

Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που προβλέπουν την επιτυχή ανταπόκριση στους SGLT2 αναστολείς

Σ. Πιτσιάβα¹
Β. Τσιμιχόδημος²
Κ. Κώτσα³
Θ. Κουφάκης⁴

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η αναγνώριση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με SGLT2 αναστολείς.

Υλικό – Μέθοδοι: Ανασκοπήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους οποίους έγινε έναρξη θεραπείας με SGLT2 αναστολέα, χωρίς ταυτόχρονη έναρξη άλλου φαρμακευτικού παράγοντα. Καταγράφηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι πριν την έναρξη καθώς και στους 3 και 6 μήνες μετά από τη χορήγηση του SGLT2 αναστολέα. Ως καλή ανταπόκριση στη γλυκαιμία ορίστηκε η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω στους 3 ή 6 μήνες: α. Τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) < 7% β. Μείωση της HbA1c κατά τουλάχιστον 1% γ. Διατήρηση HbA1c < 7% την οποία ο ασθενής είχε πριν την έναρξη του SGLT2 αναστολέα. Ως επιτυχής ανταπόκριση στη μείωση του βάρους ορίστηκε η απώλεια κατά τουλάχιστον 3% στους 3 ή 6 μήνες.

Αποτελέσματα: Συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς (64% άνδρες) με μέση ηλικία $65,8 \pm 8,5$ έτη. 86% και 64% των ασθενών ταξινομήθηκαν ως καλοί απαντητές σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία και το βάρος, αντίστοιχα. Οι καλοί απαντητές στη γλυκαιμία είχαν χαμηλότερη HDL χοληστερόλη στην έναρξη από τους κακούς (43,3 vs 57,4 mg/dl, $p = 0,044$). Τόσο οι καλοί όσο και οι κακοί απαντητές ως προς το βάρος εμφάνισαν σημαντική μείωση στη HbA1c μεταξύ έναρξης και 3 μηνών [$-0,6\%$, 95% CI ($-0,20$ έως $-1,04\%$), $p = 0,002$ και $-0,8\%$, 95% CI ($-0,24$ έως $-1,36\%$), $p = 0,003$, αντίστοιχα]. Μόνο οι καλοί απαντητές σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία και το βάρος βελτίωσαν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης στους 3 μήνες συγκριτικά με την έναρξη ($+2,9$ ml/min/1,73 m², $p = 0,015$ και $+3,68$ ml/min/1,73 m², $p = 0,006$, αντίστοιχα). Στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, το υψηλότερο βάρος στην έναρξη συσχετίστηκε με καλύτερη ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση αυτού ($p = 0,04$).

Συμπεράσματα: Συγκεκριμένες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι σχετίζονται με την απάντηση στους SGLT2 αναστολείς, ενώ η ανταπόκριση σε ό,τι αφορά γλυκαιμία και σωματικό βάρος φαίνεται να αποτελούν εν μέρει διακριτές εκβάσεις, παρά τον κοινό υποκείμενο μηχανισμό.

- ¹ Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ
² Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
³ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
⁴ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Εισαγωγή

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης – νατρίου 2 (SGLT2) αποτελούν μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που έχουν εισαχθεί στη φαρμακευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) κατά την τελευταία δεκαετία. Η δράση τους βασίζεται στην αναστολή των SGLT2 που εδράζονται στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την επαναρρόφιση της γλυκόζης και οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος.¹ Καθώς ο μηχανισμός δράσης τους είναι γλυκοζοεξαρτώμενος, η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες ενέχει ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.² Παράλληλα με το υπογλυκαιμικό τους αποτέλεσμα, η γλυκοζουρία που προκαλείται από τους SGLT2 αναστολείς οδηγεί σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο κατά περίπου 200-300 kcal/ημέρα, το οποίο μεταφράζεται σε μία μέση απώλεια βάρους 2 kg, η οποία όμως μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας.^{3,4}

Οι SGLT2 αναστολείς μειώνουν την αρτηριακή πίεση, το σπλαγχνικό λίπος καθώς και τα επίπεδα ουρικού οξέος. Πέρα από τα μεταβολικά τους οφέλη, έχουν καταδείξει εντυπωσιακά καρδιονεφρικά οφέλη σε μεγάλες κλινικές δοκιμές, ειδικά σε ό,τι αφορά εκβάσεις που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια (KA) και τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN).⁵ Μαζί με μία άλλη, νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, τους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, οδήγησαν σε μία αλλαγή παραδείγματος στη διαχείριση του ΣΔτ2, επιβάλλοντας τη μετάβαση από ένα γλυκοζοκεντρικό μοντέλο σε μία ολιστική προσέγγιση που θέλει τη βελτίωση του σωματικού βάρους και τη μείωση του καρδιονεφρικού κινδύνου ως ισότιμους στόχους της θεραπείας.⁶

Τα καρδιονεφρικά οφέλη της κατηγορίας διαμεσολαβούνται πρωτίστως από ανεξάρτητους της γλυκόζης μηχανισμούς, όπως η μείωση της συστηματικής φλεγμονής και της οξειδωτικής καταπόνησης, η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η αύξηση των επιπέδων ερυθροποιητίνης και αλλαγές στο ενεργειακό υπόστρωμα των κυττάρων.⁷ Η αυξημένη προσφορά νατρίου και χλωρίου στην πυκνή κηλίδα, η οποία οδηγεί σε αυξημένο φορτίο μεταφοράς και αυξημένη κατανάλωση ATP, προάγει

την παραγωγή και έκκριση αδενοσίνης στο σπείραμα και τη διάχυση ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες του προσαγωγού αρτηριδίου. Τα παραπάνω οδηγούν σε σύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, μείωση της ροής πλάσματος και της ενδοσπειραματικής πίεσης με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της αλβουμινουρίας και αναχαίτιση της έκπτωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR).^{4,5} Αυξάνουν την κετογένεση, με αποτέλεσμα μεγάλη ενεργειακή απόδοση από την οξείδωση των κετονοσωμάτων και συνεπώς μείωση της νεφρικής ισχαιμίας. Τέλος, μειώνουν τη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ προκαλώντας νατριούρηση που δεν σχετίζεται με τη γλυκοζουρία. Σε αυτό το πλαίσιο, συγκεκριμένοι εκπρόσωποι της κατηγορίας έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της KA και της XNN ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ.

Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στη φαρμακοθεραπεία του ΣΔτ2 κατά τα πρόσφατα έτη, η νόσος συνεχίζει να αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, καταδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση της διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας και των επιπλοκών της. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 είναι εξαιρετικά πολύπλοκοι, ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών παραγόντων και του τρόπου ζωής. Κατά συνέπεια, δεν πρέπει να αποτελεί έκπληξη το γεγονός πως η ανταπόκριση στη θεραπεία με τα διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στους ασθενείς.⁸

Δημογραφικές παράμετροι, όπως φύλο, φυλή και ηλικία, φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως βάρος σώματος, εργαστηριακές παράμετροι όπως οι δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και η γενετική ποικιλιότητα, έχουν όλα συσχετιστεί με την απόκριση σε αντιδιαβητικούς παράγοντες αλλά και με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.^{9,10}

Δεδομένης της μεγάλης φαινοτυπικής και παθοφυσιολογικής ετερογένειας των ασθενών με ΣΔτ2, γίνεται ολοένα και πιο εμφανές ότι η διαχείριση του νοσήματος απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση. Γνωρίζοντας εκ των προτέρων ποιος ασθενής θα απαντήσει ικανοποιητικά σε ποιο φάρμακο, μειώνεται η κλινική αδράνεια η οποία έχει συσχετιστεί ισχυρά με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών και εξοικονομούνται πόροι για τα συστήματα υγείας.¹¹ Αναμφίβολα, ο γενετικός

έλεγχος μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ικανότητα πρόβλεψης της απάντησης σε φαρμακευτικές αγωγές. Ωστόσο, είναι δαπανηρός και σπάνια διαθέσιμος στην καθημερινή κλινική πρακτική. Αντίθετα, απλές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική ρουτίνα, έχειδειχθεί πως μπορεί να είναι χρήσιμες για τους κλινικούς στην εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης για τη θεραπεία των μεταβολικών νοσημάτων.¹²

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αναγνώριση κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων που σχετίζονται με την επιτυχή ανταπόκριση στους SGLT2 αναστολείς, αναφορικά με την απώλεια βάρους (πρωτογενής έκβαση) και τη γλυκαιμική ρύθμιση (δευτερογενής έκβαση) ξεχωριστά, σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Υλικό – Μέθοδοι

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Για τη διενέργεια της αναδρομικής μας μελέτης καταγράψαμε ιατρικά δεδομένα ασθενών με ΣΔτ2 που παρακολούθηθηκαν στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ κατά το χρονικό διάστημα Ιούνιος-Δεκέμβριος 2023.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς που πληρούσαν όλα τα παρακάτω κριτήρια: α) είχαν λάβει τη διάγνωση ΣΔτ2 από ιατρό σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας,¹³ β) είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή για ΣΔτ2 με SGLT2 αναστολείς για τουλάχιστον 6 συνεχείς μήνες πριν την ένταξή τους στη μελέτη, γ) απέδειξαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία, όπως αξιολογήθηκε με την ελληνική επικυρωμένη έκδοση του Απλοποιημένου Ερωτηματολογίου Συμμόρφωσης στη Φαρμακευτική Θεραπεία (Simplified Medication Adherence Questionnaire),¹⁴ δ) διατήρησαν ένα σταθερό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου που μελετήθηκε, όπως αξιολογήθηκε από την ελληνική επικυρωμένη έκδοση του τροποποιημένου ερωτηματολογίου Baecke.¹⁵ Ειδικότερα, μόνο οι συμμετέχοντες που είχαν μη σημαντικές διαφορές στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου σε πολλαπλά χρονικά σημεία (τουλάχιστον 3) έως και έναν χρόνο πριν την ένταξη συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα εξής: α) ιστορικό οποιουδήποτε άλλου είδους ΣΔ εκτός από ΣΔτ2, β) παράλληλη θεραπεία με φάρμακα που προκαλούν ελάττωση βάρους, συμπεριλαμβανομένων αγωνιστών υποδοχέων του GLP-1 σε εγκεκριμένες δόσεις για τη διαχείριση της παχυσαρκίας (αντιθέτως, συμμετέχοντες που ελάμβαναν θεραπεία με τους προαναφερθέντες αγωνιστές σε δοσολογία εγκεκριμένη για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 συμπεριελήφθησαν στη μελέτη), γ) ασθενείς στους οποίους έγινε έναρξη οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου (π.χ. αντιδιαβητικό, στατίνη, αντιυπερτασικό κ.λπ.) ταυτόχρονα με τους SGLT2 αναστολείς ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (έως και 6 μήνες μετά την έναρξη SGLT2 αναστολέα), δ) οποιαδήποτε αλλαγή στη δοσολογία της αντιδιαβητικής αγωγής κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη δόση ινσουλίνης μεγαλύτερης από 10%, ε) μη διαθεσιμότητα απαραίτητων κλινικών ή εργαστηριακών δεδομένων οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Πρωτόκολλο μελέτης. Δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν για κάθε ασθενή που πληρούσε τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη σε τρεις χρονικές περιόδους: έναρξη (έως και έναν μήνα πριν από την έναρξη SGLT2 αναστολέα), τρεις και έξι μήνες μετά από την έναρξη της φαρμακευτικής αυτής αγωγής. Πιο συγκεκριμένα οι παράμετροι που καταγράφηκαν περιελάμβαναν: φύλο, ηλικία, διάρκεια ΣΔ, ταυτόχρονη θεραπεία με υπογλυκαιμικούς παράγοντες, σωματικό βάρος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και κρεατινίνη ορού. Υπολογίστηκε ο eGFR με βάση τον τύπο CKD-EPI ο οποίος συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO.¹⁶

Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε καλούς και πτωχούς απαντητές στη θεραπεία με SGLT2 αναστολέα με βάση τον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους σώματος, ξεχωριστά. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν πως είχαν καλή απάντηση στη θεραπεία όσον αφορά τη γλυκαιμία εφόσον πληρούσαν ένα από τα παρακάτω κριτήρια στους τρεις ή έξι μήνες: α) HbA1c < 7%, β) ελάττωση της HbA1c μεγαλύτερη ή ίση του 1% συγκριτικά με την τιμή της κατά την έναρξη της αγωγής, γ) διατήρηση

HbA1c < 7% που ο ασθενής είχε πριν την έναρξη της θεραπείας με SGLT2 αναστολέα. Αυτά τα κριτήρια υιοθετήθηκαν στη βάση προηγούμενων δημοσιευμένων άρθρων¹⁰ και πρόσφατων συστάσεων για τη θεραπεία του ΣΔτ2,¹⁷ οι οποίες προτείνουν μια HbA1c < 7% ως έναν λογικό γλυκαιμικό στόχο για τους περισσότερους ενήλικες ασθενείς (εκτός των γυναικών κατά την εγκυμοσύνη). Η ελάττωση της HbA1c κατά ποσοστό 1% φαίνεται ότι είναι κλινικά σημαντική, καθώς αναφέρεται ότι κάθε 1% ποσοστό μείωσης της HbA1c συσχετίζεται με 21% μείωση του κινδύνου για οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο σχετίζεται με τον ΣΔ.¹⁸ Το κριτήριο διατήρησης της HbA1c < 7% εισήχθη λαμβάνοντας υπόψη τον προοδευτικό χαρακτήρα του ΣΔτ2 λόγω της σταδιακής έκπτωσης της λειτουργίας των β-κυττάρων. Θεωρήσαμε ότι ακόμη και καλά ρυθμιζόμενοι ασθενείς που έλαβαν SGLT2 αναστολέα για καρδιοπροστασία ή νεφροπροστασία σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, έπρεπε να ταξινομηθούν ως καλοί απαντητές εφόσον κατόρθωσαν να διατηρήσουν τα επίπεδα της HbA1c στον στόχο με την πάροδο του χρόνου.

Καλή ανταπόκριση όσον αφορά τη μείωση του βάρους ορίστηκε απώλεια ίση ή μεγαλύτερη με το 3% της αρχικής τιμής βάρους, σε 3 ή 6 μήνες, σύμφωνα με προηγούμενη δημοσιευμένη μελέτη.¹⁹ Δεδομένης της σχετικά ασθενούς αποτελεσματικότητας των SGLT2 αναστολέων σε ό,τι αφορά την απώλεια βάρους συγκριτικά με τους GLP-1 αγωνιστές (για τους οποίους μία απώλεια βάρους της τάξης του 5% ορίζεται ως καλή ανταπόκριση), θεωρήθηκε ότι το όριο του 3% αποτελεί έναν κλινικά ρεαλιστικό στόχο για ασθενείς που θεραπεύονται με γλιφλοζίνες.

Στην ανάλυση συμπεριλάβαμε τους πρώτους 50 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Στη διαδικασία της επιλογής δεν εφαρμόστηκε κάποιο υποκειμενικό κριτήριο που θα μπορούσε να ακυρώσει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

Στατιστική ανάλυση – Ανάλυση ισχύος. Τα εργαστηριακά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εκφράστηκαν ως μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, και η κανονικότητα εκτιμήθηκε με βάση το κριτήριο Shapiro-Wilk αλλά και με την οπτική αξιολόγηση των σχετικών γραφημάτων QQ. Εξετάστηκαν διαφορές ανάλογα με τη γλυκαιμική ανταπόκριση και την απώλεια βάρους, καθώς και ανάμεσα στις τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές, χρησιμο-

ποιώντας μεικτά μοντέλα. Οι συγκρίσεις ομάδων βασίστηκαν στο κριτήριο Bonferroni. Εφαρμόστηκαν λογιστικά μοντέλα παλινδρόμησης για την ανίχνευση ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για τη γλυκαιμική ανταπόκριση και την απώλεια βάρους, ελέγχοντας για ηλικία, φύλο και αρχικές τιμές HbA1c, ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, eGFR, είδος SGLT2 αναστολέα και χρήση GLP-1 αγωνιστή. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις και η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS v26.0.

Διενεργήθηκε ανάλυση ισχύος προκειμένου να διαπιστωθεί το κατάλληλο μέγεθος δείγματος για τους σκοπούς της μελέτης. Η ανάλυση βασίστηκε στα αποτελέσματα που αναφέρονται στη μελέτη των Huh και συν.¹⁹ αναφορικά με την απώλεια βάρους στους 12 μήνες. Η μελέτη αναφέρει μέση απώλεια βάρους 4 kg στην ομάδα των καλών απαντητών και μη σημαντική αλλαγή στην ομάδα των κακών απαντητών, ενώ στους 6 μήνες από την έναρξη της μελέτης (διάστημα παρακολούθησης παρόμοιο με το δικό μας), οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν ακόμη μεγαλύτερες. Προσεγγίσαμε τα δεδομένα μέσω προσαρμογών σε μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις όπως προτείνεται από τους Wan και συν.²⁰ και μετά την εφαρμογή ανάλυσης ισχύος για μέσες συγκρίσεις, ένα σύνολο 45 συμμετεχόντων ήταν αρκετό για την επίτευξη ισχύος ίσης με 0,95 με σφάλμα τύπου I στο 0,05. Η ανάλυση ισχύος διενεργήθηκε με το λογισμικό Gpower 3.1.

Έγκριση βιοηθικής. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (αριθμός πρωτοκόλλου 4/13.02.2023). Όλες οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν ήταν σύμφωνες με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, ενώ τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων παρέμειναν ανώνυμα και έτυχαν διαχείρισης σε συμμόρφωση με την τρέχουσα νομοθεσία για τη διεξαγωγή κλινικής έρευνας.

Αποτελέσματα

Πληθυσμός μελέτης. Πενήντα άτομα (64% άνδρες) με μια μέση ηλικία στα $65,8 \pm 8,5$ έτη και μια μέση τιμή βάρους σώματος στα $92,9 \pm 13,2$ kg συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. 86% και 64%

των συμμετεχόντων ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες καλών απαντητών όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους αντίστοιχα. 52% των ασθενών έλαβε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και 48% με νταπαγλιφλοζίνη. Αναφορικά με τη συγχορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή, 38% των συμμετεχόντων λάμβανε παράλληλα θεραπεία με ινσουλίνη, 26% με αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, 50% με μετφορμίνη, 16% με αναστολείς DPP-4 και 6% με πιογλιταζόνη. 25% του πληθυσμού μελέτης είχε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Κατά την έναρξη του SGLT2 αναστολέα, το 18% είχε XNN σταδίου 3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) και μόνο ένας συμμετέχων (2%) είχε XNN σταδίου 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό (80%) είχε αρχικές τιμές eGFR υψηλότερες από 60 ml/min/1,73 m².

Σύγκριση μεταξύ απαντητών και μη απαντητών σε διάφορα χρονικά σημεία. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν καλά ή πτωχά ως προς την απώλεια βάρους παρουσίασαν παρόμοιες τιμές στο βάρος σώματος, τον eGFR και το λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη της μελέτης, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Παρ' όλα αυτά οι καλοί ανταποκριτές είχαν σημαντικά χαμηλότερη HbA1c συγκριτικά με τους πτωχούς ανταποκριτές στους 3 (6,73 vs 7,31%, $p = 0,039$) και τους 6 μήνες (6,44 vs 7,08%, $p = 0,003$). Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συγκρίσεις των ανθρωπομετρικών και εργαστηριακών παραμέτρων στις ομάδες καλής και πτωχής ανταπόκρισης όσον αφορά το βάρος στην περίοδο μελέτης.

Οι καλοί και οι πτωχοί απαντητές ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο είχαν συγκρίσιμες τιμές των πα-

Πίνακας 1. Συγκρίσεις των ανθρωπομετρικών και εργαστηριακών παραμέτρων στις ομάδες καλής και πτωχής ανταπόκρισης όσον αφορά το βάρος στην περίοδο μελέτης.

Παράμετρος	Απώλεια βάρους σώματος						
	Ομάδα πτωχής ανταπόκρισης			Ομάδα καλής ανταπόκρισης			p-value
	Μέση	SD	N	Μέση	SD	N	
Αρχική τιμή βάρους σώματος (kg)	87,0	21,0	18	98,6	24,1	32	0,095
Βάρος σώματος στους 3 μήνες (kg)	86,3	20,8	18	95,2	22,9	32	0,181
Βάρος σώματος στους 6 μήνες (kg)	86,2	20,9	18	93,6	23,3	32	0,267
HbA1c αρχική τιμή (%)	8,1	2,0	18	7,4	0,9	32	0,079
HbA1c 3 μήνες (%)	7,31	1,25	18	6,73	0,69	32	0,039
HbA1c 6 μήνες (%)	7,08	1,01	18	6,44	0,43	32	0,003
TC αρχική τιμή (mg/dl)	170,0	51,0	18	169,5	42,0	32	0,972
TC 3 μήνες (mg/dl)	154,8	25,5	18	151,5	37,6	32	0,746
TC 6 μήνες (mg/dl)	152,2	28,5	18	145,1	34,2	32	0,463
HDL-C αρχική τιμή (mg/dl)	45,4	19,6	18	45,3	16,2	32	0,979
HDL-C 3 μήνες (mg/dl)	47,1	14,6	18	45,6	13,4	32	0,706
HDL-C 6 μήνες (mg/dl)	47,0	12,0	18	47,8	14,7	32	0,855
LDL-C αρχική τιμή (mg/dl)	76,4	36,0	18	83,2	34,4	32	0,510
LDL-C 3 μήνες (mg/dl)	73,3	20,6	18	71,7	27,6	32	0,835
LDL-C 6 μήνες (mg/dl)	70,1	21,4	18	70,6	28,5	32	0,945
TG αρχική τιμή (mg/dl)	267,4	316,8	18	208,1	120,0	32	0,346
TG 3 μήνες (mg/dl)	190,6	105,8	18	164,4	91,2	32	0,363
TG 6 μήνες (mg/dl)	169,6	75,7	18	149,3	71,4	32	0,348
eGFR αρχική τιμή (ml/min/1,73 m ²)	78,4	24,3	18	79,9	24,2	32	0,833
eGFR 3 μήνες (ml/min/1,73 m ²)	78,8	25,2	18	83,6	23,6	32	0,507
eGFR 6 μήνες (ml/min/1,73 m ²)	78,7	26,9	18	85,0	22,7	32	0,385

*HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TC: ολική χοληστερόλη, HDL-C: HDL χοληστερόλη, LDL-C: LDL χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, SD: τυπική απόκλιση. Οι τιμές p-value με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 2. Συγκρίσεις των εργαστηριακών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων ανάμεσα στις κατηγορίες των ασθενών καλής και πτωχής γλυκαιμικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Παράμετρος	Γλυκαιμικός έλεγχος						
	Ομάδα πτωχής ανταπόκρισης			Ομάδα καλής ανταπόκρισης			p-value
	Μέση	SD	N	Μέση	SD	N	
Αρχική τιμή βάρους σώματος (kg)	88,6	35,3	7	95,4	21,4	43	0,483
Απώλεια βάρους 3 μήνες (kg)	87,3	34,8	7	92,8	20,2	43	0,552
Απώλεια βάρους 6 μήνες (kg)	86,4	33,7	7	91,7	20,7	43	0,568
HbA1c αρχική τιμή (%)	7,8	0,6	7	7,6	1,6	43	0,724
HbA1c 3 μήνες (%)	7,56	0,38	7	6,84	0,99	43	0,066
HbA1c 6 μήνες (%)	7,34	0,67	7	6,56	0,72	43	0,010
TC αρχική τιμή (mg/dl)	179,7	38,4	7	168,1	46,1	43	0,530
TC 3 μήνες (mg/dl)	164,4	29,1	7	150,8	34,1	43	0,323
TC 6 μήνες (mg/dl)	162,6	38,2	7	145,2	30,9	43	0,188
HDL-C αρχική τιμή (mg/dl)	57,4	20,9	7	43,3	16,0	43	0,044
HDL-C 3 μήνες (mg/dl)	55,9	13,7	7	44,5	13,2	43	0,042
HDL-C 6 μήνες (mg/dl)	55,0	10,0	7	46,3	13,9	43	0,118
LDL-C αρχική τιμή (mg/dl)	87,6	38,5	7	79,7	34,5	43	0,581
LDL-C 3 μήνες (mg/dl)	78,7	17,6	7	71,2	26,1	43	0,470
LDL-C 6 μήνες (mg/dl)	78,9	30,6	7	69,0	25,3	43	0,358
TG αρχική τιμή (mg/dl)	172,9	98,9	7	238,6	224,1	43	0,451
TG 3 μήνες (mg/dl)	142,9	63,6	7	178,9	100,5	43	0,365
TG 6 μήνες (mg/dl)	140,9	77,3	7	159,1	72,8	43	0,544
eGFR αρχική τιμή (ml/min/1,73 m ²)	68,9	19,5	7	81,1	24,4	43	0,216
eGFR 3 μήνες (ml/min/1,73 m ²)	69,0	22,2	7	84,0	23,9	43	0,128
eGFR 6 μήνες (ml/min/1,73 m ²)	71,3	20,6	7	84,6	24,5	43	0,180

*HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TC: ολική χοληστερόλη, HDL-C: HDL χοληστερόλη, LDL-C: LDL χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, SD: τυπική απόκλιση. Οι τιμές p-value με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα.

ραμέτρων HbA1c, βάρος σώματος, ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και eGFR στην αρχική φάση. Στους 6 μήνες, οι καλοί απαντητές είχαν σημαντικά χαμηλότερη HbA1c απ' ό,τι οι πτωχοί απαντητές (6,56 vs 7,34%, $p = 0,010$). Επιπλέον, οι καλοί απαντητές είχαν σημαντικά χαμηλότερη HDL χοληστερόλη συγκριτικά με τους πτωχούς απαντητές στην αρχική φάση (43,3 vs 57,4 mg/dl, $p = 0,044$), καθώς και στους 3 μήνες (44,5 vs 55,9 mg/dl, $p = 0,042$). Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις συγκρίσεις των εργαστηριακών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων ανάμεσα στις κατηγορίες των ασθενών καλής και πτωχής γλυκαιμικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Διαφορές εντός των ομάδων. Οι καλοί ανταποκριτές τόσο ως προς την απώλεια βάρους όσο και ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο, ελάττωσαν σημα-

ντικά το βάρος σώματός τους μεταξύ της αρχικής τιμής, των 3 και των 6 μηνών (95,4 vs 92,8 vs 91,7 και 98,6 vs 95,2 vs 93,6 kg, αντίστοιχα, $p < 0,001$ και στις δύο περιπτώσεις). Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι η HbA1c μειώθηκε σημαντικά τόσο στους καλούς όσο και στους πτωχούς ανταποκριτές ως προς την απώλεια βάρους σώματος ανάμεσα στην αρχική τιμή και τους 6 μήνες (7,4 vs 6,44%, $p < 0,001$ και 8,1 vs 7,08%, $p = 0,002$, αντίστοιχα). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι καλοί ανταποκριτές ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο ελάττωσαν σημαντικά τα επίπεδα HbA1c ανάμεσα στην αρχική τιμή και στους 3 μήνες (7,6 vs 6,84%, $p < 0,001$), καθώς και ανάμεσα στην αρχική τιμή και τους 6 μήνες (7,6 vs 6,56%, $p = 0,015$).

Οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης ελαττώθηκαν μεταξύ της αρχικής τιμής και των 6 μηνών μόνο στους καλούς ανταποκριτές ως προς τον γλυ-

καιμικό έλεγχο (168,1 vs 145,2 mg/dl, $p = 0,001$) και απώλεια βάρους σώματος (169,5 vs 145,1 mg/dl, $p = 0,002$). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν στους καλούς ανταποκριτές ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο μεταξύ της αρχικής τιμής και των 6 μηνών (172,9 vs 140,9 mg/dl, $p = 0,032$). Δεν εντοπίστηκαν αλλαγές μέσα σε οποιαδήποτε ομάδα στις τιμές των HDL και LDL χοληστερόλης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η τιμή του eGFR αυξήθηκε σημαντικά ανάμεσα στην αρχική τιμή και στους 3 μήνες μόνο στους καλούς ανταποκριτές ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο (81,1 vs 84 ml/min/1,73m², $p = 0,015$) και απώλεια βάρους σώματος (79,9 vs 83,6 ml/min/1,73m², $p = 0,006$).

Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης και όσον αφορά την απώλεια βάρους, φάνηκε ότι μια υψηλότερη αρχική τιμή βάρους σώματος προέβλεπε μια καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με τους SGLT2 αναστολείς [αναλογία πιθανοτήτων 1,058· 95% CI (1,003 έως 1,116), $p = 0,04$]. Ειδικότερα, για κάθε επιπλέον κιλό στην αρχική τιμή βάρους σώματος, η πιθανότητα για απάντηση στη θεραπεία με SGLT2 αναστολέα αυξήθηκε κατά 5,8% [95% CI (0,3% έως 11,6%)]. Κανένας παράγοντας, συμπεριλαμβανομένων φύλου, ηλικίας, αρχικής τιμής HbA1c, βάρους σώματος, λιπιδαιμικών παραμέτρων και eGFR, καθώς και του τύπου της συνοδού αντιδιαβητικής αγωγής, δεν βρέθηκε να προβλέπει την απάντηση στους SGLT2 αναστολείς ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο. Οι Πίνακες 3 και 4 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ερευνώντας προγνωστικούς παράγοντες καλής ανταπόκρισης στους SGLT2 αναστολείς ως προς την απώλεια βάρους σώματος και τον γλυκαιμικό έλεγχο, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν GLP-1 αγωνιστή και ήταν καλοί απαντητές σε ό,τι αφορά την απώλεια βάρους ήταν 38,46%. Όταν προχωρήσαμε σε μία υπο-ανάλυση ανάλογα με το αν οι ασθενείς ελάμβαναν ή όχι GLP-1 αγωνιστή, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές συγκριτικά με την πρωτογενή ανάλυση σε ό,τι αφορά τους παράγοντες που συσχετίστηκαν με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Αντίστοιχα ήταν και τα ευρήματα όταν το όριο της καλής ανταπόκρισης σε ό,τι αφορά την απώλεια βάρους τέθηκε στο 5%.

Πίνακας 3. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ερευνώντας προγνωστικούς παράγοντες καλής ανταπόκρισης στους SGLT2 αναστολείς ως προς την απώλεια βάρους σώματος.

Παράμετρος	OR	95% CI	p-value
Ηλικία	0,999	0,918 έως 1,087	0,975
Φύλο	0,665	0,132 έως 3,337	0,620
Αρχική τιμή βάρους	1,058	1,003 έως 1,116	0,040
Αρχική τιμή HbA1c	0,501	0,239 έως 1,050	0,067
Αρχική τιμή TC	1,026	0,979 έως 1,076	0,283
Αρχική τιμή HDL-C	0,986	0,919 έως 1,058	0,691
Αρχική τιμή LDL-C	0,984	0,942 έως 1,028	0,465
Αρχική τιμή TG	0,995	0,986 έως 1,003	0,208
Αρχική τιμή eGFR	1,005	0,974 έως 1,037	0,740
Τύπος του SGLT2i	2,139	0,493 έως 9,275	0,310
Σταθερά	0,448	–	0,870

* HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TC: ολική χοληστερόλη, HDL-C: HDL χοληστερόλη, LDL-C: LDL χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, OR: αναλογία πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SGLT2i: αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2. Οι τιμές p-value με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 4. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ερευνώντας προγνωστικούς παράγοντες καλής ανταπόκρισης στους SGLT2 αναστολείς ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παράμετρος	OR	95% CI	p-value
Ηλικία	0,987	0,889 έως 1,095	0,801
Φύλο	0,887	0,134 έως 5,876	0,901
Αρχική τιμή βάρους σώματος	0,996	0,952 έως 1,043	0,867
Αρχική τιμή HbA1c	0,764	0,333 έως 1,757	0,527
Αρχική τιμή TC	0,995	0,945 έως 1,048	0,862
Αρχική τιμή HDL-C	0,963	0,871 έως 1,064	0,455
Αρχική τιμή LDL-C	0,989	0,935 έως 1,047	0,711
Αρχική τιμή TG	1,001	0,988 έως 1,014	0,902
Αρχική τιμή eGFR	1,025	0,974 έως 1,079	0,342
Είδος SGLT2i	0,373	0,052 έως 2,680	0,327
Σταθερά	1,020	–	0,240

* HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TC: ολική χοληστερόλη, HDL-C: HDL χοληστερόλη, LDL-C: LDL χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, OR: αναλογία πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SGLT2i: αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου 2

Συζήτηση

Εξ όσων γνωρίζουμε, η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη που ερευνά τη σχέση ανάμεσα σε κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες και την απάντηση στη θεραπεία με SGLT2 αναστολείς σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔτ2. Βρήκαμε ότι το υψηλότερο αρχικό βάρος σώματος σχετιζόταν με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία όσον αφορά την απώλεια βάρους και ότι οι καλοί απαντητές όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο είχαν χαμηλότερες αρχικές τιμές HDL χοληστερόλης συγκριτικά με τους πτωχούς απαντητές.

Τα ποσοστά των απαντητών στη θεραπεία με την αντιδιαβητική αυτή κατηγορία φαρμάκων που διαπιστώσαμε στην παρούσα μελέτη ήταν υψηλά, με 86% και 64% των συμμετεχόντων να ταξινομείται σε καλούς απαντητές για τον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους σώματος, αντίστοιχα.

Διαπιστώσαμε ότι το μεγαλύτερο βάρος σώματος των ασθενών πριν από την έναρξη της θεραπείας ήταν ένας οiwνός καλής ανταπόκρισης όσον αφορά την απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό συμφωνεί και με τα ευρήματα της μελέτης από τους Danpanichkul και συν.,²¹ η οποία έδειξε ότι Ασιάτες ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 25 kg/m² έχασαν περισσότερο βάρος αφοτόν άρχισαν φαρμακευτική αγωγή με SGLT2 αναστολέα απ' ό,τι τα άτομα χαμηλότερου ΔΜΣ. Θα μπορούσε να υποθέσει κάποιος ότι αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο κίνητρο που μπορεί να έχουν ασθενείς με υπερβαρία ή παχυσαρκία για βελτίωση του βάρους τους μέσω των απαραίτητων αλλαγών στην καθημερινότητά τους συγκριτικά με άτομα χαμηλότερου βάρους.²² Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε ανθρώπους που ανέφεραν ένα σταθερό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Ωστόσο, ο ρόλος της δίαιτας δεν αξιολογήθηκε όπως συνέβη στις περισσότερες από τις προηγούμενες αναδρομικές μελέτες πάνω στο ίδιο θέμα.

Μια αναδρομική μελέτη από τους Scoccimarro και συν.²³ έδειξε ότι το 62,7% των συμμετεχόντων σε αυτήν ήταν καλοί απαντητές ως προς τη γλυκαιμία. Στη μελέτη αυτή φάνηκε επίσης συσχέτιση της ανταπόκρισης με την ηλικία (καλύτερη ανταπόκριση σε νεότερες ηλικίες) και τις υψηλότερες τιμές eGFR. Οι Huh και συν.¹⁹ βρήκαν ότι το 61% των

ασθενών που λαμβάνουν νταπαγλιφλοζίνη είχε καλή ανταπόκριση στη μείωση του σωματικού βάρους. Η πιθανότητα της ελάττωσης του βάρους συσχετίστηκε με τακτική άσκηση, παράλληλη θεραπεία με μετφορμίνη και καλή νεφρική λειτουργία. Η ασυμφωνία στα ποσοστά των απαντητών ανάμεσα στις διάφορες μελέτες που συναντάμε στη βιβλιογραφία μπορεί να αποδοθεί στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να καθορίσουν την ανταπόκριση. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Scoccimarro και συν.²³ μια καλή ανταπόκριση θεωρήθηκε μείωση στις τιμές της HbA1c μεγαλύτερη από 3%, έχοντας εύλογα ως αποτέλεσμα χαμηλότερο ποσοστό απαντητών σε σύγκριση με τη μελέτη μας, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένας λιγότερο αυστηρός στόχος μείωσης της HbA1c κατά 1%. Αντίθετα χρησιμοποιήσαμε το ίδιο όριο (3%) με τους Huh και συν.¹⁹ για να καθορίσουμε μια καλή ανταπόκριση στην απώλεια βάρους, με αποτέλεσμα παρόμοια ποσοστά απαντητών (61% έναντι 64%).

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες σχετικές με το ίδιο θέμα²³ βρήκαμε ότι η διάρκεια του ΣΔ δεν έχει σημαντική επίδραση στην ανταπόκριση της θεραπείας. Αυτό δεν είναι αναπάντεχο, καθώς τα αποτελέσματα βελτίωσης της γλυκόζης με τη χρήση των γλιφλοζινών οδηγούνται από μηχανισμούς ανεξάρτητους από την ινσουλίνη και αυτό το χαρακτηριστικό θα μπορούσε να είναι ένα πλεονέκτημα σε ασθενείς με ιστορικό ΣΔ από πολλών ετών, όπου η λειτουργία των β-κυττάρων είναι επηρεασμένη.^{24,25}

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης που αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία είναι ότι οι καλοί απαντητές όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο είχαν χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης κατά την έναρξη συγκριτικά με τους πτωχούς απαντητές. Είναι γνωστό ότι χαμηλά επίπεδα HDL σχετίζονται με κεντρική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.²⁶ Συνεπώς, θα μπορούσε να υποστηριχθεί πως ασθενείς που εμφανίζουν χειρότερο μεταβολικό προφίλ απαντούν καλύτερα στους SGLT2 αναστολείς. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 48 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών πρότεινε ότι η θεραπεία με τους SGLT2 αναστολείς έχει θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένης μικρής αλλά σημα-

ντικής αύξησης στα επίπεδα της HDL.²⁷ Αν και αναπαράγαμε αυτά τα ευρήματα αναφορικά με τις τιμές ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στην ομάδα των καλών απαντητών, οι χαμηλές συγκεντρώσεις HDL παρέμειναν 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό της μελέτης.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με τους SGLT2 αναστολείς όσον αφορά την απώλεια βάρους και τον γλυκαιμικό έλεγχο φαίνεται να είναι διακριτές εκβάσεις, από τη στιγμή που η τιμή της HbA1c μειώθηκε σημαντικά τόσο στους καλούς απαντητές με σημαντική απώλεια βάρους όσο και στους πτωχούς. Έχει παρατηρηθεί ότι ο μηχανισμός που καθοδηγεί τις επιδράσεις των γλιφλοζινών στη μείωση της γλυκόζης και του βάρους είναι κοινός, καθώς πρόκειται για την αύξηση της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα. Εντούτοις, καθώς η γνώση μας σχετικά με τους μηχανισμούς της δράσης αυτών των φαρμάκων επεκτείνεται, γίνεται εμφανές ότι οι οδοί που εμπλέκονται στην απώλεια βάρους και στη μείωση της γλυκόζης είναι πιο περίπλοκες. Αλλαγές στην αναλογία ινσουλίνης/γλυκαγόννης που διεγείρουν τη λιπόλυση, βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, αναστολή της λεπτίνης είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί ότι συνεισφέρουν.²⁸ Διαφορές στα γονίδια που ρυθμίζουν τις προαναφερθείσες οδούς πιθανόν να είναι υπεύθυνες σε κάποιον βαθμό για τη μεταβλητότητα που παρατηρείται στην ανταπόκριση της θεραπείας με τους SGLT2 αναστολείς.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε μία σημαντική αύξηση των τιμών του eGFR τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας μόνο στις ομάδες καλής ανταπόκρισης όσον αφορά τόσο τη μείωση βάρους όσο και τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μελέτες που έχουν συμπεριλάβει ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταβολικό χειρουργείο δείχνουν σημαντικές βελτιώσεις στη νεφρική λειτουργία μετά την επέμβαση συγκριτικά με την προεγχειρητική περίοδο.²⁹ Οι μηχανισμοί που μεσολαβούν τα οφέλη αυτά είναι πολυάριθμοι, όπως η μείωση της συστηματικής και νεφρικής φλεγμονής, η μείωση του όγκου του περινεφρικού και νεφρικού λίπους και βελτιωμένη καρδιακή λειτουργία ως αποτέλεσμα της μειωμένης καρδιακής αναδιαμόρφωσης.³⁰⁻³²

Ποικίλες μελέτες αναφέρουν μια πρόωμη πτώση του eGFR μετά την έναρξη θεραπείας με SGLT2

αναστολείς η οποία παρατηρείται συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, με επακόλουθη μερική αποκατάσταση της καμπύλης του eGFR μέχρι την 12η εβδομάδα.³³ Δεδομένου ότι στη μελέτη μας η επόμενη εκτίμηση του eGFR έλαβε χώρα 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, είναι πιθανόν η πτώση της τιμής του να συνέβη νωρίτερα σε μερικούς από τους συμμετέχοντες και δεν έγινε αντιληπτή γιατί η νεφρική λειτουργία ανακτήθηκε πλήρως στους 3 μήνες.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ιδωθούν υπό το πρίσμα συγκεκριμένων περιορισμών. Παρά το γεγονός πως η ανάλυση ισχύος κατέδειξε επαρκές μέγεθος δείγματος για την πρωτογενή έκβαση, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων καθώς και η άνιση κατανομή στις ομάδες πτώχης και καλής ανταπόκρισης μπορεί να επηρέασε την ικανότητα της μελέτης να ανιχνεύσει συσχετίσεις αναφορικά με τη δευτερογενή έκβαση. Αυτό είναι το αποτέλεσμα του μονοκεντρικού χαρακτήρα της μελέτης αλλά και των αυστηρών κριτηρίων εισαγωγής που χρησιμοποιήθηκαν. Ο αναδρομικός χαρακτήρας αναπόφευκτα εμπεριέχει την επίδραση συγχυτικών παραγόντων στα αποτελέσματα. Ο τρόπος ζωής έχει ισχυρή επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο και το βάρος των ασθενών με ΣΔτ2. Στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια ελήφθη μέριμνα καταγραφής της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων με χρήση επικυρωμένου ερωτηματολογίου και μόνο όσοι εμφάνιζαν σταθερό βαθμό δραστηριότητας σε πολλαπλές χρονικές στιγμές συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση. Ο μονοκεντρικός χαρακτήρας της μελέτης διασφαλίζει σε μεγάλο βαθμό ότι οι συμμετέχοντες είχαν λάβει παρόμοιες συστάσεις αναφορικά με την αλλαγή του τρόπου ζωής από τους ίδιους επαγγελματίες υγείας (ιατροί, διαιτολόγοι). Ο σχετικά μεγάλος μέσος όρος ηλικίας του δείγματός μας κατατάσσει τους περισσότερους συμμετέχοντες στην κατηγορία του ηλικιωμένου πληθυσμού σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όπως άλλωστε αναμένεται για άτομα με ΣΔτ2.

Δεδομένα από τη μελέτη EPIC³⁴ υποστηρίζουν πως οι Έλληνες άνω των 60 ετών ακολουθούν ένα σχετικά ομοιογενές διατροφικό πλάνο με αρκετά καλή προσήλωση στη Μεσογειακή δίαιτα. Θεωρούμε απίθανο ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης

να εμφανίζε σημαντικές αποκλίσεις από αυτό το πρότυπο. Τα ευρήματά μας αναφορικά με τη μείωση βάρους και γλυκαιμίας στις ομάδες των καλών απαντητών ήταν συνεπή. Είναι μάλλον απίθανο όλοι οι καλοί απαντητές να υιοθέτησαν ταυτόχρονα δραματικές αλλαγές στον τρόπο ζωής που να επηρέασαν σε μεγάλο βαθμό την ανταπόκρισή τους στη φαρμακευτική αγωγή. Η ενσωμάτωση και άλλων δεικτών στην ανάλυση, όπως για παράδειγμα της περιμέτρου μέσης ή του βαθμού λευκωματουρίας των ασθενών, θα βελτιώναν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για το σύνολο της κοόρτης. Δεν αξιολογήσαμε εκβάσεις ασφαλείας και ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς η μελέτη ήταν εστιασμένη στις εκβάσεις αποτελεσματικότητας και η θεραπεία με SGLT2 αναστολείς ήταν καλά ανεκτή από το σύνολο των συμμετεχόντων. Η σύντομη διάρκεια παρατήρησης ήταν δύσκολο να αναδείξει την ύπαρξη ή μη διαφορών σε μακροπρόθεσμο επίπεδο αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των SGLT2 αναστολέων. Τέλος, η ενσωμάτωση γενετικών δεικτών θα βελτιώνει πιθανότατα σημαντικά τη δυνατότητα πρόβλεψης της απάντησης στους SGLT2 αναστολείς.³⁵ Από την άλλη πλευρά, η δική μας μελέτη βασίστηκε σε πρακτικούς εργαστηριακούς και κλινικούς δείκτες που είναι ευρέως διαθέσιμοι στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη προτείνει ότι συγκεκριμένες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι σχετίζονται με την επιτυχή ανταπόκριση στη θεραπεία με SGLT2 αναστολείς σε ασθενείς με ΣΔτ2, σε ό,τι αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους. Τα ευρήματα αναμένεται να συμβάλουν σε μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία του νοσήματος. Ωστόσο, μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και προοπτικό σχεδιασμό απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω αποτελέσματα.

Abstract

Pitsiava S, Tsimihodimos V, Kotsa K, Koufakis T. Clinical and laboratory predictors of response to SGLT2 inhibitors. *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 15-26.

Objective: This study aimed to investigate the association between clinical and laboratory parameters and response to therapy with sodium-glucose cotrans-

porter 2 inhibitors (SGLT2i) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of people with T2DM in whom SGLT2i was started. Clinical and laboratory parameters were recorded before, 3 and 6 months after initiation of treatment. Specific criteria were applied to classify participants into good and poor responders in terms of weight loss (primary outcome) and glycemic control (secondary outcome), separately.

Results: Fifty individuals (64% men) with a mean age of 65.8 ± 8.5 years were included in the analysis. 86% and 64% of the participants were classified into good response categories for glycemic control and weight loss, respectively. Good responders in terms of glycemic control had lower high-density lipoprotein cholesterol levels at baseline compared to poor responders (43.3 vs 57.4 mg/dl, $p = 0.044$). In the logistic regression analysis, a higher baseline weight was associated with a better response to therapy in terms of weight loss ($p = 0.04$).

Conclusions: Our findings suggest that specific clinical and laboratory parameters are associated with response to SGLT2i treatment and can contribute to a more personalized approach to T2DM care.

Βιβλιογραφία

1. Fonseca-Correa JJ, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: a review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861
2. Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, et al. Hypoglycemia risk with SGLT2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sulfonylureas among medicare insured adults with CKD in the United States. *Kidney Med* 2022; 4: 100510. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100510
3. Cheong AJY, TeoYN, TeoYH, et al. SGLT inhibitors on weight and body mass: a meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30: 117-28. doi: 10.1002/oby.23331
4. Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J* 2019; 12: 322-5. doi: 10.1093/ckj/sfz019
5. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 3651. doi: 10.3390/ijms23073651
6. Koufakis T, Maltese G, Kotsa K. Toward a new model for the management of type 2 diabetes: the mountain is there and there is no other option than to climb it. *Pharmacol Res* 2022; 184: 106443. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106443

7. Koufakis T, Mustafa OG, Tsimihodimos V, et al. Insights into the results of sotagliflozin cardiovascular outcome trials: is dual inhibition the cherry on the cake of cardiorenal protection? *Drugs* 2021; 81: 1365-71. doi: 10.1007/s40265-021-01559-1
8. Rentzeperi E, Pegiou S, Koufakis T, et al. Sex differences in response to treatment with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: opportunities for a tailored approach to diabetes and obesity care. *J Pers Med* 2022; 12: 454. doi: 10.3390/jpm12030454
9. Naja K, Anwardeen N, Al-Hariri M, et al. Pharmacometabolomic approach to investigate the response to metformin in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Biomedicines* 2023; 11: 2164. doi: 10.3390/biomedicines11082164
10. Kyriakidou A, Kyriazou AV, Koufakis T, et al. Clinical and genetic predictors of glycemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes. *J Pers Med* 2022; 12: 424. doi: 10.3390/jpm12030424
11. Peter PR, Lupsa BC. Personalized management of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 115. doi: 10.1007/s11892-019-1244-0
12. Buse JB, Holst I, Knop FK, et al. Prototype of an evidence-based tool to aid individualized treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1666-71. doi: 10.1111/dom.14381
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl. 1): S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002
14. Alikari V, Matziou V, Tsironi M, et al. A modified version of the Greek simplified medication adherence questionnaire for hemodialysis patients. *Health Psychol Res* 2017; 5: 6647.
15. Stefanouli V, Kapreli E, Anastasiadi E, et al. Validity and reliability of the Greek version of modified Baecke questionnaire. *Public Health* 2022; 203: 58-64. doi: 10.1016/j.puhe.2021.11.017
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022; 102: S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008
17. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925-66. doi: 10.2337/dci22-0034
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
19. Huh Y, Kim YS. Predictors for successful weight reduction during treatment with Dapagliflozin among patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *BMC Prim Care* 2022; 23: 134. doi: 10.1186/s12875-022-01748-1
20. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135
21. Danpanichkul P, Manosroi W, Nilsirisuk T, et al. Predictors of weight reduction effectiveness of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus type 2 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1251798. doi: 10.3389/fendo.2023.1251798
22. Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, et al. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimized insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 955-8. doi: 10.2337/dc11-1434
23. Scoccimarro D, Cipani G, Dicembrini I, et al. Predictors of efficacy of Sodium-GLucose Transporter-2 inhibitors and Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonists: a retrospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 40: e3727. doi: 10.1002/dmrr.3727
24. Koufakis T, Ioannidis I, Zebekakis P, et al. The beta-cell death in long-term type 2 diabetes mellitus: never say never again. *Minerva Endocrinol* 2019; 44: 103-4. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02852-3
25. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Galtier F. Age, sex, race, BMI, and duration of diabetes differences in cardiovascular outcomes with glucose lowering drugs in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2022; 54: 101697. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101697
26. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4
27. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105068
28. Feder D, de Fatima Veiga Gouveia MR, Govato TCP, et al. SGLT2 inhibitors and the mechanisms involved in weight loss. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 6: 346-53. doi: 10.1007/s40495-020-00236-3
29. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 380-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.020
30. Martin WP, White J, López-Hernández FJ, et al. Metabolic surgery to treat obesity in diabetic kidney disease, chronic kidney disease, and end-stage kidney disease; What are the unanswered questions? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 289. doi: 10.3389/fendo.2020.00289
31. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517-23. doi: 10.1038/ki.2012.401
32. Segar MW, Kolkailah AA, Frederich R, et al. Mediators of ertugliflozin effects on heart failure and kidney outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus.

- Diabetes Obes Metab 2022; 24: 1829-39. doi: 10.1111/dom.14769
33. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 inhibitor initiation: the tortoise and the hare reimagined. *Kidney360* 2021; 2: 1042-7. doi: 10.34067/KID.0001172021
34. Skourlis N, Patsis I, Martimianaki G, et al. Changes in the dietary habits of the Greek EPIC cohort participants during a 14-Year follow-up period (1997-2011). *Nutrients* 2020; 12: 2148. doi: 10.3390/nu12072148
35. Klen J, Dolžan V. Treatment response to SGLT2 inhibitors: from clinical characteristics to genetic variations. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9800. doi: 10.3390/ijms22189800

Λέξεις-κλειδιά:

SGLT2 αναστολείς
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Απώλεια βάρους σώματος
Εξατομικευμένη ιατρική
Γλυκαιμικός έλεγχος

Keywords:

SGLT2 inhibitors
type 2 diabetes
weight loss
personalized medicine
HbA1c