

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

## Επίδραση της θεραπείας με ανάλογα GLP-1 στους δείκτες λιπώδους διήθησης του ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφυλλίδης, Σ. Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Είναι γνωστή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών μελετών, η ευνοϊκή επίδραση των αναλόγων GLP-1 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση των παραπάνω σε δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών με ΣΔ2 διάρκειας ενός έτους.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 189 άτομα με ΣΔ2 (60% άνδρες, μέσης ηλικίας  $64,2 \pm 10,9$  έτη και διάρκειας ΣΔ2  $15,8 \pm 8,2$  έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με ανάλογο GLP-1 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ( $8,1 \pm 1,6$  έναντι  $7,5 \pm 1,4\%$ ,  $p=0,05$ ) του σωματικού βάρους ( $97,6 \pm 22,7$  έναντι  $96,5 \pm 22,3$  Kg,  $p<0,001$ ), της ολικής χοληστερόλης ( $176,1 \pm 44,4$  έναντι  $161,2 \pm 38,1$  mg/dl,  $p<0,001$ ) και της LDL-χοληστερόλης ( $101,8 \pm 60,9$  έναντι  $90,7 \pm 38,2$  mg/dl,  $p=0,01$ ). Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος ( $1,9 \pm 0,7$  έναντι  $1,3 \pm 0,3\%$ ,  $p=0,09$ ).

Συμπέρασμα: Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των μελετών η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Λέξεις ευρητηρίου: Διαβήτης, Ανάλογα GLP-1, HbA1c, LDL-χοληστερόλη, Λιπώδης διήθηση ήπατος

---

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφυλλίδης, Σ. Αντωνόπουλος. Επίδραση της θεραπείας με ανάλογα GLP-1 στους δείκτες λιπώδους διήθησης του ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 322-329

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) είναι ένα σύνθετο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και η επίπτωση του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες [1]. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (ΜΑΛΔΗ) είναι μια κοινή νόσος του μεταβολισμού συσχετιζόμενη με το ΣΔ τύπου 2, τον ινσουλινοανθεκτικό και με άλλες νόσους του μεταβολισμού [2,3]. Η ΜΑΛΔΗ παρατηρείται στο 70-90% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, κάνοντας την ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως [4,5]. Παρόλο που η θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία έτη, η καλύτερη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 επιλεγμένου με ΜΑΛΔΗ παραμένει άγνωστη [6]. Επομένως, είναι σημαντικό να ανακαλυφθούν νέες μέθοδοι για τη θεραπεία της ΜΑΛΔΗ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΑΛΔΗ και οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μοιράζονται μερικά κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά [7], όπως ινσουλινοαντίσταση, ανώμαλη έκκριση ινσουλίνης, επιγενετικές μεταβολές, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και παράγοντες που συσχετίζονται με τον τρόπο ζωής [7]. Πειραματικά δεδομένα προτείνουν ότι ο αγωνιστής GLP-1 μπορεί να βελτιώνει τον ηπατικό μεταβολισμό και να μειώνει την πρόσληψη τροφής [8,9]. Μια μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι η λιραγλουτίδη ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε σύγκριση με τη θεραπεία με φάρμακο placebo [10].

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με ανάλογο GLP-1 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στην λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ2 με δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών διάρκειας ενός έτους.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 189 άτομα με ΣΔ2 (60% άνδρες, μέσης ηλικίας:  $64,2 \pm 10,9$  έτη και διάρκειας ΣΔ2:  $15,8 \pm 8,2$  έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με ανάλογο GLP-1 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθη έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας. Όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις προβλεπόμενες προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν προφορική συγκατάθεση.

## Στατιστική ανάλυση

Για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση. Για τη

σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το student t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία  $\chi^2$ . Ως στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις, θα θεωρηθεί η τιμή  $p < 0.05$ . Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα άτομα της μελέτης, εκτός του αναλόγου GLP-1, ελάμβαναν μετφορμίνη (87,8%), σουλφονουρία (24,9%), αναστολείς του υποδοχέα SGLT-2 (28,4%) και βασική ινσουλίνη (64%). Αρτηριακή υπέρταση είχε το 81,4%, δυσλιπιδαιμία το 80,9%, χρόνια νεφρική νόσο το 16,5%, στεφανιαία νόσο το 22,9%, καρδιακή ανεπάρκεια το 12,1%, ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου το 1,6% και περιφερική αγγειακή νόσο το 18,1%, αμφιβληστροειδοπάθεια (15,4%) και περιφερική νευροπάθεια (8%).

Η θεραπεία, διάρκειας ενός έτους, με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ( $8,1 \pm 1,6$  έναντι  $7,5 \pm 1,4\%$ ,  $p=0,05$ ) του σωματικού βάρους ( $97,6 \pm 22,7$  έναντι  $96,5 \pm 22,3$  Kg,  $p < 0,001$ ), της ολικής χοληστερόλης ( $176,1 \pm 44,4$  έναντι  $161,2 \pm 38,1$  mg/dl,  $p < 0,001$ ) και της LDL-χοληστερόλης ( $101,8 \pm 60,9$  έναντι  $90,7 \pm 38,2$  mg/dl,  $p=0,01$ ). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής πίεσης, των τριγλυκεριδίων και της HDL-χοληστερόλης, των τρανσαμινασών, της

αιμοσφαιρίνης, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και του ουρικού οξέος. Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος ( $1,9 \pm 0,7$  έναντι  $1,3 \pm 0,3\%$ ,  $p=0,09$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Είναι γνωστό ότι οι αγωνιστές του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (glucagon-reptide like-1 agonists, αγωνιστές GLP-1) ασκούν την δράση της στο πάγκρεας, στον εγκέφαλο και στον λιπώδη ιστό μέσω του ελέγχου πρόσληψης τροφής, της απορρόφησης ενέργειας και της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι οι αγωνιστές GLP-1 βελτιώνουν την ηπατική ευαισθησία της ινσουλίνης, την ηπατική στεάτωση καθώς και την ίνωση [12]. Σημειώνεται πως η exendin-4 μειώνει σημαντικά την de novo λιπογένεση τόσο in vitro όσο και in vivo. Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 60 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2, παχυσαρκία και ΜΑΛΔΗ με αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, συγκρίθηκε ο συνδυασμός εξενατίδης + γλαργινική ινσουλίνη με τον συνδυασμό γλαργινικής ινσουλίνης + ινσουλίνη aspart: Στην ομάδα της εξενατίδης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των αμινοτρανσφερασών και της γ-GT και αύξηση του ρυθμού της υποστροφής

του λίπους εντός των ηπατοκυττάρων. Σε μια μετα-ανάλυση όπου έγινε σύγκριση της λιξισενατίδης με το εικονικό φάρμακο ή ενεργούς μεταβολίτες, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού της ομαλοποίησης της ALT στην ομάδα της λιξισενατίδης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τους ενεργούς μεταβολίτες του [13].

Η λιραγλουτίδη μείωσε το ηπατικό λίπος-όπως αξιολογήθηκε από την απεικονιστική μέθοδο MRS - σε ανεπαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 2 συγκριτικά με την γλαργινική ινσουλίνη, η οποία δεν πέτυχε μείωση του σωματικού βάρους και του ηπατικού λίπους. Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε η γλαργινική ινσουλίνη με την λιραγλουτίδη σε διάρκεια 12 εβδομάδων (35 συμμετέχοντες με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι είτε ελάμβαναν μονοθεραπεία με ινσουλίνη ή και συνδυασμό αντιδιαβητικών αγωγών), η γλαργινική ινσουλίνη μείωσε το ηπατικό λίπος (όπως αυτό αξιολογήθηκε ακτινολογικά), συγκριτικά με την ομάδα της λιραγλουτίδης όπου δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μείωση. Και στις 2 ομάδες επιτεύχθη παρόμοιος γλυκαιμικός έλεγχος. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε μια άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 52 υπέρβαροι διαβητικοί με ΣΔ τύπου 2 που ελάμβαναν είτε μετορμίνη είτε σουλφονουλουρία, η προσθήκη λιραγλουτίδης ή σιταγλιπτίνης ή placebo, δεν οδήγησε σε μείωση του ηπατικού λίπους και των βιοδεικτών στο χρονικό διάστημα των 12 εβδομάδων που διήρκεσε η μελέτη [11].

Η επίδραση της λιραγλουτίδης μελετήθηκε σε 22 ασθενείς με επαρκώς ρυθμισμένο ΣΔ τύπου

2. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία με μονή τυφλή μέθοδο είτε στη χορήγηση λιραγλουτίδης 1.8mg είτε στη χορήγηση φαρμάκου placebo μια φορά την ημέρα για 16 εβδομάδες. Η απώλεια βάρους την 16η εβδομάδα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων: παρατηρήθηκε μείωση 2.4kg (-2.5%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και -2.1kg (-2.2%) στην ομάδα του φαρμάκου placebo. Η τιμή της HbA1c βελτιώθηκε κατά 6.4 mmol/mol (0.6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης (P = 0.005). Το ηπατικό λίπος μειώθηκε και στις 2 ομάδες, κατά 31% στην ομάδα της λιραγλουτίδης και κατά 18% στην ομάδα του φαρμάκου placebo. Παρατηρήσαμε σημαντική μείωση στις μεταγευματικές τιμές τριγλυκεριδίων, χυλομικρών και VLDL στο πλάσμα και στο υπολειπόμενο μόριο χοληστερόλης μετά τη θεραπεία στην ομάδα της λιραγλουτίδης [14].

Σε μια μετα-ανάλυση 6 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που ανήκουν στο κλινικό πρόγραμμα LEAD- φάσης 3 διάρκειας 26 εβδομάδων-η θεραπεία με λιραγλουτίδη στην δοσολογία των 1,8 mg οδήγησε στην μείωση τόσο των αμινοτρανσφερασών όσο και της ηπατικής στεάτωσης [15]. Τα ανωτέρω θετικά αποτελέσματα αποδόθηκαν τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στην γλυκαιμική ρύθμιση. Στην μελέτη LEAN-προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου 52 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λιραγλουτίδη 1,8 mg είτε φάρμακο placebo για χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων-η χορήγηση της λιραγλουτίδης συσχετίστηκε με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας και της προόδου της ίνωσης. Σημειώνεται πως το

32,7% των συμμετεχόντων εμφάνιζε ΣΔ τύπου 2. Σε αυτή την ομάδα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκόζης νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης [16].

Πρόσφατα έλαβε έγκριση όσον αφορά την θεραπευτική του ΣΔ τύπου 2 η χορήγηση ενός νέου αγωνιστή υποδοχέων GLP-1, της ντουλαγλουτίδης, η οποία χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως, σε δοσολογία 0,75 και 1,5 mg. Μια πρόσφατη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, όπου οι συμμετέχοντες εμφάνιζαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΜΑΛΔΗ, έδειξε πως η ντουλαγλουτίδη μείωσε το σωματικό βάρος, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την ALT, παρόλο που ένα ποσοστό εκ των συμμετεχόντων διέκοψε την αγωγή λόγω γαστρεντερικών διαταραχών [17].

Συνολικά, 1499 συμμετέχοντες από τις κλινικές μελέτες AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 και AWARD-9 συμπεριλήφθηκαν σε μια ανάλυση όπου εκτιμήθηκαν σε έναν πληθυσμό με ΣΔ τύπου 2 και σε μια υποομάδα με ΜΑΛΔΗ/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα οι επιδράσεις της ντουλαγλουτίδης έναντι φαρμάκου placebo στο ήπαρ και στις γλυκαιμικές/μεταβολικές μετρήσεις. Στον συνολικό πληθυσμό στους 6 μήνες, η ντουλαγλουτίδη μείωσε σημαντικά τις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού και γαμμα-γλουταμυλ-

τρανσπεπτιδάσης έναντι του φαρμάκου placebo. Στην υποομάδα με ΜΑΛΔΗ/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα παρατηρήθηκαν περισσότερο σαφείς μειώσεις των τιμών της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης από τη βασική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν ντουλαγλουτίδη σε σχέση με το φάρμακο placebo. Η χορήγηση ντουλαγλουτίδης μια φορά την εβδομάδα βελτίωσε τις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού και των επιπέδων της γαμμα-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης σε σύγκριση με το φάρμακο placebo σε ένα σταθερό μοτίβο μείωσης του ηπατικού λίπους. Τα αποτελέσματα μας προσθέτουν περισσότερη βαρύτητα στην αντίληψη ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 μπορεί να παρέχουν περισσότερο όφελος στη μείωση του ηπατικού λίπους, επιπρόσθετα από άλλες μεταβολικές δράσεις [18].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, παρατηρήθηκε τάση για βελτίωση δεικτών λιπώδους διήθησης του ήπατος στους ασθενείς της μελέτης.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R.R., Herman, W.H., Holst, J.J. et al. (2015) Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 1, 15019,
2. Hart, K.M., Fabre, T., Sciurba, J.C., Rd, G.R., Borthwick, L.A., Vannella, K.M. et al. (2017) Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF- $\beta$ . *Sci. Transl. Med.* 9, 3694.
3. Katsiki, N., Athyros, V.G. and Mikhailidis, D.P. (2017) Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: effects of statins and antidiabetic drugs. *J. Diabetes Complications* 31, 521–522
4. Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L. et al. (2007) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30, 1212–1218,
5. Silaghi, C.A., Silaghi, H., Cra $\check{c}$ ciun, A.E., Fa $\check{c}$ rca, A., Colosi, H.A., Cosma, D.T. et al. (2015) Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Ultrason.* 17, 300–307,
6. Mazzotti, A., Caletti, M.T., Marchignoli, F., Forlani, G. and Marchesini, G. (2017) Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Diges. Liver Dis.* 49, 235–240,
7. Saponaro, C., Gaggini, M. and Gastaldelli, A. (2015) Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr.Diabetes Rep.* 15, 607,
8. Suzuki, D., Toyoda, M., Kimura, M., Miyauchi, M., Yamamoto, N., Sato, H. et al. (2013) Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med.* 52, 1029–1034,
9. Zhang, F., Tong, Y., Su, N., Li, Y., Tang, L., Huang, L. et al. (2014) Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes* 7, 329–339,
10. Armstrong, M.J., Gaunt, P., Aithal, G.P., Barton, D., Hull, D., Parker, R. et al. (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387, 679–690
11. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Pouwels PJ, Pieters-van den Bos IC, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(12):2588-93.
12. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G762-72.
13. Gluud LL, Knop FK, Vilsboll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014;4:e005325.
14. Niina Matikainen, Sanni Söderlund, Elias Björnson, Kirsi Pietiläinen, Antti Hakkarainen, Nina Lundbom, Marja-Riitta Taskinen, Jan Borén. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan;21(1):84-94. doi: 10.1111/dom.13487. Epub 2018 Sep 4.

15. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data metaanalysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-42.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
17. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of dulaglutide for 12week in biopsy-proven NAFLD patients with type 2 diabetes in Japan. *Hepatol Res* 2017;47(11):1206-11.
18. K Cusi, N Sattar, L-E García-Pérez, I Pavo, M Yu, K E Robertson, C A Karanikas, A Haupt. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018 Oct;35(10):1434-1439. doi: 10.1111/dme.13697. Epub 2018 Jun 22.

ORIGINAL ARTICLE

## *The effect of therapy with GLP-1 analogues at indicators of fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of one year*

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

### ABSTRACT

**Background and aims:** It is known, according to the results of large multicenter clinical studies, that GLP-1 analogues ask their favorable effect at the control of blood glucose, the cardiovascular risk factors and the fatty liver disease in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Aim of this study was to estimate all the above in a real-world routine during follow-up of patients with DM2 with duration of 1 year.

**Method:** In the study, there participated 189 persons with DM 2 (60% males with mean age  $64,2\pm 10,9$  years and duration of DM2  $15,8\pm 8,2$  years) who are under follow-up at the Diabetic Control Center of our Hospital. Physical and clinical parameters were recorded for all patients at the beginning of therapy with GLP-1 and 1 year after. For the estimation of the presence of fatty liver disease the indicator Fibrosis-4 score was used.

**Results:** Therapy with GLP-1 analogues lead to a significant reduction of the HbA1c value ( $8,1\pm 1,6$  versus  $7,5\pm 1,4\%$ ,  $p=0,05$ ), the body weight ( $97,6\pm 22,7$  versus  $96,5\pm 22,3$  Kg,  $p<0,001$ ), the total blood cholesterol ( $176,1\pm 44,4$  versus  $161,2\pm 38,1$  mg/dl,  $p<0,001$ ) and the LDL-cholesterol ( $101,8\pm 60,9$  versus  $90,7\pm 38,2$  mg/dl,  $p=0,01$ ). Finally, there was observed an improvement in fatty liver disease ( $1,9\pm 0,7$  versus  $1,3\pm 0,3\%$ ,  $p=0,09$ ).

**Conclusion:** Confirming the results of the previous studies, therapy with GLP-1 analogues lead to a significant reduction of HbA1c, the total body weight, total blood cholesterol levels and LDL-cholesterol and it was well-tolerated by the patients.

**Keywords:** GLP-1 analogues, HbA1c, LDL-cholesterol, Fatty Liver Disease

---

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos. The effect of therapy with GLP-1 analogues at indicators of fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of one year. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 322-329

---