, ενώ αποτελεί δείκτη βλάβης οργάνων-στόχων. Η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), δηλαδή του κύματος πίεσης που παράγεται κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας και την ακόλουθη εξώθηση του αίματος κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου, αντικατοπτρίζει το “gold standard” στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με μη επεμβατικό τρόπο. Δύο μετα-αναλύσεις της προηγούμενης δεκαετίας έχουν τεκμηριώσει την ισχυρή συσχέτιση της αορτικής σκληρίας με την καρδιαγγειακή νόσο και τη σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα.^{1,2}

Η κριτική αξιολόγηση των σχετικών βιβλιογραφικών δεδομένων οδήγησε στην ενσωμάτωση της αορτικής σκληρίας ως μέτρου εκτίμησης της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς στις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) το 2013, με κατώτερη τιμή τα 10 m/s (σύσταση: Πα, επίπεδο τεκμηρίωσης: Β).³

Η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η αγγειακή φλεγμονή, η επασβέσωση του αρτηριακού τοιχώματος, η υπερούρχειαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας.⁴

Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) έχουν τεκμηριώσει την προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας αναφορικά με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁵⁻⁷ Συγχρόνως, έχει δείχθει ισχυρή συσχέτιση και με τις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔτ2.

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) έχουν τεκμηριωμένη καρ-

διο-προστατευτική δράση, όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των τελευταίων ετών, με ισχυρότερη επίδραση στον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ).⁸ Παρ’ όλα αυτά, οι μηχανισμοί δράσης που ενέχονται στην παρατηρούμενη καρδιο-προστασία δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί.⁹ Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της αρτηριακής σκληρίας με τους προαναφερθέντες παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά και της ισχυρής προγνωστικής της αξίας στην καρδιαγγειακή νόσο, είναι πιθανό η αρτηριακή σκληρία να συνιστά έναν σύγχρονο θεραπευτικό στόχο για τους SGLT-2 αναστολείς, αλλά και έναν μηχανισμό που συμμετέχει στην καρδιο- και νεφρο-προστασία με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων.

Ως εκ τούτου, εκπονήσαμε την παρούσα προοπτική μελέτη, προκειμένου να αξιολογήσουμε την επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.

Υλικό – Μέθοδοι

Η μελέτη διεξήχθη στο ερευνητικό εργαστήριο της Β’ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», περιλαμβάνοντας ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι ανλήθηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο της Κλινικής, καθώς και από το Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας. Επίσης, ασθενείς ανλήθηκαν από την Α’ Παθολογική Κλινική ΕΣΥ του ίδιου νοσοκομείου.

Κριτήρια εισόδου:

- ηλικία ≥ 18 έτη
- διάγνωση ΣΔτ2 ≥ 12 μήνες
- ασθενής για τον οποίο ο θεράπων ιατρός κρίνει ενδεδειγμένη την έναρξη SGLT-2 αναστολέα
- σταθερή αντιυπερτασική και αντιδιαβητική θεραπεία για χρονικό διάστημα ≥ 6 μήνες

Κριτήρια αποκλεισμού:

- αρρυθμιστή ΑΥ
- νοσηλεία για μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία απορρόθμιση καρδιακής ανεπάρκειας) ή προγραμματισμένη/επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης (στεφανιαίων αρτηριών, καρωτίδων αρτηριών, αρτηριών κάτω

- άκρων) τους τελευταίους 6 μήνες
- ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² επιφανείας σώματος
- δείκτης μάζας σώματος ≥ 45 kg/m²
- χρόνια ηπατική νόσος
- υποκείμενη νεοπλασματική νόσος
- κατάχρηση αλκοόλ ή χρήση ναρκωτικών ουσιών
- κύηση ή λοχεία

Κάθε επιλέξιμος ασθενής, βάσει των ανωτέρω κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, ενημερώθηκε αρχικά για τη συμμετοχή του στη μελέτη παρατήρησης, και υπέγραψε σχετική συγκατάθεση. Στη συνέχεια, υποβαλλόταν αρχικά σε συνέντευξη, με ενδεδειγμένη λήψη του ιατρικού ιστορικού, καθώς και λεπτομερή φυσική εξέταση κατά συστήματα.

Στη συνέχεια, ο κάθε ασθενής υπεβλήθη σε αιμοληψία και 24ωρη συλλογή ούρων. Οι συμβατικές εξετάσεις ρουτίνας πραγματοποιήθηκαν με εμπορικά εργαστηριακά αντιδραστήρια στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΓΝΘ «Ιπποκράτειο».

Εφαρμόστηκε η 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης με σύγχρονη εκτίμηση της PWV και των λοιπών δεικτών μακροαγγειακής δυσλειτουργίας με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-graph® NG (IEM, GmbH, Stolberg, Germany). Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιούνταν ανά 20 λεπτά την ημέρα (07:00 έως 23:00) και ανά 30 λεπτά τη νύκτα (23:00 έως 07:00 της επομένης ημέρας). Οι μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση, εφόσον >70% αυτών ήταν έγκυρες. Η κεντρική αρτηριακή πίεση και οι δείκτες εκτίμησης αρτηριακής σκληρότητας αξιολογήθηκαν με τη χρήση της ίδιας συσκευής.

Ο ασθενής προγραμματιζόταν για επαναξιολόγηση 6 μήνες μετά την έναρξη του SGLT-2 αναστολέα (καναγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη), όπου διενεργούνταν εκ νέου ο ανωτέρω παρακλινικός έλεγχος. Αξίζει να σημειωθεί πως κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο επισκέψεων γινόταν τακτική παρακολούθηση είτε με φυσική παρουσία είτε με τηλεφωνική επικοινωνία με τον εκάστοτε ασθενή, προς ανίχνευση τυχόν ανεπιθύμητων συμβάντων, σχετιζόμενων ή μη με τη φαρμακευτική αγωγή, και επαναξιολόγηση της συνέχισης ή της διακοπής του SGLT-2 αναστολέα.

Ορίσαμε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τη

μεταβολή στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία, εκτιμώμενη μέσω της συσκευής Mobil-O-graph® NG (24h PWV, day PWV, night PWV). Αξιολογήσαμε μία σειρά από δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος, ως αναφέρονται παρακάτω:

- Δείκτες μακροαγγειακής δυσλειτουργίας: κεντρική πίεση παλμού (central pulse pressure, cPP), κεντρικός αυξητικός δείκτης (central augmentation index, cAIx), ως εκτιμώνται μέσω της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης
- Αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση)
- Καρδιακή συχνότητα
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (glycated haemoglobin, HbA1c)
- Γλυκόζη νηστείας (fasting plasma glucose, FPG)
- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), ως υπολογίζεται με τη φόρμουλα CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- Βάρος σώματος και δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI)
- Λεύκωμα ούρων 24ώρου
- Λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια)
- Ουρικό οξύ ορού
- Αιμοσφαιρίνη – αιματοκρίτης
- Νάτριο ορού
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (CRP, C-reactive protein)

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφησαν συστηματικά τα κάτωθι σημεία ασφαλείας:

- Οποιαδήποτε υπογλυκαιμία και σοβαρή υπογλυκαιμία, σύμφωνα με τους ορισμούς της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA)
- Συμβάν διαβητικής κετοξέωσης ή υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού
- Οποιοδήποτε μείζον καρδιαγγειακό συμβάν

Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων: Εφόσον πρόκειται για μελέτη παρατήρησης με ένα σκέλος, τους ασθενείς με ΣΔτ2 που αξιολογήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέα, και τα δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως και όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αφορούν σε συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές, η στατιστική ανάλυση

πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του συζευγμένου t-test (paired t-test), εφόσον οι μετρούμενες διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ήταν κανονικά κατανομημένες, ή το Wilcoxon signed-rank test, εφόσον οι μετρούμενες διαφορές δεν ακολούθησαν την κανονική κατανομή. Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων ελέγχθηκε στατιστικά με τη χρήση του Shapiro-Wilk test. Επί κανονικής κατανομής των μεταβλητών, επελέγη ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Pearson, ενώ επί μη κανονικής κατανομής επελέγη η συσχέτιση Spearman. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου RStudio Desktop 1.1.453.

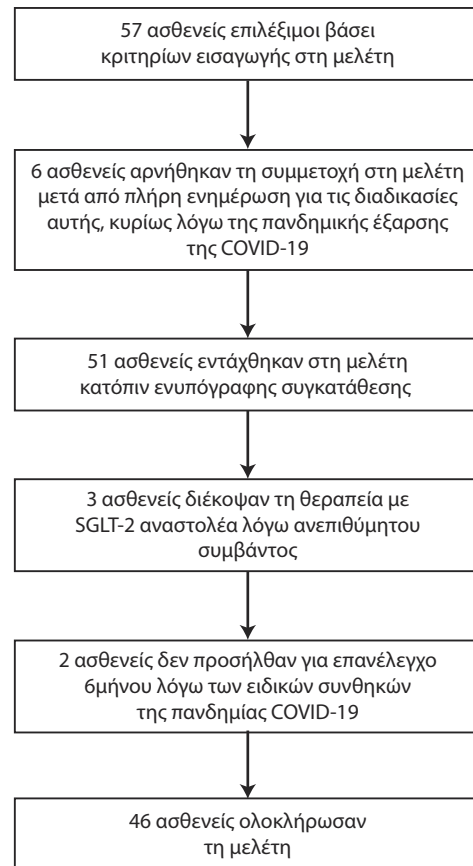
Το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης καταχωρήθηκε στη διεθνή βάση κλινικών δοκιμών International Standard Registered Clinical/Social Study Number (ISRCTN) registry, με αριθμό καταχώρησης ISRCTN88851713.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ στην υπ' αριθμόν 4/17.7.2019 (αριθμός πρωτοκόλλου: 4.91) συνεδρίασή της.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με την οικονομική υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδας) μέσω χορήγησης σχετικής υποτροφίας. Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες προς το Διοικητικό Συμβούλιο της Εταιρείας για την αρωγή τους στην ερευνητική αυτή προσπάθεια.

Αποτελέσματα

Συνολικά, 46 ασθενείς με ΣΔτ2 συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Η μέση (\pm σταθερή απόκλιση) ηλικία των ασθενών αυτών ήταν $62,89 \pm 8,53$ έτη, ενώ η μέση διάρκεια του ΣΔτ2 ήταν $9,72 \pm 6,37$ έτη. Εκ των ασθενών αυτών, 29 ήταν άνδρες (63,04%), ενώ 17 ήταν γυναίκες (36,96%). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 30 ασθενείς έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη, ενώ 16 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Όλοι οι ασθενείς ήταν καυκάσιες φυλής. Πρέπει να αναφερθεί το γεγονός πως, δεν κατέστη πάντα δυνατή η επανεξέταση των ασθενών ακριβώς στους 6 μήνες, λόγω αδυναμίας πρόσβασης είτε στα εξωτερικά ιατρεία είτε στην κλινική, εξαιτίας της διενέργειας της μελέτης εν μέσω της πανδημίας COVID-19, με αποτέλεσμα η μέση διάρκεια παρακολούθησης να είναι



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση συμμετοχής ασθενών στη μελέτη.

$9,98 \pm 3,27$ μήνες. Ως εκ τούτου, αποτελεί τη μελέτη με το μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης που είναι διαθέσιμη έως αυτή τη στιγμή στη διεθνή βιβλιογραφία. Η διαγραμματική απεικόνιση της συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη αποδίδεται στην Εικόνα 1.

Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με ΣΔτ2. Όπως φαίνεται χαρακτηριστικά, πρόκειται για ασθενείς υπέρβαρους ή παχύσαρκους, με σχετικά μεγάλη διάρκεια ΣΔτ2 και πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο, οι οποίοι είχαν πολλές και σημαντικές καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα βασικά στοιχεία που αφορούν στην αγωγή που ελάμβαναν οι συμμετέχοντες ασθενείς. Το 93,5% των συμμετεχόντων ελάμβανε θεραπεία με μετφορμίνη, το 28,3% ελάμβανε ινσουλινοθεραπεία, το 32,6% GLP-1 ανάλογο, ενώ το 39,1% των συμμετεχόντων ελάμβανε DPP-4 αναστολέα. Συγχρόνως, σημειώ-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη.

Δημογραφικό χαρακτηριστικό	Τιμή
Αριθμός συμμετεχόντων	46
Άρρεν φύλο	29 (63,04%)
Ηλικία (έτη)	62,89 ± 8,53
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	9,72 ± 6,37
Βάρος σώματος (kg)	90,04 ± 17,4
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	31,25 ± 5,8
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	7,48 ± 1,51
Καρδιαγγειακή νόσος	26 (56,5%)
Αρτηριακή υπέρταση	32 (69,6%)
Στεφανιαία νόσος	14 (30,4%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	5 (10,9%) [†]
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	7 (15,2%)
Περιφερική αγγειοπάθεια	2 (4,4%)
Δυσλιπιδαιμία	28 (60,9%)
Χρόνια νεφρική νόσος	3 (5,5%)
Κολπική μαρμαρυγή	1 (2,2%)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	10 (21,8%)
Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ύπνου	7 (15,2%)

* Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (± σταθερή απόκλιση).

[†] Όλοι ήταν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

νονται χαμηλά ποσοστά προηγούμενης χρήσης πιογλιταζόνης και σουλφονουριδίων. Αναφορικά με λοιπές κατηγορίες φαρμάκων, το 63% των ασθενών ελάμβανε αναστολέα του ΣΡΑΑ προ της ένταξης στη μελέτη, το 39% ελάμβανε διουρητικό, το 50% βρισκόταν ήδη σε αντιαμοπεταλιακή αγωγή (στο πλαίσιο πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης), ενώ το 67,4% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με στατίνη.

Η ομάδα ασθενών που έλαβε εμπιαγλιφλοζίνη και η ομάδα ασθενών που έλαβε νταπαγλιφλοζίνη κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά δημογραφικά ή τη φαρμακοθεραπεία προ της ένταξης στη μελέτη, με εξαίρεση τη λήψη σουλφονουριδίων, η οποία ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα της εμπιαγλιφλοζίνης.

Πίνακας 2. Φαρμακοθεραπεία συμμετεχόντων προ της ένταξης.

Φάρμακο	Αριθμός και ποσοστό (%) ασθενών που ελάμβαναν προ ένταξης στη μελέτη
Ινσουλίνη	13 (28,3%)
Μετφορμίνη	43 (93,5%)
GLP-1 ανάλογα	15 (32,6%)
DPP-4 αναστολείς	18 (39,1%)
Πιογλιταζόνη	1 (2,1%)
Σουλφονουριδίες	6 (13%)
Αναστολείς ΣΡΑΑ	29 (63%)
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	13 (28,2%)
Διουρητικά	18 (39%)
Β-αποκλειστές	18 (39%)
Αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες	23 (50%)
Στατίνη	31 (67,4%)

Αξίζει να σημειωθεί πως δεν σημειώθηκαν μεταβολές στη λοιπή φαρμακευτική αγωγή των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εκτίμηση περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας

Αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή τη μεταβολή στην PWV, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση των SGLT-2 αναστολέων. Συγκεκριμένα, η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μείωση της PWV κατά 0,022 m/s ($p=0,65$), μείωση της ημερήσιας PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,7$) και αύξηση της νυκτερινής PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,33$).

Επιμέρους στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η εμπιαγλιφλοζίνη επέφερε μη σημαντική μείωση της PWV κατά 0,16 m/s ($p=0,93$), της ημερήσιας PWV κατά 0,17 m/s ($p=0,92$) και της νυκτερινής PWV κατά 0,14 m/s ($p=0,92$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μη σημαντική αύξηση της PWV κατά 0,05 m/s ($p=0,19$), της ημερήσιας PWV κατά 0,04 m/s ($p=0,24$) και της νυκτερινής PWV κατά 0,12 m/s ($p=0,07$).

Αναφορικά με τη μεταβολή του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου με τη χρήση SGLT-2 αναστολέων βάσει του ιστορικού προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς

Πίνακας 3. Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Μεταβλητή	Έναρξη μελέτης	Τέλος παρακολούθησης	Μεταβολή	p value
PWV (m/s)	8,96 ± 1,24	8,94 ± 1,27	-0,02	0,65
Daytime PWV (m/s)	9,01 ± 1,25	8,98 ± 1,27	-0,03	0,7
Nighttime PWV (m/s)	8,83 ± 1,22	8,86 ± 1,29	0,03	0,33
PWV (m/s)-EMPA	8,66 ± 1,14	8,49 ± 1,22	-0,16	0,93
Daytime PWV (m/s)-EMPA	8,68 ± 1,15	8,51 ± 1,2	-0,17	0,91
Nighttime PWV (m/s)-EMPA	8,58 ± 1,1	8,44 ± 1,32	-0,14	0,92
PWV (m/s)-DAPA	9,12 ± 1,28	9,17 ± 1,25	0,05	0,19
Daytime PWV (m/s)-DAPA	9,18 ± 1,29	9,22 ± 1,25	0,04	0,24
Nighttime PWV (m/s)-DAPA	8,96 ± 1,27	9,08 ± 1,24	0,12	0,07
AIx (%)	26,22 ± 5,33	24,74 ± 5,07	-1,48	0,99
AIx (%) -EMPA	26,13 ± 5,95	25,31 ± 4,62	-0,99	0,78
AIx (%) - DAPA	26,26 ± 5,06	24,43 ± 5,34	-1,83	0,99
c PP (mmHg)	50,3 ± 9,56	47,85 ± 8,53	-2,99	0,99
c PP (mmHg)-EMPA	50,5 ± 9,58	46,38 ± 6,31	-4	0,97
c PP (mmHg)-DAPA	50,2 ± 9,72	48,63 ± 9,51	-1,57	0,9

*Τα δεδομένα παρατίθενται με τη μορφή: μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση.

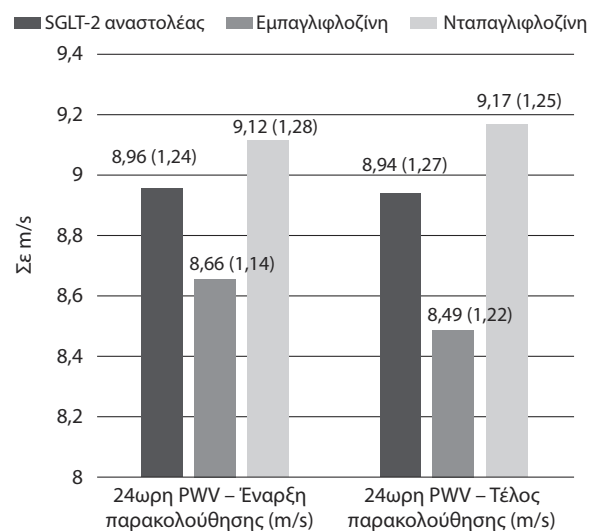
** EMPA: εμπαγλιφλοζίνη, DAPA: νταπαγλιφλοζίνη

με θετικό ιστορικό σημειώθηκε μη σημαντική μείωση της PWV κατά 0,015 m/s ($p=0,59$), ενώ σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σημειώθηκε μείωση της PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,63$). Αναφορικά με την ημερήσια PWV, σημειώθηκε μείωση τόσο σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ($\Delta=-0,01$ m/s, $p=0,6$), όσο και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ($\Delta=-0,06$ m/s, $p=0,73$). Αντίθετα, σημειώθηκε αύξηση της νυκτερινής PWV τόσο σε ασθενείς με ($\Delta=0,02$ m/s, $p=0,38$) όσο και σε ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ($\Delta=0,04$ m/s, $p=0,38$), χωρίς και πάλι να αναδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων.

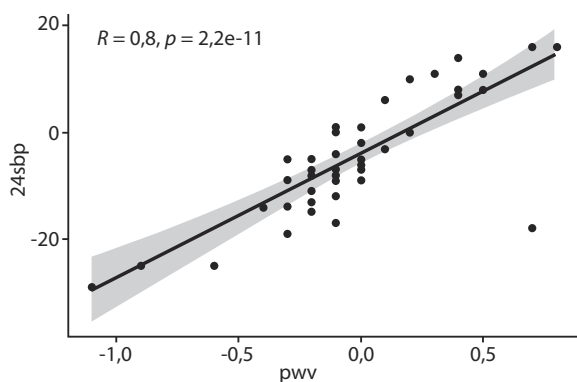
Δεν σημειώθηκε σημαντική συσχέτιση της μεταβολής της 24ωρης PWV με το ιστορικό μειζόνων συννοσηροτήτων, όπως αρτηριακή υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσος, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλιπιδαιμία.

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στην Εικόνα 2 συνοψίζεται η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην 24ωρη περιπατητική PWV.

Περαιτέρω ανάλυση στη μελέτη μας ανέδειξε ισχυρή και θετική συσχέτιση της 24ωρης PWV με το βάρος σώματος ($r=0,8$, $p<0,001$), τη ΣΑΠ ιατρείου ($r=0,58$, $p<0,001$), τη ΔΑΠ ιατρείου ($r=0,43$, $p=0,003$), την 24ωρη ΣΑΠ ($r=0,8$, $p<0,001$) (Εικόνα 3), την 24ωρη ΔΑΠ ($r=0,56$,



Εικόνα 2. Επίδραση της θεραπείας με SGLT-2 αναστολείς στην 24-ωρη περιπατητική PWV.



Εικόνα 3. Συσχέτιση της 24ωρης PWV με την 24ωρη ΣΑΠ στον υπό μελέτη πληθυσμό.

$p < 0,001$), την κεντρική ΣΑΠ ($r = 0,82$, $p < 0,001$), την κεντρική ΔΑΠ ($r = 0,64$, $p < 0,001$), την κεντρική πίεση παλμού ($r = 0,79$, $p < 0,001$) και τον Aix ($r = 0,49$, $p = 0,0004$).

Υπόλοιπες παράμετροι περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας

Αξιολογήσαμε επίσης την επίδραση των SGLT-2 αναστολέων σε δύο επιπρόσθετους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, τον κεντρικό αυξητικό δείκτη (ή δείκτη υποβοήθησης) σταθμισμένο σε καρδιακή συχνότητα 75 σφύξεων/λεπτό (Augmentation index – Aix @ 75bpm) και την κεντρική πίεση παλμού (cPP – central pulse pressure), όπως αυτά προκύπτουν από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης, και τα οποία ορίστηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος. Ο δείκτης υποβοήθησης προκύπτει από την κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης, ως η διαφορά μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής προς την πίεση παλμού επί τοις εκατό.

Αναφορικά με το Aix η θεραπεία με SGLT-2 αναστολείς επέφερε μη σημαντική μείωση κατά 1,48% ($\Delta = -1,48\%$, $p = 0,99$), με την εμπαγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 0,99% ($\Delta = -0,99\%$, $p = 0,78$) και την νταπαγλιφλοζίνη κατά 1,83% ($\Delta = -1,83\%$, $p = 0,99$). Όσον αφορά στην επίδραση των μελετούμενων φαρμάκων στη cPP, παρατηρήσαμε ότι οι SGLT-2 αναστολείς επέφεραν μη σημαντική μείωση κατά 2,99 mmHg ($\Delta = -2,99$ mmHg, $p = 0,99$), με την εμπαγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 4 mmHg ($\Delta = -4$ mmHg, $p = 0,97$) και την νταπαγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 1,57 mmHg ($\Delta = -1,57$ mmHg, $p = 0,9$). Αξίζει να αναφερθεί πως

δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των αποτελεσμάτων από το υπόβαθρο ή όχι καρδιαγγειακής νόσου για καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους.

Υπο-ανάλυση παραμέτρων περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας βάσει υποκειμένης θεραπευτικής αγωγής

Διενεργήθηκε υπο-ανάλυση της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στις 3 αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας, βάσει υποκειμένης θεραπευτικής αγωγής με σημαντική επίδραση στην αρτηριακή σκληρία (αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, ανταγωνιστές ΣΡΑΑ, στατίνες), βάσει της σχετικής βιβλιογραφίας.¹⁰⁻¹³ Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας με βάση την υποκειμένη θεραπεία με αναστολέα ΣΡΑΑ (ναι/όχι), αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 (ναι/όχι) και στατίνη (ναι/όχι) προ της ένταξης στη μελέτη.

Στον Πίνακα 4 φαίνεται πως οι δύο ομάδες ασθενών (χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι νταπαγλιφλοζίνης) δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τη μεταβολή που επιτεύχθηκε στις αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας.

Πίνακας 4. Αξιολόγηση διαφοράς μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και νταπαγλιφλοζίνης αναφορικά με την επιτευχθείσα μεταβολή στις παραμέτρους εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας.

Μεταβολή μεταβλητής	Εμπαγλιφλοζίνη έναντι νταπαγλιφλοζίνης	p value
Δ 24-h PWV (m/s)	-0,085	0,19
Δ daytime PWV (m/s)	-0,07	0,27
Δ nighttime PWV (m/s)	-0,085	0,09
Δ Aix (%)	0,57	0,074
Δ cPP (mm Hg)	-4,71	0,26

Κεντρική αρτηριακή πίεση

Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέων επέφερε μείωση της κεντρικής ΣΑΠ (cSBP) κατά 3,99 mmHg και της κεντρικής ΔΑΠ (cDBP) κατά 2,52 mmHg, χωρίς όμως κάποιο αποτέλεσμα να αποδειχθεί στατιστικά σημαντικό ($p = 0,99$ και για τα δύο καταληκτικά σημεία).

Πίνακας 5. Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στις αξιολογούμενες παραμέτρους κεντρικής αρτηριακής πίεσης.

Μεταβλητή	Έναρξη μελέτης	Τέλος παρακολούθησης	Μεταβολή	p value
cSBP (mm Hg)	115,5 ± 12,91	111,5 ± 11,37	-3,99	0,99
cDBP (mm Hg)	78,3 ± 8,96	75,78 ± 7,6	-2,52	0,99
cSBP (mm Hg)- EMPA	117,19 ± 13,78	111,63 ± 7,49	-5,56	0,99
cDBP (mm Hg)- EMPA	80,25 ± 8,64	76,94 ± 6,06	-3,31	0,99
cSBP (mm Hg)- DAPA	114,83 ± 12,58	112,63 ± 13,09	-2,99	0,92
cDBP (mm Hg)- DAPA	77,27 ± 9,1	75,17 ± 8,33	-2,1	0,97

*Τα δεδομένα παρατίθενται με τη μορφή: μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. ** EMPA: εμπαγλιφλοζίνη, DAPA: νταπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της cSBP κατά 5,56 mmHg ($p=0,99$) και της cDBP κατά 3,31 mmHg ($p=0,99$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μειώσεις κατά 2,99 mmHg ($p=0,92$) και 2,1 mmHg ($p=0,97$) για cSBP και cDBP, αντίστοιχα.

Αξιίζει να αναφερθεί πως δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των αποτελεσμάτων από το ιστορικό ή όχι καρδιαγγειακής νόσου για καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

24ωρη αρτηριακή πίεση

Η χορήγηση SGLT-2 αναστολέων επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 5 mmHg ($p=0,99$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 2,09 mmHg ($p=0,99$). Η επαγόμενη μεταβολή της ημερήσιας ΣΑΠ ανήλθε σε -4,99 mmHg ($p=0,99$) και της ημερήσιας ΔΑΠ σε -2,65 mmHg ($p=0,99$), ενώ της νυκτερινής ΣΑΠ σε -2,99 mmHg ($p=0,91$) και της νυκτερινής ΔΑΠ σε -1,39 mmHg ($p=0,9$).

Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 7 mmHg ($p=0,98$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 2,99 mmHg ($p=0,96$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 4,5 mmHg ($p=0,93$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 1,9 mmHg ($p=0,96$). Εκ νέου, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου προ της ένταξης στη μελέτη δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά στις ανωτέρω μεταβολές.

Λοιπά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 1,5 mg/dL ($p=0,04$). Κατεδείχθη σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη κατά 2,31%

($p<0,001$) και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,75 g/dL ($p<0,001$). Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε αύξηση του αιματοκρίτη κατά 1,58% και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,49 g/dL ($p=0,001$ και για τις δύο μεταβολές), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε αύξηση του αιματοκρίτη κατά 2,7% και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,89 g/dL ($p<0,001$ και για τις δύο μεταβολές). Το ιστορικό υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου δεν επηρέασε καμία από τις ανωτέρω παρατηρούμενες μεταβολές.

Αναφορικά με τα λοιπά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή σε κανένα εξ αυτών.

Σημειώνεται ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μείωση της αποβολής λευκώματος στα ούρα 24ώρου κατά 18,2 mg ($p=0,98$), χωρίς να σημειώνεται διαφορά της επίδρασης αυτής μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και νταπαγλιφλοζίνης. Υπο-ανάλυση με βάση το υπόβαθρο λήψης αναστολέα του ΣΡΑΑ δεν ανέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρατηρούμενη μεταβολή στην 24ωρη αποβολή λευκώματος.

Ανεπιθύμητα συμβάντα

Δεν σημειώθηκε κανένα μείζον ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια διενέργειας της μελέτης. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν από ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο, το οποίο δεν απαίτησε τη βοήθεια τρίτου ατόμου για να αναταχθεί. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας τόσο με τη χορήγηση της εμπαγλιφλοζίνης όσο και με τη χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης.

Συζήτηση

Στην παρούσα προοπτική, μη τυχαίοποιημένη, κλινική μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε πως η μακρά χορήγηση SGLT-2 αναστολέων σε 46 ασθενείς

με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν ελάττωσε σημαντικά την περιπατητική αρτηριακή σκληρία. Σχετικά με τους υπόλοιπους δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας φάνηκε πως η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μη σημαντική μείωση σε Aix και cPP. Η υπο-ανάλυση δεδομένων με βάση το είδος του χορηγούμενου SGLT-2 αναστολέα (εμπαγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη) δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά σε καμία από τις αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας. Επίσης, η υπο-ανάλυση δεδομένων με βάση το ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στις εν λόγω παραμέτρους. Τέλος, όταν αξιολογήθηκε η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην 24ωρη PWV με βάση την προϋπάρχουσα θεραπεία με άλλες κατηγορίες φαρμάκων που αποδεδειγμένα ελαττώνουν την PWV, όπως οι αναστολείς του ΣΡΑΑ, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 και οι στατίνες,¹⁰⁻¹³ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση αυτής της νέας κατηγορίας αντιδιαβητικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σε μία μικρή μελέτη επί συνόλου 26 ασθενών παρατηρήθηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης (n=16) έναντι υδροχλωροθειαζιδης (n=10), σε ασθενείς με ΣΔτ2 επάγει μία σημαντική, οξεία μείωση της PWV, μετά από μόλις δύο ημέρες θεραπείας (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης: μεταβολή από 10,1±1,6 σε 8,8±1,6 m/s· ομάδα υδροχλωροθειαζιδης: μεταβολή από 11,0±2,8 σε 11,1±2,6 m/s, $p<0,05$).¹⁴ Σε πιο πρόσφατη μελέτη παρατήρησης σε σύνολο 41 ασθενών με ΣΔτ2 σημειώθηκε πως η χορήγηση λουσεογλιφλοζίνης δεν επηρέασε σημαντικά την PWV τόσο στις 4 εβδομάδες όσο και στις 12 εβδομάδες θεραπείας ($p=0,376$ και $0,281$, αντίστοιχα).¹⁵ Σε άλλη, επίσης πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρατήρησης επί συνόλου 26 ασθενών με ΣΔτ2 φάνηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της PWV από 9,65 (8,75-11,2) σε 9,1 (8,4-10,1) m/s ($p=0,02$) μετά από 12 μήνες θεραπευτικής παρέμβασης.¹⁶

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης επί συνόλου 71 ασθενών με ΣΔτ2 φάνηκε πως η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου οδηγεί σε

μία σημαντική ελάττωση της PWV (διαφορά εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου: $-0,08 \pm 0,35$ m/s, $p=0,016$), ελαττώνοντας επίσης σημαντικά την κεντρική ΣΑΠ και ΔΑΠ, καθώς και την κεντρική πίεση παλμού.¹⁷

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε σύνολο 30 ασθενών με ΣΔτ2 και ΑΥ, οι μισοί τυχαιοποιήθηκαν σε καναγλιφλοζίνη και οι μισοί σε περινδοπρίλη.¹⁸ Μετά από 6 μήνες θεραπείας, στατιστικά σημαντική μείωση της PWV σημειώθηκε και στις 2 ομάδες ασθενών (ομάδα καναγλιφλοζίνης: μεταβολή από 12 ± 3 σε $8,5 \pm 2$ m/s, $p<0,05$ · ομάδα περινδοπρίλης: μεταβολή από $11,6 \pm 2$ σε 8 ± 3 m/s, $p<0,025$).

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης μελετήθηκαν 59 ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε νταπαγλιφλοζίνη και ακολούθως σε εικονικό φάρμακο.¹⁹ Οι ερευνητές κατέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου για 6 εβδομάδες ελάττωσε σημαντικά την 24ωρη ΣΑΠ ($p=0,021$), την 24ωρη ΔΑΠ ($p=0,027$), ενώ ελάττωσε επίσης σημαντικά σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα την κεντρική ΣΑΠ και την κεντρική ΔΑΠ ($p=0,035$ και $0,020$, αντίστοιχα), χωρίς όμως σημαντική μεταβολή έναντι του εικονικού φαρμάκου. Συγχρόνως, καταδείχτηκε πως η θεραπεία με νταπαγλιφλοζίνη δεν επηρέασε σημαντικά δείκτες μακροαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως η κεντρική πίεση παλμού ($p=0,405$) και ο κεντρικός αυξητικός δείκτης ($p=0,929$).¹⁹

Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα προκύπτουν και από την υπο-ανάλυση της μελέτης EMPA-REG, σύμφωνα με την οποία, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου μείωσε σημαντικά την πίεση παλμού ($p<0,001$), χωρίς να επηρεάζει σημαντικά τον δείκτη αρτηριακής σκληρυνσης από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ (AASI – Ambulatory Arterial Stiffness Index) ($p=0,059$).²⁰

Η μεγαλύτερη ως τώρα διαθέσιμη στη βιβλιογραφία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή δημοσιεύτηκε το 2021. Μελετήθηκαν 85 ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε νταπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για 12 εβδομάδες.²¹ Οι ασθενείς της μελέτης υπεβλήθησαν σε καταγραφή της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας πριν και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της παρέμβασης, με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-graph® NG (IEM, GmbH, Stolberg, Germany). Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί συγχρόνως την πρώτη κλινική δοκιμή που

αξιολόγησε την επίδραση ενός SGLT-2 αναστολέα στην 24ωρη PWV. Οι ερευνητές κατέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου επέφερε στις 12 εβδομάδες στατιστικά σημαντική μείωση της 24ωρης PWV (υπολογιζόμενη διαφορά: $-0,16 \pm 0,32$ με νταπαγλιφλοζίνη έναντι $0,02 \pm 0,27$ εικονικού φαρμάκου, $p=0,007$), με σημαντική μείωση επίσης στην 24ωρη πίεση παλμού ($p=0,019$).²¹

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε σύνολο 160 ασθενών με ΣΔτ2 και σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ινσουλίνη glargine, λιραγλουτιδίη, εμπαγλιφλοζίνη ή συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και λιραγλουτιδής, φάνηκε ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επιτυγχάνει σημαντική μείωση στην αρτηριακή σκληρία.²² Συγκεκριμένα, στην ομάδα των 40 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εμπαγλιφλοζίνη, με αρχική τιμή PWV $12 \pm 2,8$ m/s, σημειώθηκε μείωση σε $11,4 \pm 2,4$ m/s ($\Delta = -5,3\%$) στους 4 μήνες, και περαιτέρω μείωση σε $10,9 \pm 2,1$ m/s ($\Delta = -10,1\%$, $p < 0,05$) στους 12 μήνες.²² Φάνηκε, δε, ότι ο συνδυασμός με λιραγλουτιδίη προσφέρει στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στους 4 όσο και στους 12 μήνες, ανοίγοντας νέες προοπτικές στην καρδιο-προστασία με τον συνδυασμό των δύο αντιδιαβητικών κατηγοριών, οι οποίες πιθανόν να παρέχουν συνεργική καρδιαγγειακή προστατευτική δράση.

Στη μοναδική έως τώρα διαθέσιμη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε την επίδραση SGLT-2 αναστολέα στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΚΑεΚΕ, φάνηκε πως η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 74 ασθενείς επέφερε στατιστικά σημαντική ελάττωση της στατικής αρτηριακής σκληρίας μετά από 3 μήνες θεραπείας ($-0,5 \pm 0,2$ m/s, $p=0,021$), χωρίς όμως να επιφέρει σημαντική ελάττωση στη στατική αρτηριακή σκληρία στην ίδια ομάδα ασθενών ($-0,1 \pm 0,2$ m/s, $p=0,67$).²³

Συνολικά, οι έως τώρα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει στατιστικά σημαντική ελάττωση στην PWV με τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέων. Οι μοναδικές μελέτες οι οποίες έχουν αξιολογήσει την περιπατητική αρτηριακή σκληρία είναι αυτές των Papadoulou και συν. και Strieter και συν., με τη χρήση της συσκευής καταγραφής Mobil-O-graph® NG PWA,^{21,17} ενώ οι λοιπές διαθέσιμες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη στατική, εκτιμώμενη σε συνθήκες ιατρείου, PWV.

Αναφορικά με τους λοιπούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στη μελέτη μας διαπιστώθηκε πως

η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα σε μακροχρόνια βάση οδηγεί σε μείωση της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης ΑΠ, μείωση του σωματικού βάρους, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, μείωση της CRP ορού, μείωση του ουρικού οξέος ορού, μείωση της αποβολής λευκώματος 24ώρου, χωρίς όμως να φθάσει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να αποδοθούν στο μικρό μέγεθος δείγματος.

Οι διαφορές των αποτελεσμάτων της μελέτης μας και των ανωτέρω αναφερόμενων μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορές στα βασικά δημογραφικά των συμμετεχόντων ασθενών, ενώ σαφώς το μικρό μέγεθος δείγματος πιθανόν διαδραματίζει βασικό περιορισμό στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παρ' όλα αυτά, αξίζει να τονιστεί ότι στη μελέτη μας η σχετική συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης, της καρδιαγγειακής νόσου, της στεφανιαίας νόσου και της ΚΑ ήταν 69,6%, 56,5%, 30,4% και 10,9%, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας έναν ιδιαίτερα επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, στη δική μας μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, με το βάρος σώματος και τον ΔΜΣ στην πολυπαράγοντική ανάλυση να αναδεικνύονται ως μείζονες παράγοντες που επηρεάζουν την PWV. Τα δεδομένα αυτά πιθανόν να επεξηγούν εν μέρει και την έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, συγκριτικά με τους λιγότερο «επιβαρυσμένους» πληθυσμούς ασθενών που εντάχθηκαν στις προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές.

Διαπιστώθηκε στη μελέτη η σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη, εύρημα το οποίο είναι σταθερό με τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέων.²⁴ Τέλος, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης στους συμμετέχοντες στη μελέτη, εύρημα συμβατό με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, το οποίο πιθανόν σχετίζεται με την παρατηρούμενη αιμοσυμπύκνωση,²⁵ αλλά και την αύξηση της καμπεστερόλης, μορίου που αυξάνει την απορρόφηση της χοληστερόλης.²⁶ Σε ενδιαφέρουσα, μικρή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από τους Fadini και συν. τεκμηριώθηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα της HDL-χοληστερόλης, κυρίως όπως εκφράζεται από τη δραστηριότητα ενζύμων που εμπλέκονται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητές της.²⁷

Αναγνωρίζονται ως μείζονες περιορισμοί της παρούσας μελέτης παρατήρησης ο τύπος της μελέτης και το μικρό μέγεθος δείγματος. Φυσικά, βασικός περιορισμός της μελέτης είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου

για τη συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στην αρτηριακή σκληρία. Δεδομένου του μικρού αριθμού συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη, δεν καθίσταται εφικτό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τη συγκριτική επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης και της νταπαγλιφλοζίνης στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία. Τέλος, πιθανό περιορισμό στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης, αποτελεί το γεγονός ότι αυτή διεξήχθη εν μέσω πανδημίας COVID-19, η οποία επέφερε μία σειρά μεταβολών τόσο στη φυσική δραστηριότητα των ασθενών όσο και στον τρόπο ζωής και τη γενικότερη υγεία τους, ενώ αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα στη στρατολόγηση περισσότερων ασθενών.

Συμπέρασμα

Συνολικά, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση τόσο της εμπαγλιφλοζίνης όσο και της νταπαγλιφλοζίνης σε παραμέτρους εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μετά από μακρά περίοδο χορήγησης. Συνεπώς, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν υποστηρίζουν την άποψη πως η καρδιο-προστασία που παρατηρείται με τους SGLT-2 αναστολείς οφείλεται εν μέρει στη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας. Επιπρόσθετα, ακόμα και στις μελέτες που καταδείχτηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, το εύρημα ήταν πολύ μικρό, ώστε να έχει ουσιαστική κλινική αξία και σημασία.

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμία.

Abstract

Patoulas D, Zografou I, Katsimardou A, Toumpourleka M, Stavropoulos K, Imprialos K, Damianidis G, Bakatselos S, Papadopoulos C, Karagiannis A, Doumas M. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ambulatory arterial stiffness indices in patients with type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 27-39.

Objective: The aim of the present observational study was to assess the effect of long-term SGLT-2 inhibitor treatment on ambulatory arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods: The present study was conducted from August 2019 to August 2021 in the Diabetes Centre of the Second Propaedeutic Department of

Internal Medicine in General Hospital of Thessaloniki “Ippokrateio”. In total, 46 adult subjects with T2DM and stable antidiabetic and antihypertensive medication for the last 6 months were enrolled. Patients were informed about the research protocol and relevant examinations and participated after providing a written informed consent. Patients were prescribed either empagliflozin or dapagliflozin, according to treating physician’s clinical discretion. Follow-up visit was planned 6 months after the initiation of treatment with a SGLT-2 inhibitor.

Results: Forty-six patients with T2DM, with a mean age of 62.89 ± 8.53 years and a mean T2DM duration of 9.72 ± 6.37 years were recruited. Mean duration of treatment was 9.98 ± 3.27 months. Thirty patients received dapagliflozin, while 16 patients received empagliflozin. It was demonstrated that SGLT-2 inhibitors resulted in a non-significant decrease in PWV (treatment change = -0.022 m/s, $p=0.65$); SGLT-2 inhibitors produced a non-significant decrease in daytime PWV (treatment change = -0.03 m/s, $p=0.7$) and a non-significant increase in nighttime PWV (treatment change = 0.03 m/s, $p=0.32$). History of established cardiovascular disease did not significantly affect the observed effects. Other markers of ambulatory arterial stiffness, such as augmentation index and central pulse pressure, were also not significantly affected, despite being numerically decreased.

Concerning the rest efficacy outcomes of interest, a significant increase in hematocrit and hemoglobin levels, along with a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol levels were observed after treatment with SGLT-2 inhibitors. However, SGLT-2 inhibitors treatment did not have a significant effect on other parameters of interest, such as 24-h and office blood pressure levels, along with the remaining lipid parameters, 24-h urine protein excretion, serum uric acid and C-reactive protein levels. No serious adverse events were observed.

Conclusion: The present study failed to demonstrate a significant effect of empagliflozin and dapagliflozin on ambulatory arterial stiffness indices among patients with T2DM and either established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors.

Βιβλιογραφία

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
2. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse

- wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636-46.
3. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
 4. *Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al; French Study Group on Arterial Stiffness.* Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension* 2018; 72: 796-805.
 5. *Mansour AS, Yannoutsos A, Majahalme N, et al.* Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2013; 31(8): 1584-92.
 6. *Cardoso CRL, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF.* Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3772-8.
 7. *Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, Nystrom FH.* Aortic pulse wave velocity predicts incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated in primary care. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1223-8.
 8. *Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 5; 393(10166): 30]. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
 9. *Cowie MR, Fisher M.* SGLT2 inhibitors: Mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 761-72.
 10. *Li X, Chang P, Wang Q, et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020: 7056184.
 11. *Sakima A, Arima H, Matayoshi T, Ishida A, Ohya Y.* Effect of mineralocorticoid receptor blockade on arterial stiffness and endothelial function: A meta-analysis of randomized trials. *Hypertension* 2021; 77: 929-37.
 12. *Peng F, Pan H, Wang B, Lin J, Niu W.* The impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness: A meta-analysis. *Hypertens Res* 2015; 38: 613-20.
 13. *Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A.* Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017; 227: 338-41.
 14. *Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al.* Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 138.
 15. *Kario K, Okada K, Murata M, et al.* Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 1585-93.
 16. *Hidalgo Santiago JC, Maraver Delgado J, Cayón Blanco M, López Saez JB, Gómez-Fernández P.* Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2020; 154: 171-4.
 17. *Striepe K, Jumar A, Ott C, et al.* Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 136: 1167-9.
 18. *Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA.* Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: Blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019; 37: 636-42.
 19. *Ott C, Jumar A, Striepe K, et al.* A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 26.
 20. *Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al.* Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1180-93.
 21. *Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al.* Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
 22. *Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015716.
 23. *Kolwelter J, Bosch A, Jung S, et al.* Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 5327-37.
 24. *Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, et al.* Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 827-41.
 25. *Lund SS, Sattar N, Salsali A, Neubacher D, Ginsberg HN.* Potential contribution of haemoconcentration to changes in lipid variables with empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of pooled data from four phase 3 randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2763-74.

26. *Jojima T, Sakurai S, Wakamatsu S, et al.* Empagliflozin increases plasma levels of campesterol, a marker of cholesterol absorption, in patients with type 2 diabetes: Association with a slight increase in high-density lipoprotein cholesterol. *Int J Cardiol* 2021; 331: 243-8.

27. *Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al.* Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 42.

Λέξεις-κλειδιά:

SGLT-2 αναστολείς
αρτηριακή σκληρία
εμπαγλιφλοζίνη
νταπαγλιφλοζίνη
καρδιαγγειακή νόσος
σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Key words:

SGLT-2 inhibitors
arterial stiffness
empagliflozin
dapagliflozin
cardiovascular disease
type 2 diabetes mellitus