

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Επίδραση της θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 σε δείκτες λιπώδους διήθησης 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. Χριστοφιλίδης, 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 αναστολέων SGLT-2 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου 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 συνολικά 125 άτομα με ΣΔ2 (66% άνδρες, μέσης ηλικίας 64,6±9,2 έτη και διάρκειας ΣΔ2 13,8±7,8 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 αναστολέα SGLT-2 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c (8,0±1,5 έναντι 7,3±1,3%, P<0,001), του σωματικού βάρους (94,1±21,69 έναντι 91,9±20,1 Kg, P=0,02), της ολικής χοληστερόλης (177,4±42,5 έναντι 161,3±36,1 mg/dl, P=0,001) και της LDL-χοληστερόλης (104,8±66,1 έναντι 87,2±35,4 mg/dl, P=0,02), των τριγλυκεριδίων (191,8±31,0 έναντι 165,8±35,2 mg/dl, P=0,04) και του ουρικού οξέος (5,7±0,2 έναντι 5,2±0,2 mg/dl, P=0,004). Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος όπως αυτή εκτιμήθηκε με το δείκτη Fibrosis-4 score (2,7±0,9 έναντι 1,3±0,7%, P=0,004).

Συμπέρασμα: Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των μελετών η θεραπεία με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαβήτης, Αναστολείς SGLT-2, HbA1c, LDL-χοληστερόλη, Λιπώδης διήθηση ήπατος

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφιλίδης, Σ. Αντωνόπουλος. Επίδραση της θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 σε δείκτες λιπώδους διήθησης ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 530-538

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) 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 ΣΔ2, τον ινσουλινοανθεκτικό και με άλλες νόσους του μεταβολισμού [2,3]. Η ΜΑΛΔΗ παρατηρείται στο 70-90% των ασθενών με ΣΔ2, κάνοντας την ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως [4,5]. Παρόλο που η θεραπεία του ΣΔ2 έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία έτη, η καλύτερη θεραπεία του ΣΔ2 επιπλεγμένου με ΜΑΛΔΗ παραμένει άγνωστη [6]. Επομένως, είναι σημαντικό να ανακαλυφθούν νέες μέθοδοι για τη θεραπεία της ΜΑΛΔΗ σε ασθενείς με ΣΔ2.

Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΑΛΔΗ και οι ασθενείς με ΣΔ2 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]. Λόγω των κοινών επιδημιολογικών και παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ της ΜΑΛΔΗ και του ΣΔ2, πολλά αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε ασθενείς με ΜΑΛΔΗ με την πάροδο των ετών.

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με αναστολείς του συµμεταφορέα

νατρίου- γλυκόζης 2 (Sodium-glucose co-transporters 2, SGLT-2) 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 συνολικά 125 άτομα με ΣΔ2 (66% άνδρες, μέσης ηλικίας 64,6±9,2 έτη και διάρκειας ΣΔ2 13,8±7,8 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 αναστολέα SGLT-2 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας ΜΑΛΔΗ 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.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

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 ± 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 χ^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 αναστολέα SGLT-2, ελάμβαναν μετφορμίνη (92,7%), σουλφονουλουρία (28,2%), ανάλογο Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) (43,2%), αναστολέα Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) (39,5%) και βασική ινσουλίνη (36,3%). Αρτηριακή υπέρταση είχε το 82%, δυσλιπιδαιμία το 80,3%, χρόνια νεφρική νόσο το 13,9%, στεφανιαία νόσο το 22,1%, καρδιακή ανεπάρκεια το 14,8%, ιστορικό ΑΕΕ το 3,3% και περιφερική αγγειακή νόσο το 13,1%, αμφιβληστροειδοπάθεια (11,5%) και περιφερική νευροπάθεια (8,2%).

Η θεραπεία, διάρκειας ενός έτους, με αναστολέα SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ($8,0 \pm 1,5$ έναντι $7,3 \pm 1,3\%$, $P < 0,001$), του σωματικού βάρους ($94,1 \pm 21,69$ έναντι $91,9 \pm 20,1$ Kg, $P = 0,02$), της ολικής χοληστερόλης ($177,4 \pm 42,5$ έναντι $161,3 \pm 36,1$ mg/dl, $P = 0,001$) και της LDL-χοληστερόλης ($104,8 \pm 66,1$ έναντι $87,2 \pm 35,4$ mg/dl, $P = 0,02$), των τριγλυκεριδίων ($191,8 \pm 31,0$ έναντι $165,8 \pm 35,2$ mg/dl, $P = 0,04$) και του ουρικού οξέος ($5,7 \pm 0,2$ έναντι $5,2 \pm 0,2$

mg/dl, $P = 0,004$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής πίεσης, της HDL-χοληστερόλης, της αιμοσφαιρίνης, και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της ΜΑΛΔΗ όπως αυτή εκτιμήθηκε με το δείκτη Fibrosis-4 score ($2,7 \pm 0,9$ έναντι $1,3 \pm 0,7$, $P = 0,004$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος μέσω της αναστολής της επαναρρόφησης γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ανεξάρτητος από την έκκριση ινσουλίνης ή τη δράση της και δεν επηρεάζεται από τη λειτουργία των παγκρεατικών β -κυττάρων κάνοντας τους κατάλληλους για πιθανή θεραπεία σε οποιοδήποτε στάδιο εξέλιξης του ΣΔ2 [8].

Η καναγλιφλοζίνη, η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη είναι δραστικές ουσίες, εγκεκριμένες στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μαζί με την μετφορμίνη και ως θεραπεία τρίτης γραμμής [9]. Άλλες ουσίες, ονόματι υπραγλιφλοζίνη, λυσεογλιφλοζίνη και τοφογλιφλοζίνη, είναι

εγκρεκριμένες μόνο στην Ιαπωνία, ενώ μόρια όπως η ερτουγλιφλοζίνη και η σοταγλιφλοζίνη βρίσκονται υπό μελέτη.

Εκτός από την καλά μελετημένη αποτελεσματικότητα τους στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους διαβητικούς ασθενείς, οι αναστολείς SGLT-2 έχουν πολυάριθμα αποδεδειγμένα οφέλη που τους καθιστούν πιθανόν χρήσιμους στη θεραπεία της ΜΑΛΔΗ και των επιπλοκών της. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια σωματικού βάρους μειώνοντας το σωματικό λίπος και ασκούν το καρδιονεφρικό τους όφελος μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, την ακαμψία του αρτηριακού τοιχώματος και την νεφρική υπερδιήθηση [10]. Αξιοσημείωτα, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της εμπαγλιφλοζίνης στις νεφρικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις αξιολογήθηκαν στην EMPA REG OUTCOME μελέτη που απέδειξε μια μείωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (HR 0.62, 95% CI, 0.49–0.77), νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0.65, 95% CI, 0.50–0.85) και θανάτου οποιασδήποτε αιτίας (HR 0.68, 95% CI, 0.57–0.82) [11], όπως και αργότερη εξέλιξη της νεφρικής νόσου (HR 0.61, 95% CI, 0.53 to 0.70) και χαμηλότερα ποσοστά κλινικά σχετικών νεφρικών συμβαμάτων σε σχέση με φάρμακο placebo (HR 0.54, 95% CI, 0.40–0.75) [12].

Βασιζόμενοι στα παραπάνω, οι αναστολείς SGLT2 μελετήθηκαν σε πολυάριθμα ζωικά μοντέλα με ΜΑΛΔΗ με υποσχόμενα αποτελέσματα. Στα παχύσαρκα ποντίκια με προκλητή μέσω διαίτας ΜΑΛΔΗ, η ρεμογλιφλοζίνη μείωσε τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στο πλάσμα, στο βάρος

του ήπατος και στο περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων [13]. Η εμπαγλιφλοζίνη μελετήθηκε μόνη της και σε συνδυασμό με τη λιναγλιπτίνη σε ένα νέο μοντέλο ποντικών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και διαβήτη δείχνοντας αντιστεατωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις και στις δυο περιπτώσεις, ενώ αποδείχτηκε αντιθρομβωτική επίδραση μόνο σε συνδυασμό με την λιναγλιπτίνη [14]. Οφέλιμες επιδράσεις στην ηπατική στεάτωση σε ζωικά μοντέλα παρατηρούνται επίσης και με άλλους αναστολείς SGLT2 όπως η λυσεογλιφλοζίνη και η ιπραγλιφλοζίνη [15, 16].

Μελέτες σε ανθρώπους που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων SGLT2 στη ΜΑΛΔΗ είναι ακόμη σπάνιες: υπάρχουν μερικά δεδομένα ότι η καναγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα αιμοντρανσφερασών σε διαβητικούς ασθενείς [17, 18], αλλά δεδομένα από ιστολογικές επιδράσεις δεν υπάρχουν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και λοιμώξεις ουροποιητικού, διαβητική κετοξέωση και οστικά κατάγματα [10]. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, που είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των β κυττάρων, οι αναστολείς SGLT2 δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Τον Φεβρουάριο του 2017, το Ευρωπαϊκό Πρακτορείο Φαρμάκων (EMA) έθεσε προειδοποίηση σχετικά με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (ιδίως των δακτύλων) συσχετιζόμενο με τη θεραπεία με αναστολέα SGLT2, παρόλο που ο κίνδυνος αυτός

αποδείχτηκε σημαντικός μόνο με την καναγλιφλοζίνη [19].

Μια συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση που εξέταζαν την επίδραση διαφόρων αναστολέων SGLT2 στα λιπίδια του πλάσματος έδειξε, σε σύγκριση με placebo, μια αύξηση της HDL χοληστερόλης (n=4,698, μέση διαφορά 1.93 mg/dl), και της LDL (n=5,431, μέση διαφορά 3.5 mg/dl), όπως και μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (n=4,704, μέση διαφορά 7.8 mg/dl) στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς SGLT2 [20]. Η καναγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερες επιδράσεις στα λιπίδια του πλάσματος. Τελικά, στην ίδια ανάλυση, οι αναστολείς των SGLT2 αύξησαν τα επίπεδα και της HDL χοληστερόλης και της LDL σε σύγκριση με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (όπως η μετφορμίνη και οι αναστολείς DPP-4), ενώ δε μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Μια άλλη μετα-ανάλυση σύγκρινε τους αναστολείς των SGLT2 ως προσθήκη στη μονοθεραπεία με μετφορμίνη με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Στην μετα-ανάλυση, τόσο τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, όσο και της HDL αυξήθηκαν στην ομάδα που έλαβε αναστολείς των SGLT2 κατά 2.5-9% και 7-9% αντίστοιχα [21]. Μια πρόσφατη συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση έδειξαν ότι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αυξήθηκαν με τους αναστολείς των SGLT2 (n=18,684, μέση διαφορά 3.5 mg/dl) [22]. Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν επίσης σημαντικά (n=18,684, μέση διαφορά 3.9 mg/dl). Οι επιδράσεις ήταν περισσότερο

αξιοσημείωτες στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, ενώ η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης απέτυχε να αποδείξει οποιαδήποτε αλλαγή στα επίπεδα της HDL και της LDL χοληστερόλης, πιθανότητα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών (n=808). Από την άλλη, σε μια μετα-ανάλυση 13 μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη προκάλεσε μια αύξηση κατά 2-9% στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης [23]. Μια άλλη μετα-ανάλυση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προσθήκης αναστολέα SGLT-2 στη θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με placebo. Η μελέτη έδειξε ότι όταν οι αναστολείς SGLT-2 προστέθηκαν στη θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν κατά 5% και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά 5% σε σύγκριση με φάρμακο placebo [24].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, παρατηρήθηκε 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. Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015:1, 15019,
2. Hart, K.M., Fabre, T., Sciruba, J.C., Rd, G.R., Borthwick, L.A., Vannella, K.M. et al. Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF- β . *Sci. Transl. Med.* 2017:9, 3694.
3. Katsiki, N., Athyros, V.G. and Mikhailidis, D.P. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: effects of statins and antidiabetic drugs. *J. Diabetes Complications* 2017:31, 521–522
4. Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007:30, 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. Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Ultrason.* 2015:17, 300–307,
6. Mazzotti, A., Caletti, M.T., Marchignoli, F., Forlani, G. and Marchesini, G. Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Diges. Liver Dis.* 2017:49, 235–240,
7. Saponaro, C., Gaggini, M. and Gastaldelli, A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr.Diabetes Rep.* 2015:15, 607,
8. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010:9, 551–559
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017: 40, S64–S74
10. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on Nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy* 2017:37, 481–491
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015: 373,2117–2128
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016:375, 323–334
13. Nakano S, Katsuno K, Isaji M et al. Remogliflozin Etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice. *J Clin Exp Hepatol* 2015:5, 190–198
14. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T et al. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP- 4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016: 8, 45

15. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7, 104
16. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016;11,0151511
17. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013;56, 2582–2592
18. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375, 2223–2233
19. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA adverse event reporting system. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5, 680–681
20. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C et al. Benefits and harms of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11,e0166125.
21. Li J, Gong Y, Li C et al. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96, e7201.
22. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44, 375-93.
24. Li J, Shao YH, Wang XG et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr J* 2018; 65, 335-44

ORIGINAL ARTICLE

The effect of therapy with SGLT-2 inhibitors at indicators of non alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of 1 year

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

First Department of Internal Medicine & 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 Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) inhibitors ask their favorable effect both at the glycemic control and the cardiovascular risk factors 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 125 persons with DM 2 (66% males with mean age $64,6\pm 9,2$ years and duration of DM2 $13,8\pm 7,8$ 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 SGLT-2 inhibitors and 1 year after. For the estimation of the presence of fatty liver disease the indicator Fibrosis-4 score was used.

Results: Therapy with SGLT-2 inhibitors lead to a significant reduction of the HbA1c value ($8,0\pm 1,5$ versus $7,3\pm 1,3\%$, $P<0,001$), the body weight ($94,1\pm 21,69$ versus $91,9\pm 20,1$ Kg, $P=0,02$), the total blood cholesterol ($177,4\pm 42,5$ versus $161,3\pm 36,1$ mg/dl, $P=0,001$), the LDL-cholesterol ($104,8\pm 66,1$ versus $87,2\pm 35,4$ mg/dl, $P=0,02$), the triglycerides ($191,8\pm 31,0$ versus $165,8\pm 35,2$ mg/dl, $P=0,04$) and uric acid ($5,7\pm 0,2$ versus $5,2\pm 0,2$ mg/dl, $P=0,004$). Finally, there was observed an improvement in fatty liver disease according to the Fibrosis-4 score ($2,7\pm 0,9$ versus $1,3\pm 0,7\%$, $P=0,004$).

Conclusion: Confirming the results of the previous studies, therapy with SGLT-2 inhibitor lead to a significant reduction of HbA1c, the total body weight, total blood cholesterol levels, LDL-cholesterol, triglycerides and uric acid and it was well-tolerated by the patients.

Keywords: Diabetes, SGLT-2 inhibitors, HbA1c, LDL-cholesterol, Fatty Liver Disease

Citation

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos. The effect of therapy with SGLT-2 inhibitors at indicators of non alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of 1 year. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 530-538
