



ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- Παρακολούθηση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος**
Α. ΖΟΛΩΤΑ, Μ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, Λ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ, Α. ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ,
Ε. ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ, Κ. ΚΑΖΑΚΟΣ, Γ. ΤΣΟΥΛΦΑΣ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ 9
- Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που προβλέπουν την επιτυχή ανταπόκριση στους SGLT2 αναστολείς**
Σ. ΠΙΤΣΙΑΒΑ, Β. ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ 15
- Διαταραχές υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου με και χωρίς την παρουσία διαβήτη και επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης**
Ε. ΣΑΜΠΑΝΗ, Γ. ΛΙΟΥΛΙΟΣ, Δ. ΔΑΪΚΙΔΟΥ, Χ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ, Ε. ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ,
Ι. ΤΣΟΥΧΝΙΚΑΣ, Π. ΓΙΑΜΑΛΗΣ, Α. ΦΥΛΑΚΤΟΥ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Μ. ΣΤΑΓΚΟΥ 27
- Επίπεδα GDF-15 ορού σε ιστολογικά επιβεβαιωμένη σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλεπουργία στεατωτική ηπατική νόσο**
Π. ΧΡΥΣΑΦΗ, Γ. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ, Χ. ΜΑΝΤΖΩΡΟΣ 33

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Συνδυαστικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Πού βρισκόμαστε σήμερα;**
Μ. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ, Μ. ΑΪΒΑΛΙΩΤΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ 39

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία: Σύστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**
Χ. ΣΑΒΒΑ, Ε. ΜΠΕΚΙΑΡΗ, Ε. ΓΙΓΗ, Θ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΤΣΑΠΑΣ 49

- ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ** 64

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Volume 36, Number 1, 2025

ISSN 1106-3270

ΤΟΜΟΣ 36 – ΤΕΥΧΟΣ 1 – 2025

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Έκδοση
της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
(πρώην ΔΕΒΕ)

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Διαδικτυακός τόπος: <http://www.hasd.gr>

Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637

Διευθυντής Σύνταξης
Απόστολος Γ. Τσάπας

Συντακτική Επιτροπή
Δημήτριος Σκούτας, Κυριάκος Καζάκος, Καλλιόπη Κώτσα,
Κύρος Σιώμος, Ιάκωβος Αβραμίδης, Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

Ειδικοί Σύμβουλοι Σύνταξης
Αθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Αρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλείδης Π., Βασιλικός Β.,
Βέβες Α., Γερμανίδης Γ., Γιουλεμέ Ο., Γιώβος Ι., Δαμιανίδης Γ., Δημητριάδης Γ., Δούμα Σ.,
Δούμας Μ., Ευσταθιάδου Ζ., Ζεμπεκάκης Π., Ζιάκας Α., Ζωγράφου Ι., Θανοπούλου Α.,
Καϊάφα Γ., Καλεβρόσογλου Ι., Καραγιάννης Α., Καραμάνος Δ., Καραμήτσος Θ., Καρατζίδου Κ.,
Καρβούνης Χ., Κεφαλογιάννης Ν., Κίτα Μ., Κίτσιος Κ., Κώτσης Α., Λαζαρίδης Α., Διακόπουλος Β.,
Μαμόπουλος Α., Μελιδώνης Α., Μεταλλίδης Σ., Μούσλεχ Ζ., Μπαλατσούκας Δ., Μυγδάλης Η.,
Μωραλίδης Ε., Πάγκαλος Ε., Παζαϊτου-Παναγιώτου Κ., Παπαγιάννη Α., Παπανικολάου Β.,
Περιφάνης Δ., Πετίδης Κ., Πυρπασοπούλου Α., Σαββόπουλος Χ., Σάιλερ Ν., Σαραφίδης Π.,
Στάγκου Μ., Τζατζάγου Γ., Τζιόμαλος Κ., Τουλής Δ., Τούντας Χ., Τρακατέλλη Χ., Τσαταλάς Κ.,
Τσατσούλης Α., Τσιρουκίδου Κ., Χατζητόλιος Α.

Διοικητικό Συμβούλιο
Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Πρόεδρος: Δημήτριος Σκούτας
Αντιπρόεδρος: Καζάκος Κυριάκος
Γεν. Γραμματέας: Καλλιόπη Κώτσα
Ταμίας: Κύρος Σιώμος
Μέλη: Ιάκωβος Αβραμίδης,
Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

Υπεύθυνος Τυπογραφείου
Λ.Α. Μιχάλης, Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637

Γραφεία Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Γ. Παπανδρέου 39, 546 46 – Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 250 034, Fax: 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr
Ετήσια συνδρομή: 10€

Η συντακτική επιτροπή δεν φέρει ευθύνη για οποιαδήποτε βλάβη ηθική ή σωματική προκληθεί από τη χρήση μεθόδων, προϊόντων ή εφαρμογών ιδεών που περιέχονται στις δημοσιεύσεις. Η έγκριση δημοσίευσης οποιασδήποτε μελέτης ή διαφημιστικού υλικού δεν σημαίνει αποδοχή των απόψεων του/της συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά στους/στις συγγραφείς ή στις διαφημιζόμενες εταιρείες.

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Official Journal
of the Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

Ownership

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

Website: <http://www.hasd.gr>

Printing by

UNIVERSITY STUDIO PRESS

32 Armenopoulou str., 546 35 – Thessaloniki, Greece, tel.: +30 2310 209 637 & +30 2310 209 837

Editor-in-Chief

Apostolos G. Tsapas

Editorial Board

Dimitrios Skoutas, Kyriakos Kazakos, Kalliopi Kotsa,
Kyros Siomos, Iakovos Avramidis, Aris Liakos, Christos Manes

Special Editing Advisers

Anastasiadis K., Arsos G., Athyros V., Chatzitoliou A., Damianidis G., Dimitriadis G.,
Douma S., Doumas M., Efstathiadou Z., Germanidis G., Gioulema O., Giovos I., Kaiafa G.,
Kalevrosoglou I., Karagiannis A., Karamanos D., Karamitsos Th., Karatzidou K., Karvounis Ch.,
Kefalogiannis N., Kita M., Kitsios K., Kotsis A., Lazaridis A., Liakopoulos V., Mamopoulos A.,
Melidonis A., Metallidis S., Migdalas I., Moraliadis E., Mouslech Z., Mpalatsoukas D., Pangalos E.,
Papagianni A., Papanikolaou V., Pazaitou-Panagiotou K., Perifanis D., Petidis K., Pyrpassopoulou A.,
Savopoulos Ch., Sailer N., Sarafidis P., Stangou M., Thanopoulou, A., Toulis D., Tountas Ch.,
Trakatelli Ch., Tsatalas K., Tsatsoulis A., Tsiroikidou K., Tzatzagou G., Tziomalos K., Vakalopoulou S.,
Vasileiadis P., Vasilikos V., Veves A., Zempekakis P., Ziakas A., Zografou I.

Executive Board of
Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

President: D. Skoutas
Vice President: K. Kazakos
Gen. Secretary: K. Kotsa
Treasurer: K. Siomos
Members: I. Avramidis, A. Liakos, Ch. Manes

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus Office,
39 Papandreou Str., 546 46 Thessaloniki
Tel.: +30 2310 250 034, Fax: +30 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

No responsibility is assumed by the Editorial board for any injury or damages from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. The responsibility is assumed by the authors or the companies advertising their products.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.) δημοσιεύονται εργασίες που έχουν διαβητολογικό ενδιαφέρον με κύριο σκοπό την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση ιατρών, νοσηλευτών και φοιτητών. Οι εργασίες που δημοσιεύονται ακολουθούν συγκεκριμένη δομή και ανήκουν σε ορισμένους τύπους άρθρων.

Όλα τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται στα *Ελληνικά* και *Αγγλικά* από τα ονόματα συγγραφέων, τον τίτλο του άρθρου, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά. Εξαιρέση αποτελούν τα «Εκπαιδευτικά άρθρα» τα οποία δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία, καθώς και οι «Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις».

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Άρθρα της σύνταξης: Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από τον διευθυντή σύνταξης ή τον πρόεδρο ή το ΔΣ της ΕΛΕΜΕΔ. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται κατά πρόταση από έναν/μία συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο ή τρεις, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφορετικών ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά: η περίληψη, οι λέξεις-κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.

Επίκαιρα θέματα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιονδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 4-6 περίπου σελίδες με 10-15 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα.

Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει τον σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη ατυπία, καθώς και άλλες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

Επιστολές προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.τ.λ. Η έκτάσή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις οκτώ.

Εκπαιδευτικά άρθρα: Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδων) που αποσκοπούν στη βασική διαβητολογική εκπαίδευση νέων γιατρών ή φοιτητών. Δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως παρουσιάζονται αποτελέσματα ερευνών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, τα οποία έχουν προσφάτως δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε μεγάλα συνέδρια.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας (info@hasd.gr) ως συνημμένα αρχεία.

Μετά τον έλεγχο και εφόσον το άρθρο έχει γραφτεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται προς τους συγγραφείς, στέλνεται για ανεξάρτητη κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού (κριτές) χωρίς να φαίνονται τα ονόματα και η προέλευση της εργασίας.

Οι κρίσεις στη συνέχεια στέλνονται προς τους/τις συγγραφείς προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις. Οι τελικές διορθώσεις που θα κάνει ο/η συγγραφέας σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών, πρέπει να είναι υπογραμμισμένες ώστε να διευκολυνθεί ο σχετικός έλεγχος. Στη συνέχεια το άρθρο παίρνει σειρά δημοσίευσής.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Calibri, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και η απόσταση των σειρών πρέπει να είναι 1,5.

Οι σελίδες των άρθρων πρέπει να είναι αριθμημένες διαδοχικά, ξεκινώντας από τη σελίδα τίτλου.

Οι συγγραφείς πρέπει να διατηρούν στο αρχείο τους αντίγραφα όλων των στοιχείων των εργασιών (εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, πορίσματα βιοψιών κ.τ.λ.) τα οποία θα υποβάλουν στον διευθυντή σύνταξης εφόσον τους ζητηθεί.

Κάθε άρθρο, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία υπάγεται, πρέπει να ακολουθεί τους παρακάτω κανόνες και μορφή:

Πρώτη σελίδα – Σελίδα του τίτλου: Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

- 1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός,
- 2) το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού (αν το επιθυμείτε), το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι (όχι ο τίτλος της θέσεως),
- 3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων ή και ιδρυμάτων στα οποία έγινε η εργασία,
- 4) το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, το e-mail και το τηλέφωνο επικοινωνίας του υπευθύνου σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά.

Οι ακόλουθες σελίδες περιέχουν το κείμενο της εργασίας με τον τύπο που ακολουθεί το περιοδικό.

Η τελευταία σελίδα περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την περίληψη στην αγγλική γλώσσα και τους πρόσθετους όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία (ασθενείς ή πειραματόζωα, παρατηρήσεις και αναλυτικές μεθόδους), τα κύρια ευρήματα (δώστε ειδικά στοιχεία και αναφέρετε αν τα ευρήματα είναι στατιστικώς σημαντικά) και τα κύρια συμπεράσματα. Τονίστε τις νέες και σημαντικές πλευρές της μελέτης ή των παρατηρήσεων. Χρησιμοποιήστε μόνο αποδεκτές συντμήσεις.

Κάτω από την περίληψη, σημειώστε και χαρακτηρίστε τρεις έως δέκα πρόσθετους όρους ευρετηρίου, οι

οποίοι θα χρησιμοποιηθούν κατά την ετοιμασία του καταλόγου περιεχομένων. Χρησιμοποιήστε όρους οι οποίοι είναι γενικώς αποδεκτοί και χρησιμοποιούνται.

Πρωτότυπες εργασίες

Το κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών συνήθως διαιρείται σε τμήματα με τις εξής επικεφαλίδες: *Εισαγωγή, Υλικό – Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση*. Μεγάλα άρθρα θα χρειαστούν οπωσδήποτε να κατατιμηθούν σε τμήματα με καθορισμένο περιεχόμενο προκειμένου να παρουσιαστούν με σαφήνεια, ιδίως τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση.

Εισαγωγή: Καθορίστε σαφώς τον σκοπό του άρθρου. Συνοψίστε τον αποχρώντα λόγο της συγγραφής της μελέτης ή της παρατήρησης. Δώστε τις αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και μην ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

Υλικό – Μέθοδοι: Περιγράψτε με σαφήνεια τον τρόπο επιλογής του προς μελέτη υλικού (ασθενείς, πειραματόζωα και μάρτυρες). Περιγράψτε τις μεθόδους, τις συσκευές (όνομα και διεύθυνση του κατασκευαστή σε παρένθεση) και τις τεχνικές με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να επιτρέψετε σε άλλους συγγραφείς να αναπαραγάγουν τα αποτελέσματα. Δώστε βιβλιογραφία για καθιερωμένες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και βιβλιογραφίες και βραχεία περιγραφή των μεθόδων, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί αλλά δεν είναι γνωστές πολύ καλά. Περιγράψτε καινούριες ή ουσιαστικά τροποποιημένες μεθόδους, εξηγήστε τον λόγο που τις χρησιμοποιήσατε και κάντε μια εκτίμηση των περιορισμών τους.

Περιλάβετε τον αριθμό των παρατηρήσεων και, όταν κρίνεται απαραίτητο, τη στατιστική σημασία τους. Σε ειδικές περιπτώσεις είναι δυνατό να δοθούν λεπτομέρειες με τη μορφή πινάκων, ως παράρτημα, στο τέλος της εργασίας.

Αποτελέσματα: Παρουσιάστε τα αποτελέσματα σε μια λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τα σχεδιαγράμματα. Μην επαναλαμβάνετε στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα: τονίστε ή αναφερθείτε περιληπτικά μόνο στις σημαντικές παρατηρήσεις.

Συζήτηση: Τονίστε τις νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζονται από τη μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Μην επαναλαμβάνετε λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων παρά μόνο τα κύρια ευρήματα κατά τη συζήτησή τους. Αναφερθείτε στη σημασία που έχουν τα ευρήματά σας, αξιολογώντας παράλληλα και τους περιορισμούς στην ερμηνεία τους και συσχετίστε τα με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Συνδέστε τα συμπεράσματα με τους στόχους της μελέτης, αλλά αποφύγετε να πάρετε θέση και να βγάλετε συμπεράσματα όταν δεν είναι τεκμηριωμένα και δεν υποστη-

ρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην αναφέρετε συμπεράσματα άλλων συγγραφέων τα οποία όμως δεν προκύπτουν ως δεδομένα από την έρευνά σας.

Αποφεύγετε να δηλώνετε ή να διεκδικείτε προτεραιότητα για εργασία η οποία δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Κάντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρίστε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνεται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

Ακολουθήστε το σύστημα Vancouver στην παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών (λεπτομερής περιγραφή παρατίθεται παρακάτω).

Περιορισμοί – μειονεκτήματα. Αναφερθείτε σε μειονεκτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρακολούθησης κ.ο.κ.

Ευχαριστίες: Ευχαριστήστε μόνο τα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

Λέξεις-κλειδιά: Γράψτε με προσοχή τις λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ώστε να βοηθούν στην αναζήτηση σχετικών δημοσιεύσεων σε μια βάση δεδομένων (επισκεφθείτε την ηλεκτρονική βάση του περιοδικού <http://www.hasd.gr/default.aspx?catid=277>).

Ενδιαφέροντες περιπτώσεις

Πρέπει να διακρίνονται στην **περίληψη**, στην **εισαγωγή**, στην **περιγραφή της περίπτωσης** (ιστορικό, συμπτώματα προσέλευσης, εργαστηριακός έλεγχος, πορεία νόσου, διαγνωστική λογική, έκβαση) και στη **συζήτηση – συμπεράσματα**.

Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές παραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύπτουν πλήρως το υπό πραγματεύση θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

Βιβλιογραφίες: Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές παραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογραφίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.τ.λ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ. ... διαβητικής κετοξέωσης¹). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθμός της πρώτης αναφοράς.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντομογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από

μία (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση περιλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατ' εξαίρεση εφόσον έχουν ανακοινωθεί ή αποτέλεσαν τμήμα βιβλίου. Η «προσωπική επικοινωνία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως βιβλιογραφία, αν και η παραπομπή σε γραπτή και όχι προφορική επικοινωνία μπορεί να αναφερθεί εμβόλιμα στο κείμενο (σε παρένθεση). Εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δεν δημοσιεύθηκαν ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περίπτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση "in press" – «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Να μην αναφέρεται στις βιβλιογραφίες ο μήνας δημοσίευσης που συχνά παρέχεται στο pubmed. Αρχούν ο τόμος του περιοδικού, ο χρόνος και οι σελίδες του άρθρου. Η τελευταία σελίδα αναφέρεται συντεταγμένα.

Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγγραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι· όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε "et al." ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση):

You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79: 311-4.

Ενσωματωμένος συγγραφέας σε ομάδα εργασίας:

Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone marrow graft without preconditioning in posthepatitis marrow aplasia. Lancet 1977; 2: 242-4.

Χωρίς συγγραφέα:

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981; 283: 628.

Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92: (Suppl. 2): 316-8.

Βιβλία και άλλες μονογραφίες:

Με έναν συγγραφέα:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Εκδότης, πρόεδρος μιας ομάδας εργασίας ως συγγραφέας: Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Weistein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology; mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72.

Εργασία που περιέχεται σε τόμο πρακτικών:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6.

Μονογραφία σε μια σειρά εκδόσεων:

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-6 (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).

Δημοσίευση επιτροπής:

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Διδακτορική διατριβή:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

Άλλα άρθρα

Άρθρο εφημερίδας:

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12: 1 (col 1), 10 (col 1).

Άρθρο μη ιατρικού περιοδικού:

Roueché B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept 4: 66-81.

Οδηγίες για πίνακες, σχήματα και εικόνες

Πίνακες: Κάθε πίνακας πρέπει να είναι πλήρης, μαζί με τη λεζάντα του και τις υποσημειώσεις στην ελληνική γλώσσα. Η λεζάντα πρέπει να αναγράφεται στο πάνω μέρος του πίνακα και να προηγείται η λέξη «Πίνακας» με τον σχετικό αριθμό του (αραβικοί αριθμοί και όχι λατινικοί). Μην υποβάλλετε τους πίνακες ως φωτογραφίες. Σημειώστε σε κάθε στήλη μια βραχεία ή συντεταγμένη επικεφαλίδα. Γράψτε τις επεξηγηματικές πληροφορίες ως υποσημείωση και όχι στον τίτλο. Εξηγήστε στις υποσημειώσεις όλες τις μη καθιερωμένες συ-

ντημίες που χρησιμοποιούνται σε κάθε πίνακα. Στις υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα παρακάτω σύμβολα, με την εξής σειρά: *, **, +, ++, §, §§.

Εικόνες: Υποβάλλετε τις απαραίτητες εικόνες αριθμημένες (περιλαμβάνονται και τα σχήματα). Οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται και στο κείμενο, ώστε να γνωρίζει ο υπεύθυνος σελιδοποίησης πού πρέπει να τοποθετηθούν. Τα γράμματα, οι αριθμοί και τα σύμβολα πρέπει να είναι σαφή, ομοιόμορφα και κατάλληλου μεγέθους έτσι ώστε, όταν σμικρυνθούν για τη δημοσίευση, να εξακολουθούν να παραμένουν ευανάγνωστα. Οι τίτλοι και οι λεπτομερείς επεξηγήσεις να γράφονται στις λεζάντες των εικόνων μετά την εικόνα (να είναι γραμμένα στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι γραμμένα στην ελληνική γλώσσα εκτός από καθιερωμένους όρους σε σύντμηση, π.χ., HDL, TGF κ.τ.λ. Οι εικόνες πρέπει να υποβάλλονται ως χωριστά αρχεία εικόνων.

Μην χρησιμοποιείτε αυτούσια σχήματα ή εικόνες από ξένες δημοσιεύσεις γιατί τότε πρέπει να έχετε την άδεια του ξένου περιοδικού.

Αν υπάρχουν φωτογραφίες ατόμων, θα πρέπει είτε τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται ή να καλύπτονται με παχιά μαύρη επικάλυψη ή αν φαίνονται να συνοδεύονται από γραπτή άδεια των ασθενών για τη δημοσίευση των φωτογραφιών.

Αν μια φωτογραφία έχει δημοσιευθεί κάπου αλλού, σημειώστε στις ευχαριστίες την πηγή προέλευσης. Για όσες εικόνες απαιτείται άδεια από τον συγγραφέα/εκδότη πρέπει οι άδειες να επισυναφθούν στο άρθρο, εκτός και εάν είναι ελεύθερες για χρήση.

Λεζάντες των εικόνων: Οι λεζάντες των εικόνων μπαίνουν κάτω από την εικόνα (αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους πίνακες). Χρησιμοποιήστε για την αρίθμηση αραβικούς αριθμούς. Αν χρησιμοποιήσετε σύμβολα, βέλη, αριθμούς ή γράμματα για να χαρακτηρίσετε τμήματα των εικόνων, σημειώστε τα στο κάτω μέρος μετά την εικόνα και επεξηγήστε τα.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Πνευματικά δικαιώματα

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρους του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Παρακολούθηση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος Α. ΖΟΛΩΤΑ, Μ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ, Α. ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ, Ε. ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ, Κ. ΚΑΖΑΚΟΣ, Γ. ΤΣΟΥΛΦΑΣ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ	9
Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που προβλέπουν την επιτυχή ανταπόκριση στους SGLT2 αναστολείς Σ. ΠΙΤΣΙΑΒΑ, Β. ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ	15
Διαταραχές υποπληθυσμών T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου με και χωρίς την παρουσία διαβήτη και επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης Ε. ΣΑΜΠΑΝΗ, Γ. ΛΙΟΥΛΙΟΣ, Δ. ΔΑΪΚΙΔΟΥ, Χ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ, Ε. ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ, Ι. ΤΣΟΥΧΝΙΚΑΣ, Π. ΓΙΑΜΑΛΗΣ, Α. ΦΥΛΑΚΤΟΥ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Μ. ΣΤΑΓΚΟΥ	27
Επίπεδα GDF-15 ορού σε ιστολογικά επιβεβαιωμένη σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο Π. ΧΡΥΣΑΦΗ, Γ. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ, Χ. ΜΑΝΤΖΩΡΟΣ	33

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συνδυαστικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Πού βρισκόμαστε σήμερα; Μ. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ, Μ. ΑΪΒΑΛΙΩΤΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ	39
---	----

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση Χ. ΣΑΒΒΑ, Ε. ΜΠΕΚΙΑΡΗ, Ε. ΓΙΓΗ, Θ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΤΣΑΠΑΣ	49
---	----

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	64
--	----

Contents

ORIGINAL ARTICLES

Follow-up of patients with type 1 Diabetes Mellitus undergoing kidney transplantation and simultaneous pancreas-kidney transplantation

A. ZOLOTA, M. PAPAIOANNOU, L. KONSTANTINIDIS, A. STYLIANOU,
E. KASIMATIS, K. KAZAKOS, G. TSOULFAS, A. PAPAGIANNI

9

Clinical and laboratory predictors of response to SGLT2 inhibitors

S. PITSIAVA, V. TSIMIHODIMOS, K. KOTSA, T. KOUFAKIS

15

T cell immunity alterations in CKD stage 5 patients with and without diabetes and the effect of dialysis

E. SAMPANI, G. LIOULIOS, DV. DAIKIDOU, C. DIMITRIADIS, E. KASIMATIS,
A. FYLAKTOU, A. PAPAGIANNI, M. STANGO

27

Serum GDF-15 levels in histologically confirmed metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

P. CHRYSAFI, G. PAPATHEODORIDIS, CH. MANTZOROS

33

REVIEW

Combined risk assessment models for Type 1 Diabetes Mellitus: Where do we stand today?

M. GRAMMATIKI, M. AIVALIOTIS, K. KOTSA

39

SYSTEMATIC REVIEW

Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis

C. SAVVA, E. BEKIARI, E. GIGI, T. KARAGIANNIS, A. TSAPAS

49

FUTURE MEETINGS OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION OF DIABETES MELLITUS

64

Παρακολούθηση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος

A. Ζολώτα¹
M. Παπαϊωάννου²
A. Κωνσταντινίδης²
A. Στυλιανού¹
E. Κασιμάτης¹
K. Καζάκος²
Γ. Τσουλάφας¹
A. Παπαγιάννη¹

Περίληψη

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ΣΔτ1 και διαβητική νεφρική νόσο. Η σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων αυτού συμβάλλει επιπλέον στη ρύθμιση του ΣΔ και των σχετικών μεταβολικών παραμέτρων. Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΣΔτ1 και ΧΝΝ που μεταμοσχεύτηκαν. Μελετήθηκαν συνολικά 27 ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμόσχευση νεφρού εκ των οποίων οι 5 είχαν υποβληθεί σε σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος και άλλοι 2 σε σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και νησιδίων. Επίσης μελετήθηκαν, ως ομάδα ελέγχου, 25 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και μεταμοσχευτικό ΣΔ. Εκτιμήθηκαν η HLA συμβατότητα, η νεφρική λειτουργία και η ρύθμιση του ΣΔ στα 1, 3 και 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ή νησιδίων είχαν λιγότερα κοινά HLA αντιγόνα με τους αντίστοιχους δότες σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς, αλλά κανένας ασθενής από την ομάδα αυτή δεν παρουσίασε καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμόσχευση νεφρού που το αντίστοιχο ποσοστό ανήλθε στο 45% και οι οποίοι είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινίνης, για ένα διάστημα παρακολούθησης ως και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Οι καλύτερες τιμές HbA1c, για ένα διάστημα παρακολούθησης ως και 5 έτη, καταγράφηκαν στην ομάδα των ασθενών με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος και από τους ασθενείς της ομάδας αυτής κανείς δεν ελάμβανε ινσουλίνη, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμόσχευση νεφρού και μεταμοσχευτικό ΣΔ όπου το αντίστοιχο ποσοστό λήψης ινσουλίνης ήταν 100% και 55% αντίστοιχα. Η σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος, ακόμη και σε περιπτώσεις δυσμενέστερης HLA συμβατότητας συγκριτικά με τη μεταμόσχευση νεφρού, συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος καθώς και από μακροχρόνια διατήρηση καλύτερης νεφρικής λειτουργίας και καλύτερου ελέγχου του ΣΔ.

¹ Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού
ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Ερευνητικό Εργαστήριο Σακχαρώδη διαβήτη και Μεταβολισμού,
ΔΠΙΑΕ, ΓΝΘ «Άγιος Δημήτριος»

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη μέθοδο εκλογής υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια.¹ Η σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων αυτού συμβάλλει στη ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) καθώς και βασικών μεταβολικών παραμέτρων και ενδείκνυται στους νεφροπαθείς με ΣΔτ1 καθώς αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.^{2,3} Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΣΔτ1 που υποβλήθηκαν στο κέντρο μας σε μεταμόσχευση νεφρού και σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος ή νησιδίων αυτού.

Υλικά – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά 27 ασθενείς με ΣΔτ1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού στο κέντρο μας την περίοδο 2000-2019. Από τους ασθενείς αυτούς οι 5 υποβλήθηκαν σε σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος και άλλοι δυο σε σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και νησιδίων του παγκρέατος. Επίσης, ως ομάδα ελέγχου, μελετήθηκαν 25 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που στη συνέχεια εμφάνισαν μεταμοσχευτικό ΣΔ. Σε όλους τους μεταμοσχευμένους ασθενείς εκτιμήθηκαν η HLA συμβατότητα, ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος. Επίσης, εκτιμήθηκαν η νεφρική λειτουργία του μοσχεύματος και η ρύθμιση του ΣΔ στα 1, 3 και 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι περιγραφικής και επαγωγικής στατιστικής. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v.25. Ειδικότερα, για την ανίχνευση διαφορών ανάμεσα στις μέσες τιμές των ομάδων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA), ενώ ως όριο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις ορίστηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Τα σχετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και η αντιδιαβητική αγωγή που ακολουθούσαν περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	ΣΔτ1	Μεταμοσχευτικός ΣΔ
Άρρεν φύλο	23 (85%)	17 (68%)
Ηλικία (έτη)	43 ± 9	55 ± 11
Αμφιβληστροειδοπάθεια	27 (100%)	0
Στεφανιαία νόσος	12 (44%)	10 (40%)
Αγωγή		
Ινσουλίνη	21 (78%)	14 (55%)
GLP-1 αγωνιστές	0	1 (4%)
Μετφορμίνη	0	7 (28%)
Γλιπτινίνη	0	11 (44%)
SGLT2i	0	1 (4%)

* ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, GLP-1: Παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1, SGLT2i: Αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2

Από το σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών που μελετήθηκαν οι περισσότεροι ήταν άνδρες (23/27 ασθενείς με ΣΔτ1 και 17/25 ασθενείς με μεταμοσχευτικό ΣΔ). Οι ασθενείς με ΣΔτ1 ήταν μικρότερης ηλικίας σε σχέση με όσους ανέπτυξαν μεταμοσχευτικό ΣΔ (43 έναντι 55 ετών). Ανάμεσα στους μεταμοσχευμένους με ΣΔτ1, όσοι έλαβαν μόνο νεφρικό μόσχευμα είχαν παρόμοια ηλικία με όσους έλαβαν σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ή νησιδίων (44 ± 8 έναντι 41 ± 11 έτη αντίστοιχα), η ηλικία όμως των αντίστοιχων δοτών ήταν μεγαλύτερη (54 ± 13 έναντι 22 ± 5 έτη αντίστοιχα). Οι ασθενείς με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ή νησιδίων είχαν λιγότερα κοινά HLA αντιγόνα με τους αντίστοιχους δότες σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού με ΣΔτ1 και τους ασθενείς με μεταμοσχευτικό ΣΔ (1,0 έναντι 3 κοινά, $p < 0,001$). Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος ήταν παρόμοιος για τους ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμοσχευτικό ΣΔ (14,4 έναντι 14,5 ώρες αντίστοιχα), ενώ στους διαβητικούς με συνδυασμένη μεταμόσχευση ανήλθε στις 13 ώρες. Κανένας ασθενής μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ή νησιδίων δεν παρουσίασε καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος σε αντίθεση με τους αντίστοιχους ασθενείς με μεταμόσχευση μόνο νεφρού που το σχετικό ποσοστό ανήλθε στο 45% ($p=0,010$).

Οι ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμόσχευση νεφρού είχαν επιπλέον υψηλότερες τιμές κρεατινίνης και

Πίνακας 2. Η κρεατινίνη ορού (mg/dl) και η αντίστοιχη eGFR (ml/min/1,73m²) στις διαφορετικές κατηγορίες των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση.

	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος	Μεταμόσχευση νεφρού-νησιδίων	Μεταμοσχευτικός ΣΔ
Κρεατινίνη / eGFR				
1 ^ο έτος	1,5 / 60	1,2 / 73	1,2 / 69	1,2 / 68
3 ^ο έτος	1,6 / 58	1,1 / 75	1,2 / 70	1,2 / 70
5 ^ο έτος	1,5 / 61	1,2 / 73	1,6 / 58	1,1 / 74

* ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

Πίνακας 3. Το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (%) στις διαφορετικές κατηγορίες των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση.

	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος	Μεταμόσχευση νεφρού-νησιδίων	Μεταμοσχευτικός ΣΔ
Κρεατινίνη / eGFR				
1 ^ο έτος	8,3	6,2	10,8	8,0
3 ^ο έτος	7,7	5,2	6,5	7,0
5 ^ο έτος	7,2	4,9	8,3	6,8

* ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

αντίστοιχα χαμηλότερες τιμές eGFR, για ένα διάστημα παρακολούθησης ως και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση ($p=0,003$) σε σχέση με τις άλλες ομάδες (Πίνακας 2).

Στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση οι ασθενείς παρουσίαζαν μέση τιμή λευκωματουρίας 298 ± 129 mg ημερησίως, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες. Η λευκωματουρία παρέμεινε χωρίς σημαντικές μεταβολές στα 3 και 5 έτη παρακολούθησης. Οι καλύτερες τιμές HbA1c, για ένα διάστημα παρακολούθησης ως και 5 έτη, καταγράφηκαν στην ομάδα των ασθενών με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ($p = 0,004$) και από τους ασθενείς της ομάδας αυτής κανείς δεν ελάμβανε ινσουλίνη, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 και μεταμόσχευση νεφρού καθώς και μεταμοσχευτικό ΣΔ όπου το αντίστοιχο ποσοστό λήψης ινσουλίνης ήταν 100% και 55% αντίστοιχα (Πίνακας 3).

Συζήτηση

Η πρώτη επιτυχής σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος πραγματοποιήθηκε το 1966.⁴ Έκτοτε η συνδυασμένη, σύγχρονη μεταμόσχευση του νεφρού με το σύνολο του παγκρέατος έχει καθιερωθεί

ως η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΣΔτ1 και διαβητική νεφρική νόσο τελικού σταδίου με ένδειξη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η εναλλακτική επιλογή της σύγχρονης μεταμόσχευσης νεφρού και μεμονωμένων νησιδίων παγκρέατος είναι λιγότερο επεμβατική, μειονεκτεί όμως ως προς τον μακροχρόνια επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο των μεταμοσχευμένων ασθενών.^{5,6} Από την άλλη πλευρά, ο μεταμοσχευτικός ΣΔ αποτελεί μια σημαντική και σχετικά συχνή επιπλοκή της μεταμόσχευσης νεφρού, εμφανιζόμενος σε ποσοστό 10%-20% των μεταμοσχευμένων.⁷ Μολονότι χαρακτηριστικά όπως το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία και η υπερτριγλυκεριδαιμία πριν τη μεταμόσχευση είναι κοινά στους ασθενείς αυτούς, καθοριστικός είναι ο ρόλος της ανοσοκαταστολής και ειδικότερα του συνδυασμού κορτιζόνης και tacrolimus, για την εμφάνιση του ΣΔ μετά τη μεταμόσχευση.⁸

Οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΣΔτ1 και για τον λόγο αυτόν έχουν αναπτυχθεί προγνωστικά μοντέλα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, και τη νεφρική λειτουργία. Έχει δείχθει ότι η

σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος οδηγεί σε μείωση, μεγαλύτερη από 67%, του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου.⁹ Η σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων αυτού στοχεύει στην αποκατάσταση της έκκρισης του γλουκαγό-νου και της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ καθώς και της ινσουλινοεξαρτώμενης κινητικής των πρωτεϊνών. Σε κλινικές μελέτες η σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, συγκριτικά με τη μεταμόσχευση νεφρού μόνο, συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης και εξέλιξης περιφερικής αγγειακής νόσου λόγω της ευνοϊκής ρύθμισης των μεταβολικών παραμέτρων που δρουν επιβαρυντικά στην περιφερική αγγειακή νόσο.¹⁰ Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα αναφορικά με την καρδιαγγειακή θνητότητα που ήταν μειωμένη σε συνδυασμένη, σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος όταν το παγκρεατικό μόσχευμα είχε καλή λειτουργία.¹¹ Ακόμη και σε σύγκριση με τη ζώσα μεταμόσχευση νεφρού, η σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος χαρακτηρίζεται μακροχρόνια από ελάττωση της καρδιαγγειακής θνητότητας.¹² Τα παραπάνω ευνοϊκά δεδομένα τονίζουν την ανάγκη για έγκαιρη, ακόμη και πριν την ένταξη σε αιμοκάθαρση, συνδυασμένη μεταμόσχευση που αυξάνει την επιβίωση των διαβητικών ασθενών.¹³ Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η συνδυασμένη, σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος ή νησιδίων αυτού συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος καθώς και από μακροχρόνια διατήρηση καλύτερης νεφρικής λειτουργίας, ακόμη και σε περιπτώσεις δυσμενέστερης HLA συμβατότητας, συγκριτικά με τη μεταμόσχευση νεφρού μόνο, σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, οριζόμενη ως η ανάγκη για μετεγχειρητική υποστήριξη του ασθενούς με αιμοκάθαρση, σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου που αφορούν χαρακτηριστικά του δότη ως προς την ποιότητα του νεφρικού μοσχεύματος, με τον χρόνο ψυχρής ισχαιμίας καθώς και με τη διεγχειρητική διαχείριση του λήπτη.¹⁴ Στους ασθενείς της μελέτης μας οι χρόνοι ψυχρής ισχαιμίας ήταν παρόμοιοι, οι δότες όμως των ασθενών με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και πα-

γκρέατος ήταν νεότεροι. Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες στη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος.¹⁵ Επιπλέον οι διαβητικοί ασθενείς με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος επιτυγχάνουν καλύτερο έλεγχο του ΣΔ και των σχετικών μεταβολικών παραμέτρων και η ρύθμιση αυτή αποτελεί τον σημαντικότερο ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μειονεκτήματα της μελέτης μας αποτελούν ο αναδρομικός της χαρακτήρας και κυρίως ο μικρός αριθμός των ασθενών με σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, που όμως συνιστούν το 26% των ασθενών με ΣΔτ1 που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού στο κέντρο μας. Παράγοντες όπως η αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και η καθυστερημένη παραπομπή των ασθενών για προμεταμοσχευτικό έλεγχο περιορίζουν τις πιθανότητες μεταμόσχευσης νεφρού σε ασθενείς με ΣΔτ1 και διαβητική νεφρική νόσο. Επιπλέον η αύξηση της ηλικίας των υποψηφίων δοτών και της σχετικής συννοσηρότητας καθώς και παράγοντες που αφορούν τον υποψήφιο λήπτη, όπως η παχυσαρκία, μειώνουν περαιτέρω τον αριθμό των ασθενών με ΣΔτ1 που είναι υποψήφιοι για σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος. Στο πλαίσιο της γενικότερης οργάνωσης της μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων απαιτούνται συντονισμένες προσπάθειες ώστε τα σημαντικά πλεονεκτήματα της συνδυασμένης μεταμόσχευσης νεφρού-παγκρέατος να μπορέσουν να αξιοποιηθούν από μεγαλύτερο αριθμό νεφροπαθών ασθενών με ΣΔτ1.

Abstract

Zolota A, Papaioannou M, Konstantinidis L, Stylianou A, Kasimatis E, Kazakos K, Tsoulfas G, Papagianni A. Follow-up of patients with type 1 Diabetes Mellitus undergoing kidney transplantation and simultaneous pancreas-kidney transplantation. Hellenic Diabetol Chron 2025; 1: 9-14.

Kidney transplantation is the optimal solution for patients with end-stage CKD, including those with T1DM and diabetic kidney disease. Simultaneous pancreas or islet transplantation additionally contributes to the control of DM and related metabolic parameters.

This study aimed to evaluate the long-term follow-up of patients with T1DM and CKD who were transplanted. A total of 27 patients with T1DM and kidney transplantation were studied, of which 5 had undergone simultaneous kidney and pancreas transplantation and another 2 had undergone simultaneous kidney and islet transplantation. As a control group, 25 patients with kidney transplantation and post-transplant DM were also studied. HLA compatibility, renal graft function, and DM control at 1, 3, and 5 years post-transplantation were assessed. Patients with simultaneous kidney and pancreas or islet transplantation had fewer common HLA antigens with their matched donors than the rest of the patients, but none of these patients experienced delayed graft function in contrast to patients with T1DM and kidney transplantation for whom the respective percentage reached 45% and who had higher creatinine values, for a follow-up period of up to 3 years post-transplant. The best HbA1c values, for a follow-up period of up to 5 years, were recorded in the group of patients with simultaneous kidney and pancreas transplantation, and none of these patients received insulin, in contrast to patients with T1DM and kidney transplantation and post-transplant DM for whom rates of insulin use were 100% and 55% respectively. Simultaneous kidney and pancreas transplantation, even in cases of less favorable HLA compatibility compared to kidney transplantation alone, is associated with lower rates of delayed graft function as well as long-term maintenance of better renal function and better DM control.

Βιβλιογραφία

1. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 555-60. doi: 10.1093/ndt/gfy099
2. Mohan P, Safi K, Little DM, et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Br J Surg* 2003; 90: 1137-41. doi: 10.1002/bjs.4208
3. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et al. Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up. *Diabetes Care* 2015; 38: 752-9. doi: 10.2337/dc14-1686
4. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Al-lotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-37. PMID: 5338113
5. Meloche RM. Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6347-55. doi: 10.3748/wjg.v13.i47.6347
6. Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort. *Diabetes Care* 2020; 43: 321-8. doi: 10.2337/dc19-1580
7. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int* 2021; 34: 27-48. doi: 10.1111/tri.13783
8. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and post-transplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1465-9. doi: 10.1097/01.tp.0000157870.21957.e5
9. Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Pané A, et al. Impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on cardiovascular risk in patients with diabetes. *Transplantation* 2022; 106: 158-66. doi: 10.1097/TP.0000000000003710
10. Sucher R, Rademacher S, Jahn N, et al. Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone on the outcome of peripheral vascular diseases. *BMC Nephrol* 2019; 20: 453. doi: 10.1186/s12882-019-1649-7
11. Lange UG, Rademacher S, Zirnstein B, et al. Cardiovascular outcomes after simultaneous pancreas kidney transplantation compared to kidney transplantation alone: a propensity score matching analysis. *BMC Nephrol* 2021; 22: 347. doi: 10.1186/s12882-021-02522-8
12. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, et al. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia* 2016; 59: 844-52. doi: 10.1007/s00125-015-3853-8
13. Montagud-Marrahi E, Cuadrado-Payán E, Hermida E, et al. Preemptive simultaneous pancreas kidney transplantation has survival benefit to patients. *Kidney Int* 2022; 102: 421-30. doi: 10.1016/j.kint.2022.04.032
14. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed graft function in kidney transplant: risk factors, consequences and prevention strategies. *J Pers Med* 2022; 12: 1557. doi: 10.3390/jpm12101557
15. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int* 2014; 86: 251-8. doi: 10.1038/ki.2014.18

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Διαβητική νεφρική νόσος

Μεταμόσχευση νεφρού

Σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος

Σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρού-νησιδίων
παγκρέατος

Keywords:

Diabetes mellitus type 1

Diabetic kidney disease

Kidney transplantation

Simultaneous pancreas-kidney transplantation

Simultaneous islet-kidney transplantation

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 συγχρορηγούμενη 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/γλυκαγόνης που διεγείρουν τη λιπόλυση, βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχondρίων, 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

Διαταραχές υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου με και χωρίς την παρουσία διαβήτη και επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης

Ε. Σαμπάνη¹
Γ. Λιούλιος¹
Δ. Δαϊκίδου¹
Χ. Δημητριάδης¹
Ε. Κασσιμάτης¹
Ι. Τσουχνιάς¹
Π. Γιαμαλής¹
Α. Φυλάκτου²
Α. Παπαγιάννη¹
Μ. Στάγκου¹

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Όπως είναι γνωστό, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την κύρια αιτία ένταξης των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της αιμοκάθαρσης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου. Εκτός από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των ασθενών με ΧΝΝ συμμετέχουν και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως η αναμία, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών και η χρόνια συστηματική φλεγμονή. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος της ειδικής ανοσίας σε όλα τα στάδια της εξέλιξης της αθηρωμάτωσης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι μεταβολές των υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, πριν την ένταξή τους σε μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές αυτές.

Υλικό – Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και 20 εθελοντές παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Οι υποπληθυσμοί των Τ λεμφοκυττάρων προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν σημαντική ελάττωση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων (1.382 ± 605 έναντι 2.311 ± 419 , $p < 0,001$) όπως και των βοηθητικών CD4 (690 ± 361 , έναντι 1213 ± 322 , $p < 0,001$), ενώ παράλληλα παρουσίασαν ελάττωση των ρυθμιστικών Tregs και αύξηση του ποσοστού των CD4CD28null και CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔτ2, οι ασθενείς με διαβήτη παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό CD4CD28null και CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων ($p = 0,023$ και $0,010$ αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη. Τέλος, η ένταξη των ασθενών με διαβήτη σε ΤΝ αύξησε περαιτέρω το ποσοστό των CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων ($p = 0,038$). Οι μεταβολές των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων που παρατηρήθηκαν συμβαδίζουν με έναν ανοσολογικό φαινότυπο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου λόγω της ουραιμίας και της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Παράλληλα η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη στους ασθενείς αυτούς αποτέλεσε έναν επιπλέον παράγοντα επιδείνωσης της κυτταρικής ανοσίας με αύξηση των τελικώς διαφοροποιημένων μορφών των Τ λεμφοκυττάρων που σχετίζονται τόσο με την αναποτελεσματική ανοσολογική απάντηση όσο και με την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Εισαγωγή

Όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, οι ασθενείς που πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση XNN.¹ Παράλληλα η καρδιαγγειακή νοσηρότητα στους ασθενείς με ΣΔ είναι διπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.² Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με XNN παρατηρείται ήδη από τα αρχικά στάδια (στάδια 1-3) και αυξάνεται παράλληλα με την ελάττωση της σπειραματικής διήθησης, ενώ υπολογίζεται ότι πάνω από το 50% των θανάτων των ασθενών με XNN τελικού σταδίου (στάδιο 5) οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια. Η αυξημένη θνητότητα λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου, η οποία υπολογίζεται 10 έως και 20 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Συνεπώς, στην παθογένεια της αυξημένης επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με XNN (σταδίου 3-5), φαίνεται να συμμετέχουν και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νεφρική ανεπάρκεια, όπως η ουραιμία, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, η αναιμία, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης καθώς και οι διαταραχές μετάλλων και του οστικού μεταβολισμού που οδηγούν σε εκτεταμένες αγγειακές επασβεστώσεις.³ Τη δεκαετία του 1970 η αθηροσκλήρωση περιγραφόταν στη διεθνή βιβλιογραφία ως νόσος που σχετίζεται αποκλειστικά με τη συσσώρευση λιπιδίων και λείων μυϊκών κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα (θεωρία του Virchow). Το απλουστευτικό όμως αυτό μοντέλο έχει αντικατασταθεί τις δυο τελευταίες δεκαετίες από ένα νεότερο, που δίνει έμφαση στην ενεργό συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε όλα σχεδόν τα στάδια της εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου. Συγκεκριμένα, μεταβολές υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων (CD4) και ειδικότερα αύξηση των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων που στερούνται του επιφανειακού υποδοχέα συνδιέγερσης CD28 (CD4CD28null) και ελάττωση των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (Tregs), φαίνεται

να συνδέονται με την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με XNN.⁴

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η καταγραφή των μεταβολών της Τ κυτταρικής ανοσίας και συγκεκριμένα του ανοσοφαινότυπου των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων με έμφαση σε υποπληθυσμούς που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο (CD4CD28null T cells, Tregs) σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου πριν από την ένταξή τους σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, καθώς και η μελέτη της επίδρασης της μεθόδου υποκατάστασης και της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων.

Υλικό – Μέθοδοι

Στην παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης (prospective longitudinal observational study) συμπεριλήφθηκαν 50 ασθενείς συνολικά (28 άτομα με ΣΔ / 22 χωρίς ΣΔ), με XNN τελικού σταδίου πριν την ένταξή τους σε χρόνια υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 20 υγιείς μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και φύλου (controls). Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι διαβητικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσίαζαν συχνότερα περιφερική αγγειακή νόσο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.

Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού. Στη μελέτη συμμετείχαν μετά από ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση ασθενείς με XNN τελικού σταδίου ηλι-

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	XNNTS		
	Με ΣΔ	Χωρίς ΣΔ	p
Άρρεν φύλο	9 (40%)	15 (54%)	0,2
Ηλικία (έτη)	68 ± 5	57 ± 13	0,001
Στεφανιαία νόσος	9 (39%)	9 (32%)	0,65
Αρτηριακή υπέρταση	21 (95%)	23 (82%)	0,16
Περιφερική αγγειακή νόσος	9 (39%)	4 (14%)	0,049
Δυσλιπιδαιμία	8 (33%)	11 (40%)	0,51
Κάπνισμα	6 (24%)	10 (35%)	0,49

* XNNTS: Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

κίας >18 και <75 ετών με σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που εντάχθηκαν προγραμματισμένα σε αιμοκάθαρση μέσω fistula ή σε περιτοναϊκή κάθαρση μέσω περιτοναϊκού καθετήρα. Κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία ενεργού αυτοάνοσου νοσήματος, η ενεργός κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, η ενεργός λοίμωξη καθώς και η λήψη κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικής αγωγής κατά τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξη.

Σχεδιασμός της μελέτης. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης συλλέχθηκαν δείγματα ολικού αίματος από ασθενείς με XNN τελικού σταδίου (σταδίου 5) πριν την έναρξη τεχνητής υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (T0) καθώς και 6 μήνες μετά την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (T6), και προσδιορίστηκαν συγκεκριμένοι υποπληθυσμοί των T λεμφοκυττάρων.

Κυτταρομετρία ροής. Ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου διαφόρων υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων διενεργήθηκε με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, σε συνεργασία με το ανοσολογικό εργαστήριο του ΓΝΘ «Ιπποκράτειο». Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν οι παρακάτω υποπληθυσμοί T λεμφοκυττάρων: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺/CD16⁺56⁺ (Natural Killers), CD3⁺CD4⁺CD28⁻ (CD4CD28null), CD3⁺CD8⁺CD28⁻ (CD8CD28null), CD4⁺CD25⁺ και CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Tregs).

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM-SPSS v23.0. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις ορίστηκε το $p < 0,05$. Οι μεταβλητές με συνεχή κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ σταθερή απόκλιση και η σύγκρισή τους έγινε με τη βοήθεια του t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) και για τη μεταξύ τους σύγκριση εφαρμόστηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U. Για τη σύγκριση των μεταβλητών των ασθενών ανάμεσα στους χρόνους T0 και T6 χρησιμοποιήθηκαν το t-test για συζευγμένες παρατηρήσεις και το Wilcoxon signed-ranks test για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν ή όχι κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Η συχνότητα των κατηγορικών μεταβλητών εκφράζεται ως ποσοστό (%) επί του συνόλου και για τη μεταξύ τους συσχέτιση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

Αποτελέσματα

Διαφορές ανοσοφαινότυπου μεταξύ ασθενών με XNN πριν την ένταξη σε αιμοκάθαρση (T0) και υγιών μαρτύρων. Στην πρώτη φάση της μελέτης, τα δεδομένα της στατιστικής ανάλυσης ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στον ανοσοφαινότυπο των υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς με XNN παρουσίασαν σημαντική πτώση του συνόλου των λεμφοκυττάρων, η οποία αφορούσε τόσο το ποσοστό, όσο και τον απόλυτο αριθμό τους (1.382 ± 605 έναντι 2.311 ± 419 , $p < 0,001$). Η πτώση αυτή συνοδεύτηκε από αντίστοιχη πτώση του αριθμού των βοηθητικών CD4⁺ (690 ± 361 , έναντι 1.213 ± 322 , $p < 0,001$) χωρίς σημαντική μεταβολή του ποσοστού των CD4⁺ στο σύνολο των T λεμφοκυττάρων.

Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν το αυξημένο ποσοστό των CD4CD28null επί του συνόλου των CD4⁺ στους ασθενείς με XNN ($7,6 \pm 7,8$ έναντι $3,0 \pm 2,3$, $p = 0,001$) καθώς και το αντίστοιχο ποσοστό των CD8CD28null επί του συνόλου των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων ($46,4 \pm 20,5$ έναντι $35,4 \pm 14,1$, $p = 0,029$). Παράλληλα διαπιστώθηκε περαιτέρω αύξηση του αριθμού των παραπάνω υποπληθυσμών (CD3CD28null/μL) μετά την ένταξη των ασθενών σε αιμοκάθαρση [211 (247) έναντι 162 (185), $p = 0,040$], όχι όμως και σε περιτοναϊκή κάθαρση. Ο αριθμός των Tregs/μL ήταν μειωμένος στους ασθενείς με XNN [31 (32) έναντι 67 (22), $p = 0,002$] και μετά την ένταξή τους το ποσοστό των Tregs επί του συνόλου των CD4⁺ μειώθηκε στην αιμοκάθαρση ($4,9 \pm 2,2$ έναντι $6,4 \pm 2,7$, $p = 0,041$) όχι όμως στην περιτοναϊκή κάθαρση.

Μεταβολές του ανοσοφαινότυπου 6 μήνες μετά την ένταξη – Διαφορές μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΣΔ. Στη δεύτερη φάση οι ασθενείς με XNN χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες σύμφωνα με την παρουσία ($n = 28$) ή όχι ($n = 22$) σακχαρώδη διαβήτη. Οι διαφορές, ως προς τους υποπληθυσμούς των T λεμφοκυττάρων, ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΣΔ πριν την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (T0) περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Τα ποσοστά των CD4CD28null επί του συνόλου των CD4⁺ και των CD8CD28null επί του συνόλου των CD8⁺ κυττάρων, ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΔ ($p = 0,023$ και $0,010$ αντίστοιχα). Κατά αναλογία των παραπάνω, το ποσοστό του συνόλου των

Πίνακας 2. Υποπληθυσμοί Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη πριν την ένταξή τους σε εξω-νεφρική κάθαρση (T0).

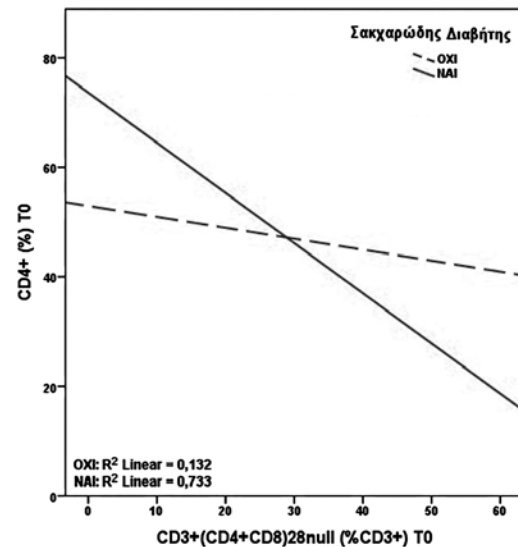
	Ασθενείς με ΣΔ (n = 28)	Ασθενείς χωρίς ΣΔ (n = 22)	p
CD4CD28null (%)	10,7 (11,1)	2,5 (7,6)	0,023
CD8CD28null (%)	58,2 ± 15,0	40,9 ± 20,6	0,010
(CD4+CD8)null (%CD3)	31,9 (10,4)	14,5 (22,4)	0,041
Tregs/μL	28 (33)	36 (41)	0,26
NK (%)	16,3 ± 7,6	14,7 ± 8,5	0,71

CD28null κυττάρων (CD4+CD8) στα CD3⁺ Τ λεμφοκύτταρα ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς με ΣΔ ($p = 0,041$) και οι διαφορές αυτές ήταν ανεξάρτητες της ηλικίας των ασθενών. Στον χρόνο T6, οι ασθενείς με ΣΔ που εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση είχαν υψηλότερο απόλυτο αριθμό των CD8CD28null [212 (164) έναντι 130 (130), $p = 0,038$] και του συνόλου των (CD4+CD8)CD28null [236 (202) έναντι 179 (125), $p = 0,038$] κυττάρων σε σχέση με τον χρόνο T0 (Πίνακας 3), ενώ όσοι εντάχθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση είχαν αντίστοιχα χαμηλότερο ποσοστό των CD4CD28null κυττάρων ($8,4 \pm 7,2$ έναντι $10,6 \pm 7,0$, $p = 0,010$).

Όταν στον χρόνο T0 εξετάστηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς με ΣΔ, τα ποσοστά του συνόλου (CD4+CD8) των CD28null κυττάρων συσχετίστηκαν αρνητικά με τα ποσοστά των βοηθητικών CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων ($r = -0,86$, $p < 0,001$) (Εικόνα 1), δεν παρατηρήθηκε όμως ανάλογη συσχέτιση στους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η αρνητική αυτή συσχέτιση διατηρήθηκε σημαντική και

Πίνακας 3. Μεταβολές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων ασθενών με ΣΔ που εντάχθηκαν σε TN, από την ένταξη (T0) έως το τέλος της παρακολούθησης (T6).

	TN (T0)	TN (T6)	p
CD4CD28null / μL	36 ± 28	59 ± 61	0,08
CD4CD28null (%)	10,9 ± 7,7	9,6 ± 7,4	0,43
CD8CD28null / μL	130 (90-220)	212 (156-320)	0,038
CD8CD28null (%)	57,8 ± 18,3	56,6 ± 19,2	0,72
(CD4+CD8)CD28null/μL	179 (115-240)	236 (178-380)	0,038
(CD4+CD8)null (% TL)	30,2 ± 15,0	29,9 ± 16,5	0,91
Tregs/ μL	28 ± 18	30 ± 12	0,81
Tregs (%on CD4)	5,9 ± 2,6	4,8 ± 2,2	0,36

**Εικόνα 1.** Συσχέτιση του ποσοστού των (CD4+CD8)28null με το ποσοστό των CD4⁺ κυττάρων, σε ασθενείς με και χωρίς ΣΔ στον χρόνο T0.

στον χρόνο T6 ($r = -0,81$, $p = 0,001$) μόνο στους ασθενείς με ΣΔ.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προοπτική τυχαioποιημένη μελέτη παρατήρησης που στόχο είχε να εκτιμήσει τις μεταβολές των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς και την επιπρόσθετη επίδραση της εξω-νεφρικής κάθαρσης αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές αυτές. Διαπιστώθηκαν φαινοτυπικές μεταβολές των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, οι οποίοι εκτιμήθηκαν αμέσως πριν την ένταξή τους σε μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Οι μεταβολές αυτές αφορούσαν κατά κύριο λόγο λεμφοπενία, ελάττωση των CD4⁺ λεμφοκυττάρων και ελάττωση των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων, με σύγχρονη αύξηση των περισσότερων ώριμων και διαφοροποιημένων μορφών και συγκεκριμένα των CD4CD28null και CD8CD28null κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την πλειοψηφία των ως τώρα δημοσιευμένων μελετών. Παράλληλα οι μεταβολές αυτές (ελάττωση συνολικού αριθμού Τ λεμφοκυττάρων, CD4, Tregs και αύξηση CD4CD28null και CD8CD28null) προσομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αντανακλούν την πρόωγη ανοσολογική γήρανση των ασθενών με ΧΝΝ.^{5,6}

Ο υποδοχέας CD28 εκφράζεται στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων και η παρουσία του είναι απαραίτητη κατά την παρουσίαση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ώστε να ακολουθήσει ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός και ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων. Η ύπαρξη μιας χρόνιας φλεγμονής, με την επαναλαμβανόμενη διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων, θα οδηγήσει σε απώλεια του CD28 υποδοχέα ως μέσου προσαρμογής και προφύλαξης από την υπέρμετρη ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων.⁷ Οι μεταβολές αυτές φαίνεται να σχετίζονται με την ηλικία, αλλά παρατηρούνται και σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις.⁸

Έξι μήνες μετά την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν περαιτέρω αύξηση του συνόλου των CD28null κυττάρων με σύγχρονη μείωση των Tregs, ενώ οι αντίστοιχες μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν σε όσους εντάχθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η παραπάνω διαφοροποίηση πιθανώς να οφείλεται στην ταχύτερη απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας στην αιμοκάθαρση.⁹

Μια επιπλέον σημαντική παρατήρηση αφορά στο αυξημένο ποσοστό των CD4CD28null και των CD8CD28null κυττάρων στους ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Ενώ η αύξηση των κυττάρων αυτών στους ασθενείς με ΧΝΝ ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό όπου παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένους, φαίνεται ότι η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη επιδρά σημαντικά και αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα αύξησης των CD28null κυττάρων.¹⁰ Το γεγονός αυτό μπορεί να δικαιολογεί εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ.^{11,12} Οι ασθενείς με ΣΔ που εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν στο εξάμηνο μια περαιτέρω αύξηση των CD8CD28null Τ λεμφοκυττάρων, ενώ αντίθετα πτώση των CD4 CD28null καταγράφηκε αντίστοιχα στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην αύξηση των CD4CD28null λεμφοκυττάρων ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατα ευρήματα ωστόσο αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο και των CD8CD28null κυττάρων ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αθηροσκληρώση, ενώ επίσης τονίζουν την επίδρασή τους στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.^{13,14}

Η αύξηση των CD28null Τ λεμφοκυττάρων στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά των CD4⁺ βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων. Η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε μεγαλύτερη πτώση των παρθένων (naïve) και δραστικών Τ λεμφοκυττάρων (effector T cells) έναντι των Τ λεμφοκυττάρων μνήμης.¹⁵

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια από τις πρώτες μελέτες που επιχείρησαν να διερευνήσουν την επιπρόσθετη συμβολή της εξωνεφρικής κάθαρσης αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη στις μεταβολές της Τ κυτταρικής ανοσίας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Πλεονέκτημα της μελέτης αποτέλεσε η παρουσία σχετικά ομοιογενούς πληθυσμού αλλά και αξιόπιστων εργαστηριακών και στατιστικών μεθόδων για την εξαγωγή των συμπερασμάτων. Μειονέκτημα της μελέτης αποτέλεσε ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών καθώς και το μικρό διάστημα παρακολούθησης (6 μήνες). Τέλος, παρότι προκύπτουν σημαντικές ενδείξεις ότι η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση παραμέτρων της Τ κυτταρικής ανοσίας που σχετίζονται με πτωχή ανοσιακή απάντηση αλλά και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.

Abstract

Sampani E, Lioulios G, Daikidou D, Dimitriadis C, Kasimatis E, Fylaktou A, Papagianni A, Stangou M. T cell immunity alterations in CKD stage 5 patients with and without diabetes and the effect of dialysis. Hellenic Diabetol Chron 2025; 1: 27-32.

Introduction: Diabetes mellitus is the leading cause of ESRD. Although innovation in dialysis techniques has been enormous during the last decades, cardiovascular disease remains the main cause of death in dialysis patients. Moreover, even though the majority of CKD patients have traditional cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension, and dyslipidemia, interventions to modify these factors have failed to reduce cardiovascular events and mortality in these patients. In addition, the role of immunity in all stages of atheromatosis has been extensively studied during the last decade. This study aimed to evaluate the alterations in the adaptive immunity profile of ESRD patients with and without diabetes mellitus.

Material and Methods: The study included 50 ESRD patients and the immune profile was analyzed by flow cytometry before and 6 months after dialysis initiation.

Results: The results of the study showed decreased Tregs and CD4 T cells in ESRD patients while CD4 CD28null cells were increased. Furthermore, the presence of diabetes was related to a further decrease in Treg cells and a further increase of CD28null T cells which could partially explain the increased cardiovascular mortality in patients with diabetes in hemodialysis. Nevertheless, further studies are required to confirm these preliminary observations.

Βιβλιογραφία

1. Chan MK, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Atherosclerosis in dialysis and renal-transplant patients. *Lancet* 1980; 15: 591-2. PMID: 6102305.
2. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011295. doi: 10.1161/JAHA.118.011295
3. Balla S, Nusair MB, Alpert MA. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 192-9. doi: 10.1016/j.coph.2012.12.001
4. Betjes MG, Meijers RW, de Wit LE, Litjens NH. A killer on the road: circulating CD4(+)CD28null T cells as cardiovascular risk factor in ESRD patients. *J Nephrol* 2012; 25: 183-91. doi: 10.5301/jn.5000057
5. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009; 22: 1041-50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x
6. Crépin T, Legendre M, Carron C, et al. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 624-32. doi: 10.1093/ndt/gfy276
7. MacLeod MK, Kappler JW, Marrack P. Memory CD4 T cells: generation, reactivation and re-assignment. *Immunology* 2010; 130: 10-15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03260.x
8. Dumitriu IE. The life (and death) of CD4+ CD28(null) T cells in inflammatory diseases. *Immunology* 2015; 146: 185-93. doi: 10.1111/imm.12506
9. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S42-51. doi: 10.1038/sj.ki.5002600
10. Chiu YL, Tsai WC, Hung RW, et al. Emergence of T cell immunosenescence in diabetic chronic kidney disease. *Immun Ageing* 2020; 17: 31. doi: 10.1186/s12979-020-00200-1
11. Giubilato S, Liuzzo G, Brugaletta S, et al. Expansion of CD4+CD28null T-lymphocytes in diabetic patients: exploring new pathogenetic mechanisms of increased cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2011; 32: 1214-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq499
12. Nyambuya TM, Dlodla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. T-cell activation and cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* 2020; 210: 108313. doi: 10.1016/j.clim.2019.108313
13. Kazem N, Sulzgruber P, Thaler B, et al. CD8+CD28null T Lymphocytes are associated with the development of atrial fibrillation after elective cardiac surgery. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1182-87. doi: 10.1055/s-0040-1713096
14. Yeo L, Woodwyk A, Sood S, et al. Autoreactive T effector memory differentiation mirrors β cell function in type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2018; 128: 3460-74. doi: 10.1172/JCI120555
15. Litjens NH, van Druningen CJ, Betjes MG. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol* 2006; 118: 83-91. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.007

Λέξεις-κλειδιά:

Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου
Ουραιμία
Φλεγμονή
Σακχαρώδης διαβήτης
Αιμοκάθαρση
Τ κυτταρική ανοσία

Keywords:

End stage renal disease
Uremia
Inflammation
Diabetes mellitus
Hemodialysis
T cell immunity

Επίπεδα GDF-15 ορού σε ιστολογικά επιβεβαιωμένη σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο

Π. Χρυσάφη¹
Γ. Παπαθεοδωρίδης²
Χ. Μαντζώρος¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Σχετιζόμενη με Μεταβολική Δυσλειτουργία Στεατωτική Ηπατική Νόσος (MASLD – Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease) είναι μια συχνή χρόνια ηπατική πάθηση που μπορεί να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα (MASH), αυξάνοντας τον κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ο παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης-15 (GDF-15) θεωρείται πιθανός βιοδείκτης για τη MASLD, αλλά ο ρόλος του στα διάφορα στάδια της ίνωσης παραμένει ασαφής.

Μέθοδοι: Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμμετείχαν 36 ασθενείς με MASLD/MASH, των οποίων τα επίπεδα GDF-15 μετρήθηκαν και συσχετίστηκαν με τα στάδια της ίνωσης που προσδιορίστηκαν μέσω ηπατικών βιοψιών. Η ίνωση ταξινομήθηκε σε τέσσερα στάδια (F0-F3). Η στατιστική ανάλυση έγινε με t-test και ανάλυση διακύμανσης.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε μια προοδευτική αριθμητική αύξηση των επιπέδων του GDF-15 στα υψηλότερα στάδια ίνωσης. Ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη σύγκριση μεταξύ των σταδίων F0, F1, F2 και F3 ($p = 0,425$) και στις υποομάδες των ασθενών με στάδιο F0-1 και F2-3 ($p = 0,13$).

Επίλογος: Η μελέτη δείχνει μια αριθμητική τάση προς υψηλότερα επίπεδα GDF-15 στα προχωρημένα στάδια της ίνωσης, ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να διερευνηθεί αν ο GDF-15 μπορεί να χρησιμεύσει ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για την πρόοδο της ίνωσης και ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στη MASLD/MASH.

¹ Beth-Israel Deaconess Medical Center, Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ, Βοστώνη

² Α' Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Εισαγωγή

Η Σχετιζόμενη με Μεταβολική Δυσλειτουργία Στεατοϊκή Ηπατική Νόσος (MASLD - Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease) είναι η πιο διαδεδομένη χρόνια ηπατική πάθηση, επηρεάζοντας πάνω από 25% των ενηλίκων και περισσότερο από 50% των ατόμων με ΣΔτ2.¹ Η MASLD περιλαμβάνει ένα φάσμα καταστάσεων, με ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών να προχωράει σε στεατοηπατίτιδα (MASH), που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του ήπατος, κυτταρική βλάβη και αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.^{2,3} Η κατανόηση της MASLD και της εξέλιξής της σε προχωρημένα στάδια, όπως η MASH, παραμένει ατελής.^{4,5} Η αναγνώριση βιοδεικτών που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και παρακολούθηση αυτών των σταδίων αποτελεί μια κρίσιμη ανεκπλήρωτη ανάγκη.^{4,5}

Ο παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης 15 (GDF-15) είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β). Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, όπως το ήπαρ, τους σκελετικούς μυς, τον λιπώδη ιστό, τους νεφρούς, την καρδιά και τα μακροφάγα.⁶ Τα επίπεδα του GDF-15 αυξάνονται σε καταστάσεις ενδοκυτταρικού και εξωκυτταρικού στρες, όπως ελαττώματα στα μιτοχόνδρια ή στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην παχυσαρκία ή σε λοιμώξεις.^{7,8} Η αύξηση του GDF-15 έχει συνδεθεί με διάφορες παθήσεις, όπως η MASLD, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος, η σήψη και ο καρκίνος, ενώ η χρήση του ως βιοδείκτη ή θεραπευτικού στόχου παραμένει υπό διερεύνηση.^{9,10}

Οι περισσότερες μελέτες για τον GDF-15 έχουν γίνει σε πειραματικά μοντέλα και επομένως ο ρόλος του στην ανθρώπινη φυσιολογία παραμένει αδιευκρίνιστος. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση του GDF-15 όχι μόνο με το στρες αλλά και με την παχυσαρκία, προάγοντας την άποψη ότι ο GDF-15 μπορεί να σχετίζεται με τη μεταβολική ρύθμιση και ομοιοστασία.¹¹ Σε προηγούμενη μελέτη μας φαίνεται ότι ο GDF-15 δεν διαφέρει ανάλογα με το σωματικό βάρος αυτό καθαυτό.¹² Ωστόσο, έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα του GDF-15 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες.¹² Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από μια άλλη πρόσφατη μελέτη μας, που έδειξε τη θετική συσχέτιση του GDF-15 με

τα κυκλοφορούντα λιπίδια.¹³ Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα έχει προταθεί ότι η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων του GDF-15 λειτουργεί ως αντισταθμιστικός μηχανισμός για την πρόληψη της εξέλιξης της MASLD.¹⁴ Σε πειραματικά μοντέλα, ποντίκια που δεν εκφράζουν GDF-15 και εκτίθενται σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είναι πιο πιθανό να γίνουν παχύσαρκα, να εμφανίσουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και χαμηλότερο μεταβολικό ρυθμό.⁷

Με βάση σε αυτά τα ευρήματα, η παρούσα μελέτη στοχεύει να εξετάσει περαιτέρω εάν τα επίπεδα του GDF-15 διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών σταδίων της ίνωσης στη MASLD/MASH. Στόχος της μελέτης είναι να μετρηθούν και να αναλυθούν τα επίπεδα του GDF-15 στα διάφορα στάδια της MASLD/MASH, με στόχο τον προσδιορισμό του δυναμικού του ως βιοδείκτη για την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου. Εστιάζοντας στο GDF-15, επιδιώκουμε να συμβάλουμε στην ανάπτυξη ακριβέστερων διαγνωστικών εργαλείων και πιθανών θεραπευτικών στόχων για τη MASH.

Υλικό – Μέθοδοι

Δείγματα. Η μελέτη χαρακτηρίζεται ως αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Δεδομένα και δείγματα ορού από 36 ασθενείς με ιστολογική αξιολόγηση του ήπατος μέσω βιοψίας συλλέχθηκαν στην Α΄ Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του ΕΚΠΑ. Υποψήφιοι ασθενείς ήταν όσοι παρουσίαζαν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και FibroScan με ηπατική σκληρότητα >8 kPa και παραπέμφθηκαν για ηπατική βιοψία. Συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς με MASLD που επιβεβαιώθηκε μέσω βιοψίας, ενώ ο χρόνος μεταξύ συλλογής ορού και βιοψίας δεν ξεπέρασε τους 6 μήνες. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και ασθενείς που είχαν ηπατική νόσο οφειλόμενη σε κατάχρηση αλκοόλ, ενεργή ιογενή ηπατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, νόσο του Wilson, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, απόφραξη χοληφόρων, ανεπάρκεια α1-αντιθρυπίνης.

Βιοηθική. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Ο αριθμός έγκρισης ήταν 2018D000080 (03/02/2018).

Βιοψία ήπατος. Η παρουσία MASLD και MASH προσδιορίστηκε με παθολογοανατομικές εξετάσεις μετά από διαδερμικές βιοψίες ήπατος. Κάθε βιοψία εξετάστηκε ανεξάρτητα από δύο ειδικούς ηπατοπαθολόγους για τον προσδιορισμό του σταδίου ίνωσης. Η διάγνωση MASLD ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια NASH-CRN* μέσω βιοψίας και αφού αποκλείστηκαν άλλες ηπατικές νόσοι ή αιτίες δευτερογενούς λιπώδους διήθησης του ήπατος.¹⁵ Τα στάδια της ίνωσης ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα NASH-CRN: Στάδιο 0 (F0) υποδηλώνει απουσία ίνωσης, Στάδιο 1 (F1) υποδηλώνει κεντρολοβιώδη περικυτταρική ίνωση, Στάδιο 2 (F2) υποδηλώνει κεντρολοβιώδη ίνωση και στην περιπυλαία περιοχή, Στάδιο 3 (F3) υποδηλώνει γεφυρωτική ίνωση και Στάδιο 4 (F4) υποδηλώνει κίρρωση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω με βάση τα επίπεδα ίνωσης σε προχωρημένη ίνωση ($F \geq 2$) και με στάδια ίνωσης $F < 2$. Το επίκεντρο αυτής της μελέτης ήταν η ίνωση και η σταδιοποίηση της ίνωσης που δεν έχει μεταβληθεί με βάση τα πιο πρόσφατα κριτήρια. Επομένως, η αλλαγή των διαγνωστικών κριτηρίων δεν επηρεάζει την επιλογή και την ομαδοποίηση των ασθενών ή τα ευρήματα αυτής της μελέτης.

Μέτρηση του GDF-15. Το GDF-15 μετρήθηκε σε δείγματα ορού σε κατάσταση νηστείας χρησιμοποιώντας ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA από τα εργαστήρια Ansh (Webster, TX, ΗΠΑ). Οι δοκιμασίες αυτές διαθέτουν υψηλή ευαισθησία (0,1 pg/ml) και αξιοπιστία, όπως αποδεικνύεται από τον χαμηλό inter-assay CV (3,07% στο χαμηλό control και 3,14% στο υψηλό control). Η γραμμικότητα ανάκτησης κυμάνθηκε από 91% έως 106%, επιβεβαιώνοντας την ακρίβεια της μεθόδου.¹³

Στατιστική ανάλυση. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση όταν είναι κανονικά κατανεμημένα και ως διάμεσος (IQR) όταν δεν είναι κανονικά κατανεμημένα σύμφωνα με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Συγκρίναμε τον GDF-15 μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ίνωσης (F0 vs F1 vs F2 vs F3) με ανάλυση διακύμανσης

(ANOVA) για κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και Kruskal-Wallis για μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές. Για τιμές $p < 0,05$ πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερος έλεγχος Bonferroni. Πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA) με την ηλικία, τον διαβήτη και την περιφέρεια μέσης ως συμμεταβλητές. Τα επίπεδα GDF-15 συγκρίθηκαν επίσης μεταξύ F0-1 και F2-3 με t-test. Αυτή η ανάλυση υποομάδων και η κατηγοριοποίηση προκύπτουν από το γεγονός ότι τα στάδια F2-3 αποτελούν το όριο για την έναρξη θεραπείας στη MASLD. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το R Studio.

Αποτελέσματα

Συνολικά, καταγράφηκαν 36 άτομα με MASLD. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν πληρούσαν τα κριτήρια MASLD τόσο μέσω NASH-CRN όσο και μέσω των πιο πρόσφατων κριτηρίων κατά Rinella και συν. (2023).¹⁶ Τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και είναι κατηγοριοποιημένα με βάση το στάδιο της ίνωσης. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των συμμετεχόντων ήταν 54,4 έτη και ο δείκτης μάζας σώματος 30,6 kg/m². Τα επίπεδα ίνωσης [χωρίς/ήπια (F0-1), μέτρια (F2) και σοβαρή (F3)] και οι συγκρίσεις για κρίσιμες κλινικές διαφοροποιήσεις ίνωσης (F2-3 έναντι F0-1) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και Γράφημα 1. Τα επίπεδα του GDF-15 ήταν αριθμητικά υψηλότερα στα πιο προχωρημένα στάδια ίνωσης. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα του GDF-15 μεταξύ των μεμονωμένων σταδίων ίνωσης (F0-1 έναντι F2 και F3), η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όταν οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν ως F0-1 και F2-3, που αποτελεί το σημείο έναρξης θεραπείας στη MASLD, τα επίπεδα του GDF-15 ήταν 662,0 pg/ml για την ομάδα F0-1 και 833,9 pg/ml για την ομάδα F2-3. Η διαφορά των επιπέδων GDF-15 δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων F0-1 και F2-3 (μονόπλευρο $p = 0,06$ και αμφίπλευρο $p = 0,13$) (Γράφημα 1).

Συζήτηση

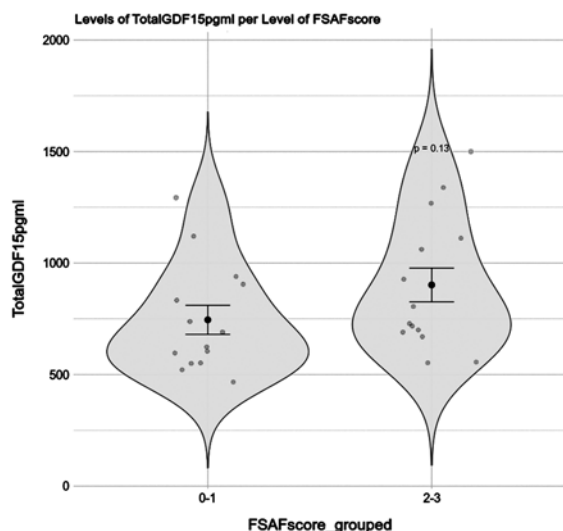
Σε προηγούμενη μελέτη μας, δείξαμε ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα του GDF-15 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιή άτομα.¹² Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τον πιθανό

* Το σύστημα NASH-CRN εφαρμόζονταν για τη διάγνωση της MASLD τη στιγμή που σχεδιάστηκε αυτή η μελέτη (2021). Μετά τη δημοσίευση των Rinella και συν. (2023),¹⁶ τα κριτήρια για τη διάγνωση της MASLD διαφοροποιήθηκαν και περιλαμβάνουν πλέον την απεικόνιση ή τη βιοψία ως προϋπόθεση.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατηγοριοποιημένα βάσει των σταδίων της ίνωσης (F0-1, F2, F3).

Μεταβλητή	F0 (n = 10)	F1 (n = 8)	F2 (n = 8)	F3 (n = 10)	p-ANOVA	p-ANCOVA
Γυναίκείο φύλο	4	4	6	4	0,452	0,547
ΣΔτ2	4	2	4	6	0,333	0,622
Ηλικία	54,6 ± 9,35	53 ± 7,75	55 ± 9,46	55,2 ± 13,49	0,972	0,807
Βάρος (kg)	89 ± 16,55	100 ± 14,71	89,33 ± 14,12	89,7 ± 16,98	0,462	0,041
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,99 (3,94)	34,56 (5,95)	30 (2,92)	29,2 (3,61)	0,132	0,007
Περίμετρος μέσης (cm)	103,2 ± 4,6	112,33 ± 10,78	111 ± 8,86	107,1 ± 11,26	0,427	0,288
Περίμετρος ισχίων (cm)	108,6 ± 3,85	119,33 ± 12,55	110,2 ± 6,38	111,6 ± 10,1	0,245	0,167
Αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία	0,95 ± 0,05	0,94 ± 0,09	1,01 ± 0,04	0,96 ± 0,1	0,630	0,533
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)	6,7 (2,1)	6 (1,12)	5,7 (1,6)	5,8 (0,9)	0,227	0,347
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	179 (19,5)	181,5 (40,5)	187 (41)	155,5 (38,5)	0,859	0,653
HDL (mg/dl)	46 ± 15,89	51,14 ± 10,84	52,71 ± 14,91	48,9 ± 14,24	0,837	0,529
LDL (mg/dl)	92 (26)	112,5 (27,75)	101 (35,75)	90 (13)	0,773	0,716
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	131 (78)	101 (45,25)	119 (61,5)	119,5 (68,25)	0,939	0,859
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,75 ± 0,24	0,68 ± 0,21	0,64 ± 0,17	0,74 ± 0,23	0,681	0,806
Ολικό GDF-15 (pg/ml)	713,96 (313,8)	610,13 (271,13)	767,1 (381,05)	900,77 (393,93)	0,425	0,392

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσος και εντός της παρένθεσης το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) των τιμών τριών ημερών. E: ενέργεια, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.



Γράφημα 1. Σύγκριση των επιπέδων του GDF-15 στον ορό μεταξύ ασθενών με ίνωση σταδίου 0-1 και σταδίου 2-3. Τα επίπεδα του GDF-15 ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F2-3) σε σύγκριση με αυτούς με αρχική ή ήπια ίνωση (F0-1). Η διαφορά ήταν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,06$) με μονόπλευρο t -test.

ρόλο του GDF-15 ως βιοδείκτη για τη MASLD, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή του στην παθοφυσιολογία αυτής της κατάστασης. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει αν τα επίπεδα του GDF-15 διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών σταδίων της ίνωσης στη MASLD.

Η ανάλυση αποκάλυψε ότι, όταν οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση τα στάδια της ίνωσης (F0-1 vs F2-3), δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του GDF-15 στα πιο προχωρημένα στάδια της ίνωσης. Παρ'όλο που αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ο αριθμός του δείγματος ήταν μικρός και πιθανώς όχι επαρκής για να αναδείξει μια πιθανή διαφορά.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων του GDF-15 ορού με την επιδείνωση της ηπατικής παθολογίας, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης. Για παράδειγμα, οι Boutari και συν. (2024) ανέφεραν ότι τα επίπεδα του GDF-15 είναι αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιή άτομα.¹² Σε μια παρόμοια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του GDF-15 ήταν σημαντικά

υψηλότερα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F3 και άνω) σε σύγκριση με ασθενείς με ηπιότερη ίνωση (F0-2), εύρημα στατιστικά σημαντικό.¹⁷

Επιπλέον ευρήματα υποστηρικτικά υπέρ της αύξησης του GDF-15 σε πιο προχωρημένα επίπεδα ίνωσης είναι αυτά των L'homme και συν. (2024), οι οποίοι έδειξαν ότι τα επίπεδα του GDF-15 αυξάνονται προοδευτικά με τη διήθηση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό και το κυτταρικό στρες στα ηπατοκύτταρα κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας προς τη MASH.¹⁸ Αυτή η μελέτη αναδεικνύει τον ρόλο του GDF-15 όχι μόνο ως βιοδείκτη, αλλά και ως ενεργό συμμετέχοντα στην παθογένεια των μεταβολικών ηπατικών νόσων. Τα ευρήματά τους υποστηρίζουν την πιθανότητα το GDF-15 να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για τη σοβαρότητα της ίνωσης και ενδεχομένως ως θεραπευτικός στόχος. Αυτή η συσχέτιση ενισχύει την υπόθεση ότι το GDF-15 παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και πρόοδο της MASLD/MASH, καθιστώντας απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνησή του σε μεγαλύτερες μελέτες.

Πέρα από τα επίπεδα ίνωσης, ένα ακόμα κρίσιμο ιστολογικό χαρακτηριστικό που συχνά χρησιμοποιείται ως κριτήριο εισόδου σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, όπως τη MAESTRO-NASH trial, είναι η ιστολογικά ενεργή νόσος με NAFLD activity score (NAS) ≥ 4 .¹⁹ Δεδομένης της εμπλοκής του GDF15 σε μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαδικασίες, είναι πιθανό ότι η ενεργότητα της νόσου, πέρα από το επίπεδο της ίνωσης, θα μπορούσε να επηρεάζει τα επίπεδα του GDF-15. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες που θα διερευνήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου (NAS) και των επιπέδων του GDF-15, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα ο ρόλος του σε διαφορετικά στάδια και φάσεις της MASLD/MASH.

Είναι σημαντικό να σημειωθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Κατ' αρχάς, πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, η οποία μπορεί να περιορίζεται από πιθανές μεροληψίες στη συλλογή δεδομένων. Η αδυναμία μας να καταδείξουμε σημαντική διαφορά στα επίπεδα του GDF-15 μεταξύ των σταδίων της ίνωσης στη μελέτη μας θα μπορούσε να αποδοθεί σε στατιστικό σφάλμα τύπου II λόγω του σχετικά μικρού δείγματος. Καθότι δεν πραγματοποιήθηκε προκαταρκτική ανάλυση ισχύος (a priori power analysis) για τον υπολογισμό του

απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, ενδέχεται η στατιστική ισχύς της ανάλυσης να είναι περιορισμένη. Με άλλα λόγια, το μικρό μέγεθος του δείγματος μπορεί να έχει περιορίσει την ικανότητα της μελέτης να εντοπίσει στατιστικά σημαντικές διαφορές. Συνεπώς, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να διευρυνήσουν και να κατανοήσουν καλύτερα τον ρόλο του GDF-15 στην πρόοδο της ίνωσης στη MASLD/MASH. Αν επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες, ο GDF-15 θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για την πρόβλεψη της προόδου της ίνωσης και ίσως ακόμη να αντιπροσωπεύει έναν θεραπευτικό στόχο για τη διαχείριση της MASLD/MASH.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας τα επίπεδα του GDF-15 ήταν αριθμητικά υψηλότερα στα πιο προχωρημένα στάδια της ίνωσης, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή και απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να διαλευκανθεί εάν το GDF-15 παίζει ρόλο στην πρόοδο της ίνωσης στη MASLD/MASH και να αξιολογηθεί η δυνατότητά του ως βιοδείκτη ή θεραπευτικού στόχου σε αυτές τις καταστάσεις.

Abstract

Chrysafi P, Papatheodoridis G, Mantzoros Ch. Serum GDF-15 Levels in Histologically Confirmed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 33-38.

Introduction: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MASLD) is a common chronic liver condition that can progress to steatohepatitis (MASH), increasing the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is considered a potential biomarker for MASLD, but its role across different stages of fibrosis remains unclear.

Material and Methods: This retrospective study included 36 patients with MASLD/MASH whose serum GDF-15 levels were measured and correlated with fibrosis stages determined by liver biopsies. Fibrosis was classified into four stages (F0-F3). Statistical analysis was performed using t-tests and analysis of variance.

Results: A progressive numerical increase in GDF-15 levels was observed with higher fibrosis stages. However, the results were not statistically significant when comparing stages F0, F1, F2, and F3 ($p = 0.425$) or when grouping patients into F0-1 and F2-3 categories ($p = 0.06$).

Conclusions: The study indicates a numerical trend towards higher GDF-15 levels in advanced fibrosis stages; however, the results were not statistically significant. These findings highlight the need for further prospective studies with larger patient cohorts to explore whether GDF-15 could serve as a non-invasive biomarker for fibrosis progression and a potential therapeutic target in MASLD/MASH.

Βιβλιογραφία

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84. doi:10.1002/hep.28431
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57. doi:10.1002/hep.29367
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
4. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 578-88. doi:10.1016/S2468-1253(21)00020-0
5. Kounatidis D, Vallianou NG, Geladari E, et al. NAFLD in the 21st century: current knowledge regarding its pathogenesis, diagnosis and therapeutics. *Biomedicines* 2024; 12: 826. doi:10.3390/biomedicines12040826
6. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118-23. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x
7. Chung HK, Ryu D, Kim KS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol* 2017; 216: 149-65. doi:10.1083/jcb.201607110
8. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab* 2019; 29: 707-18.e8. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.016
9. Ferreira JP, Packer M, Butler J, et al. Growth differentiation factor-15 and the effect of empagliflozin in heart failure: findings from the EMPEROR program. *Eur J Heart Fail* 2024; 26: 155-64. doi:10.1002/ehf.3078
10. Mazagova M, Buikema H, van Buiten A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1249-64. doi:10.1152/ajprenal.00387.2013
11. Breit SN, Manandhar R, Zhang HP, Lee-Ng M, Brown DA, Tsai VW. GDF15 enhances body weight and adiposity reduction in obese mice by leveraging the leptin pathway. *Cell Metab* 2023; 35: 1341-55.e3. doi:10.1016/j.cmet.2023.06.009
12. Boutari C, Stefanakis K, Simati S, et al. Circulating total and H-specific GDF15 levels are elevated in subjects with MASLD but not in hyperlipidemic but otherwise metabolically healthy subjects with obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23: 174. doi:10.1186/s12933-024-02264-5
13. Chrysafi P, Valenzuela-Vallejo L, Stefanakis K, Kelesidis T, Connelly MA, Mantzoros CS. Total and H-specific GDF-15 levels increase in caloric deprivation independently of leptin in humans. *Nat Commun* 2024; 15: 5190. doi:10.1038/s41467-024-49366-y
14. Kim KH, Kim SH, Han DH, Jo YS, Lee YH, Lee MS. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice. *Sci Rep* 2018; 8: 6789. doi:10.1038/s41598-018-25098-0
15. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, et al. Generalizability of the nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network histologic scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 55-8. doi:10.1097/MCG.0b013e3181dd1348
16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78: 1966-86. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
17. Koo BK, Um SH, Seo DS, et al. Growth differentiation factor 15 predicts advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38: 695-705. doi:10.1111/liv.13587
18. L'homme L, Sermikli BP, Haas JT, et al. Adipose tissue macrophage infiltration and hepatocyte stress increase GDF-15 throughout development of obesity to MASH. *Nat Commun* 2024; 15: 7173. doi:10.1038/s41467-024-51078-2
19. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390: 497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000

Λέξεις-κλειδιά:

Παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης-15 (GDF-15)

Σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατοωτική ηπατική νόσος (MASLD)

Keywords:

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MASLD)

Συνδυαστικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Πού βρισκόμαστε σήμερα;

Μ. Γραμματίκη¹

Μ. Αϊβαλιώτης²

Κ. Κώτσα¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από αυξανόμενο επιπολασμό και αλλαγή στην ηλικία εμφάνισης της νόσου. Καταβάλλεται συνεχής προσπάθεια, τόσο για την πρόληψη, όσο και για τη θεραπεία της νόσου. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, η γενετική προδιάθεση, οι μεταβολικές παράμετροι, περιβαλλοντικά ερεθίσματα και οι επιγενετικοί μηχανισμοί θεωρούνται ξεχωριστά κομμάτια του παζλ που συνθέτει την παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Τα νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν ο ένας τον άλλον με τρόπους που δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί πρόοδος στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένων σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει των αυτοαντισωμάτων, μεταβολικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου, γενετικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου αλλά και της καλύτερης κατανόησης των επιγενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένειά του. Αυτά τα σκορ έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική αξία όταν μελετώνται χωριστά, αλλά δεν έχουν καταφέρει να αναγνωρίσουν με ακρίβεια τους μελλοντικούς ασθενείς σε πληθυσμιακό επίπεδο. Σε αυτή την ανασκόπηση, συνοψίζονται τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις διαθέσιμες μεθόδους για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ενώ παράλληλα γίνεται αναφορά στην ανάπτυξη συνδυασμένων μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου που θα μπορούσαν να εκτιμήσουν με ακρίβεια και έγκαιρα τον κίνδυνο ενός ατόμου για εμφάνιση της νόσου.

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ

Συντομογραφίες

ABRS: Autoantibody Risk Score – Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου βάσει των Αυτοαντισωμάτων

AUC: Area Under the Curve

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

DNA: Deoxyribonucleic Acid

DPTRS: Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score

FDA: Food and Drug Administration

GRS: Genetic Risk Score – Γενετικό Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου

GWAS: Genome-Wide Association Studies – μελέτες ευρείας ανάλυσης ανθρώπινου γονιδιώματος

HLA: Human Leucocyte Antigen – Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας

miRNA: microRibonucleic Acid

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test – από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

SNPs: Single nucleotide polymorphisms – Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί

ΣΔτ1: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

CTLA-4 gene: Cytotoxic T-lymphocyte – Associated antigen 4 gene

IFIH1 gene: Interferon Induced with Helicase C domain 1 gene

IL2RA gene: Interleukin-2 receptor alpha chain gene

INS gene: insulin gene

PTPN22 gene: Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor type 22 gene

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος η οποία προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ιν-

σουλίνης. Ο ΣΔτ1 αναφερόταν στο παρελθόν ως μια ασθένεια που διαγιγνώσκονταν κυρίως σε παιδιά και εφήβους. Τα σημερινά δεδομένα έχουν αλλάξει δραματικά την οπτική μας όσον αφορά την κορύφωση της επίπτωσης της νόσου. Σύμφωνα με τις τελευταίες αναφορές της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, το 62% όλων των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔτ1 για το έτος 2022 αφορούσε άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω.¹ Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με ΣΔτ1 σημαίνει ότι ο συνολικός επιπολασμός του ΣΔτ1 είναι υψηλότερος στους ενήλικες από ό,τι στα παιδιά. Ανεξάρτητα όμως από την ηλικία της διάγνωσης του ΣΔτ1, όταν και θα παρατηρηθούν δυσγλυκαμία και κλινικά συμπτώματα, στα άτομα αυτά η ορομετατροπή πιθανότατα ξεκινά πολύ νωρίτερα, με την εμφάνιση του πρώτου θετικού αυτοαντισώματος (Εικόνα 1).²

Η αυτοανοσία είναι το σημείο-κλειδί για την απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα χαρακτηριστικά για τον ΣΔτ1 αυτοαντισώματα προϋπάρχουν της εμφάνισης δυσγλυκαιμίας και συμπτωμάτων. Η ανίχνευση τέτοιων κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων αυξάνει αναπόφευκτα τον κίνδυνο ενός ατόμου για εκδήλωση ΣΔτ1.

Ο ΣΔτ1 έχει πολύ ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Σταθερές και βάσιμες ενδείξεις της ισχυρής αυτής γενετικής προδιάθεσης αποτελούν οι μελέτες παρατήρησης που αντικατοπτρίζουν τον υψηλό επιπολασμό της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους (έως 50%).³ Οι παραλλαγές στα γονίδια του μείζονος



Εικόνα 1. Τα στάδια του ΣΔτ1.

συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA τάξης II) θεωρούνται οι κύριοι γενετικοί τόποι ευαισθησίας για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Ωστόσο, το «παράδοξο πρόληψης», όπου ακόμη και εκείνοι που διατρέχουν τον υψηλότερο γενετικό κίνδυνο ασθένειας είναι πιο πιθανό να μην αναπτύξουν μελλοντικά την ασθένεια παρά να την αναπτύξουν, ισχύει και για γονοτύπους HLA τάξης II υψηλού κινδύνου. Η συνεχιζόμενη έρευνα σχετικά με τη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔτ1 έχει διευρυνθεί και μέχρι σήμερα έχουν επιβεβαιωθεί επιπλέον παραλλαγές τόσο στα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (HLA τάξης I) όσο και σε περισσότερους από 60 γενετικούς τόπους που δεν σχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας και αυξάνουν τη γενετική προδιάθεση εμφάνισης της νόσου.⁴ Επιπλέον, μελέτες ευρείας ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS) παρείχαν πρόσφατα στοιχεία για αρκετούς νέους τόπους που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτες ευαισθησίας και βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα.⁵

Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔτ1 δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από γενετικούς παράγοντες. Όταν άτομα από περιοχές χαμηλής επίπτωσης ΣΔτ1 μεταναστεύουν σε μέρη με υψηλή επίπτωση, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ΣΔτ1 από αυτά που θα έπρεπε να έχουν σύμφωνα με την καταγωγή τους. Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποστηρίξει την ύπαρξη αρκετών μη γενετικών παραγόντων που θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔτ1.⁶ Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων θεωρείται κρίσιμη για την «πυροδότηση» της αυτοανοσίας και την πρόκληση της ορομετατροπής. Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καταφέρνουν να επηρεάσουν την έκφραση των γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών, ανοίγοντας τον δρόμο για ένα ακόμη πεδίο έρευνας.

Μέχρι σήμερα, η αναγνώριση των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ1 βασίζεται κυρίως στα γενετικά/φαινοτυπικά/κλινικά χαρακτηριστικά τους και στην παρακολούθηση βιοχημικών δεικτών και δεικτών αυτοανοσίας. Με σκοπό να βελτιωθούν οι μέθοδοι έγκαιρης αναγνώρισης των ατόμων που αντιμετωπίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χρη-

σιμοποιήθηκαν δεδομένα από προοπτικές μελέτες παρατήρησης για τη δημιουργία ενός μεταβολικού σκορ αξιολόγησης κινδύνου,⁷ ενώ ταυτόχρονα σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί και προς την ανάπτυξη γενετικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου (GRS – Genetic Risk Score). Στον τομέα της πρόληψης, η εξάλειψη των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΔτ1 και η αντιστροφή των επιγενετικών τροποποιήσεων που ευνοούν την έναρξη της αυτοανοσίας σε άτομα που εκτίθενται σε αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχουν επίσης προταθεί ως πεδία έρευνας.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις πιο πρόσφατα χρησιμοποιημένες μεθόδους για την αξιολόγηση του κινδύνου ΣΔτ1 και να συζητήσει πόσο κοντά είμαστε στην ανάπτυξη συνδυασμένων μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου που θα μπορούσαν να εκτιμήσουν με ακρίβεια και έγκαιρα τον κίνδυνο ενός ατόμου για ΣΔτ1.

Σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει της αυτοανοσίας

Η ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος βρίσκεται στο κέντρο της παθοφυσιολογίας του ΣΔτ1. Πολλαπλά αυτοαντισώματα [αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GADA), αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης (IA-2A), αυτοαντισώματα έναντι του μεταφορέα ψευδαργύρου ZnT8 (ZnT8A)] είναι γνωστά ως σχετιζόμενα με την ασθένεια και η ανίχνευσή τους τοποθετεί ένα άτομο σε ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1.

Η ηλικία έναρξης της αυτοανοσίας, η εμφάνιση δεύτερου θετικού αυτοαντισώματος και ο τύπος του αυτοαντισώματος που εμφανίζεται δεύτερο έχουν θεωρηθεί γνωστοί τροποποιητές του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 και της εξέλιξης του ΣΔτ1 από το στάδιο 1 στο στάδιο 3.⁸ Παιδιά που παρουσιάζουν δύο θετικά αυτοαντισώματα αλλά εξακολουθούν να είναι νορμογλυκαιμικά (στάδιο 1) έχουν 5ετή και 10ετή κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής νόσου (στάδιο 3) περίπου 44% και 70%, αντίστοιχα, ενώ ο κίνδυνος να εμφανίσουν τη νόσο γενικά στη ζωή τους προσεγγίζει το 100%.⁹

Μέχρι πρόσφατα, η θετικότητα των αυτοαντισωμάτων ήταν η μόνη που είχε σημασία, καθώς αυτά τα αυτοαντισώματα χρησιμοποιούνταν ως διχότομες μεταβλητές. Η υπόθεση ότι ο συνδυασμός της ύπαρξης πολλαπλών αυτοαντισωμάτων και των επιπέδων των αντισωμάτων αυτών, θα μπορούσε να ενισχύσει περαιτέρω την πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔτ1, οδήγησε στην ιδέα ενός Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου βάσει των Αυτοαντισωμάτων (Autoantibody Risk Score – ABRs) που θα μπορούσε να προβλέψει τον ΣΔτ1 με μεγαλύτερη ακρίβεια. Αυτό το σκορ προέκυψε από έρευνα σε συγγενείς ασθενών με ΣΔτ1 στους οποίους ανιχνευόταν τουλάχιστον ένα αυτοαντίσωμα. Το ABRs αναπτύχθηκε με βάση τόσο τη θετικότητα/αρνητικότητα για την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων όσο και τα επίπεδα των πέντε μετρούμενων αυτοαντισωμάτων.¹⁰ Το ABRs ήταν εξαιρετικά προγνωστικό για την εμφάνιση ΣΔτ1 [HR 2,72 95% CI (2,23 έως 3,31), $p < 0,001$]. Κατά την εκτίμηση του 3ετούς κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1, η AUC της προγνωστικής ικανότητας του ABRs ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την AUC της προγνωστικής ικανότητας του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια ($p < 0,05$), όχι όμως και στα 3 χρόνια.¹⁰ Όταν αξιολογήθηκαν σε ένα δευτερεύον σκορ μόνο τα επίπεδα των πέντε μετρούμενων αυτοαντισωμάτων, φάνηκε ότι και αυτό ήταν από μόνο του ισχυρά προγνωστικό για ΣΔτ1 ($p < 0,001$) πριν και μετά τη στάθμιση για τη θετικότητα ή την αρνητικότητα των αυτοαντισωμάτων.¹⁰

Η μελέτη ενός άλλου μοντέλου εκτίμησης κινδύνου ΣΔτ1 οδήγησε σε αντίστοιχα συμπεράσματα σχετικά με την παρακολούθηση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο. Στο μοντέλο αυτό συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, τον γενετικό κίνδυνο του ατόμου βάσει του HLA αλληλοτύπου, της ηλικίας της ορομετατροπής και των αυτοαντισωμάτων IAA, GADA και IA-2A.¹¹ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση των επιπέδων των μετρούμενων αυτοαντισωμάτων προσδίδει στο μοντέλο μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ (C index = 0,76) έναντι της θετικότητας/αρνητικότητας των αυτοαντισωμάτων (C index = 0,72).¹¹

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων αντιπροσωπεύουν τελικά μια συνεχή και όχι διχότομη μετα-

βλητή και περιλαμβάνουν χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες πέρα από τη θετικότητα ή την αρνητικότητα τους. Εάν μελλοντική έρευνα ανακαλύψει νέα αυτοαντισώματα που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1, τότε θα μπορούσε να αναπτυχθεί ένα τροποποιημένο ABRs προκειμένου να ενισχυθεί η προγνωστική δύναμη τέτοιων μοντέλων.

Μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου

Εκτός από τους γενετικούς, τους επιγενετικούς παράγοντες και την αυτοανοσία, μεταβολικές παράμετροι έχουν επίσης θεωρηθεί ως προβλεπτικές για την εμφάνιση ΣΔτ1. Οι παράμετροι αυτές προέκυψαν ως αποτέλεσμα μελετών πρόληψης του ΣΔτ1, σχεδιασμένες να αξιολογούν εάν διαφορετικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την κλινική εμφάνιση του διαβήτη σε άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΣΔτ1.¹²⁻¹⁴ Τέτοιες παράμετροι είναι η πρωινή τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας, τα επίπεδα c-πεπτιδίου πλάσματος νηστείας, τα επίπεδα γλυκόζης και c-πεπτιδίου μετά από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT), η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Με βάση στοιχεία από τη Diabetes Prevention Trial–Type 1 (DPT-1),⁷ οι ερευνητές ανέπτυξαν και στη συνέχεια επιβεβαίωσαν την εγκυρότητα και τη χρησιμότητα ενός μεταβολικού σκορ αξιολόγησης κινδύνου για εμφάνιση ΣΔτ1. Οι μεταβλητές οι οποίες έδειξαν σημαντική συσχέτιση με μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1 και συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου είναι η ηλικία, ο λογάριθμος του ΔΜΣ, τα αθροίσματα των επιπέδων της γλυκόζης από 30 έως 120 λεπτά μετά την OGTT, τα αθροίσματα των επιπέδων του c-πεπτιδίου από 30 έως 120 λεπτά μετά την OGTT και ο λογάριθμος των επιπέδων c-πεπτιδίου νηστείας. Στο τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο Diabetes Prevention Trial–Type 1 Risk Score (DPTRS).⁷

$$DPTRS = (1,57 \times \log BMI) - (0,06 \times \text{ηλικία}) + [0,81 \times \log (\text{άθροισμα επιπέδων γλυκόζης από 30 έως 120 min}) \div 100] - [0,85 \times \log (\text{άθροισμα επιπέδων c-πεπτιδίου από 30 έως 120 min}) \div 10] + [0,48 \times \log (\text{c-πεπτίδιο νηστείας})]$$

Τα ευρήματα έδειξαν ότι όταν το DPTRS ήταν υψηλότερο από 9, ο επακόλουθος κίνδυνος εμφάνι-

σης ΣΔτ1 μέσα στα επόμενα 2 χρόνια ήταν εξαιρετικά υψηλός.⁷ Εάν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, τότε ένα πολύ υψηλό σκορ DPTRS > 9,00 θα μπορούσε να προσδιορίσει μια προκλινική κατάσταση του ΣΔτ1, αν όχι την ίδια τη νόσο. Σε μια μελέτη του 2013, ο συνδυασμός του ABRs με το DPTRS φάνηκε ότι μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1.¹⁰ Και αυτό γιατί όταν το ABRs και το DPTRS συμπεριλήφθηκαν μαζί σε ένα συνδυασμένο σκορ αξιολόγησης κινδύνου, υπήρξε βελτίωση στην ακρίβεια πρόβλεψης [AUC = 0,93 (0,88-0,98) στα 2 χρόνια, AUC = 0,91 (0,83-0,99) στα 3 χρόνια] σε σχέση με το ABRs μόνο του (διαφορά από ABRs $p < 0,001$ και $p < 0,01$ στα 2 και 3 χρόνια, αντίστοιχα) ή το DPTRS μόνο του (διαφορά από το DPTRS $p = 0,01$ και $p < 0,01$ στα 2 και 3 χρόνια, αντίστοιχα).¹⁰ Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο για την επιλογή των κατάλληλων ατόμων που θα μπορούσαν να συμμετέχουν σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές πρόληψης εμφάνισης του ΣΔτ1. Μας παρέχει επίσης και ένα χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση μελλοντικών ασθενών εντός του «παραθύρου της ευκαιρίας» για να εφαρμόσουμε νέες στρατηγικές παρέμβασης για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης του ΣΔτ1.

Γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου

Ο ΣΔτ1 έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Γνωστές γενετικές παραλλαγές των γονιδίων DR και DQ του HLA τάξης II στο χρωμόσωμα 6, θεωρούνται υπεύθυνες για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1. Συγκεκριμένοι απλότυποι (DR3 και DR4-DQ8) πιστεύεται ότι ενέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Και ενώ τα αλληλόμορφα των γονιδίων του HLA τάξης II ερμηνεύουν το 50% του κληρονομικού κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1, αρκετά αλληλόμορφα των γονιδίων του HLA τάξης I έχουν επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση με την ανάπτυξη του ΣΔτ1.¹⁵ Επιπλέον, εκτός από τα γονίδια του HLA, οι μελέτες GWAS έχουν προσφέρει άφθονα στοιχεία ώστε να υποστηρίξουν τη συσχέτιση περισσότερων από 60 γενετικών τόπων –μη σχετιζόμενους με το HLA– με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Οι γενετικοί αυτοί τόποι βρίσκονται σε διάφορα γονίδια (INS, CTLA-4, RPTN22, IL2RA, IFIH1).¹⁶ Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν τη γενετική ετερογένεια και προσπαθούν να συμπληρώσουν το παζλ της γενετικής προ-

διάθεσης για ΣΔτ1. Για παράδειγμα, οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) που αφορούν στο γονίδιο της ινσουλίνης (INS) αντιπροσωπεύουν περίπου 10% της γενετικής προδιάθεσης του ΣΔτ1.

Το γεγονός ότι πλέον τα δεδομένα από γενετικές μελέτες είναι ευρέως διαθέσιμα σε συνδυασμό με το συνεχώς μειούμενο κόστος γονιδιακού ελέγχου κατέστησαν δυνατή την προσπάθεια ανάπτυξης GRS εμφάνισης ΣΔτ1.¹⁷ Ενώ οι πρώτες προσπάθειες κατέφεραν να κατατάξουν τα άτομα σε κατηγορίες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου, τα πιο πρόσφατα γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου έχουν καταφέρει να ποσοτικοποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 που σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια του HLA τάξης II, του HLA τάξης I και στους μη σχετιζόμενους με το HLA γενετικούς τόπους ενδιαφέροντος.

Προφανώς τα GRS θα είναι πολύ χρήσιμα στην έγκαιρη αναγνώριση ατόμων που ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Οι πρώτες αναφορές, από το 2012, έδειξαν ότι ένα GRS που βασιζόταν σε πληροφορίες για μεταλλάξεις σε αλληλόμορφα γονιδίων που δεν σχετιζόνταν με το HLA θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόγνωση του ΣΔτ1 αλλά όχι σε μεγάλο βαθμό.¹⁸ Αργότερα, όταν στο GRS προστέθηκαν πληροφορίες για SNPs των γονιδίων του HLA, αλλά και για άλλους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον ΣΔτ1, η δυνατότητα πρόβλεψης αυτών των μοντέλων ενισχύθηκε αρκετά. Στο αποτέλεσμα αυτό συνέβαλε και η χρήση μοντέλων στατιστικής ανάλυσης πολυμεταβλητής παλινδρόμησης.¹⁹⁻²⁰ Ωστόσο, η προγνωστική ισχύς των GRS μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το αν αυτό εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό ή σε άτομα υψηλού κινδύνου (δηλαδή, συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔτ1). Αυτό είναι πολύ σημαντικό, δεδομένου ότι περίπου το 90% αυτών που αναπτύσσουν ΣΔτ1 δεν έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Προς αναζήτηση απάντησης στην κατεύθυνση αυτή, η μελέτη TEDDY εφάρμοσε ένα GRS αποτελούμενο από 41 SNPs σε βρέφη χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ1, αλλά υψηλού κινδύνου βάσει HLA DR-DQ γονοτύπου. Με τη βοήθεια αυτού του GRS, οι ερευνητές κατέφεραν να εντοπίσουν εκείνα τα βρέφη που είχαν κίνδυνο για προοιμιατικό ΣΔτ1 >10% και σχεδόν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο από τα παιδιά που προσδιορίζονται ως ευπαθή μόνο από HLA γο-

νοτύπους υψηλού κινδύνου.²¹ Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η προγνωστική αξία των GRS σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης σημαντική. Το 2019, οι ερευνητές προσπάθησαν να δημιουργήσουν ένα νέο, βελτιωμένο GRS ενσωματώνοντας πληροφορίες για HLA αλληλόμορφα, για μη σχετιζόμενα με το HLA αλληλόμορφα και τις αλληλεπιδράσεις τους. Το σκορ αυτό ονομάζεται σήμερα “T1D GRS2” και περιλαμβάνει αναλυτικά 14 SNPs για απλοτύπους HLA DQA1-DQB1, 21 SNPs για γονίδια του HLA που δεν αντιπροσωπεύουν απλοτύπους DR-DQ και 32 μη σχετιζόμενους με το HLA τόπους. Η απόδοση πρόβλεψης εμφάνισης ΣΔτ1 στον γενικό πληθυσμό του T1D GRS2 ήταν καλύτερη από τα υπάρχοντα μέχρι τότε GRS και ήταν σχεδόν δύο φορές πιο αποτελεσματική από τον προσδιορισμό μόνο του HLA γονοτύπου.²²

Επιπλέον, τα GRS μπορούν να φανούν χρήσιμα και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφορετικών τύπων σακχαρώδη διαβήτη. Η παχυσαρκία αυξάνεται στην παιδική ηλικία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή μαζί με τη συχνότητα του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Επιπρόσθετα, όλο και περισσότεροι ασθενείς με ΣΔτ1 είναι παχύσαρκοι ή/και διαγιγνώσκονται στην ενήλικη ζωή. Οι παραπάνω λόγοι καθιστούν, σε μερικές περιπτώσεις, τη διάκριση μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 προβληματική. Η διακριτική ικανότητα ενός τέτοιου GRS που περιλαμβάνει πληροφορίες για 30 SNPs, τόσο σε HLA σχετιζόμενους όσο μη-HLA σχετιζόμενους γενετικούς τόπους, έχει περιγραφεί και μάλιστα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹⁶ Το ίδιο GRS ελέγχθηκε ως προς την ικανότητά του να διαφοροδιαγνώσει τον ΣΔτ1 από τον μονογονιδιακό διαβήτη.²³ Η διάκριση αυτή έχει κλινικές και επιστημονικές προεκτάσεις. Μπορεί να οδηγήσει σε πολύ διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (π.χ. κάποιοι υπότυποι MODY θεραπεύονται αποτελεσματικά με σουλφονυλουρίες) αλλά και σε ενδελεχή έρευνα για την αναγνώριση νέων de novo μεταλλάξεων υπεύθυνων για περιπτώσεις διαβήτη τύπου MODY καθώς η γενετική αιτία σε περίπου 20% των ασθενών με MODY παραμένει αδιευκρίνιστη. Το συγκεκριμένο GRS εφαρμόστηκε σε 1.963 ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΣΔτ1 και 805 ασθενείς με διαβήτη τύπου MODY. Τα αποτελέσματα του ελέγχου ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς

με MODY [mean GRS 0,231, 95% CI (0,228 έως 0,233)] σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 [0,279, 95% CI (0,278 έως 0,280), $p = 4 \times 10^{-136}$] επισημαίνοντας την εξαιρετική διακριτική ικανότητα αυτού του GRS μεταξύ ΣΔτ1 και διαβήτη τύπου MODY [ROC-AUC 0,87, 95% CI (0,86 έως 0,89)].²³ Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι τα GRS βελτιώνουν τη διαγνωστική ικανότητα παλαιότερων βιοχημικών δεικτών στη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων ΣΔ.

Περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες

Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει διάφορους παράγοντες που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως «πυροδοτητές» της αυτοανοσίας του ΣΔτ1 ή να έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στην εμφάνισή του. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη διατροφή κατά τη νεογενική ηλικία, την πρόσληψη βιταμίνης D, τις λοιμώξεις, τους εμβολιασμούς, τους ρύπους και τις τοξίνες του περιβάλλοντος, τη μικροχλωρίδα του εντέρου και το εντερικό μικροβίωμα καθώς και τη γεωγραφική διαφοροποίηση.²⁴⁻²⁹

Από τις μελέτες αυτές έχει διαμορφωθεί η άποψη ότι όλοι οι παραπάνω παράγοντες, υπό ορισμένες συνθήκες, μπορούν να επηρεάσουν τα γενετικά προδιατεθειμένα άτομα και να δημιουργήσουν την τέλεια καταιγίδα για την έναρξη της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες επάγουν την αυτοανοσία στον ΣΔτ1 μέσω επιγενετικών μηχανισμών, που δεν έχουν διευκρινιστεί επακριβώς. Οι επιγενετικές αλλαγές, που ορίζονται ως σταθερές και κληρονομήσιμες αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, χωρίς όμως να συμπεριλαμβάνουν αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, θεωρούνται θεμελιώδης αιτία εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων γενικότερα, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔτ1.³⁰ Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί σημαντικές επιγενετικές τροποποιήσεις (μεθυλίωση DNA, τροποποιήσεις ιστόνης, ρύθμιση του miRNA) που σχετίζονται με την έκκριση ινσουλίνης και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1.

Η επιγενετική τροποποίηση που ανιχνεύεται πιο συχνά είναι η μεθυλίωση του DNA. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετική κατάσταση μεθυλίωσης γονιδίων που σχετίζεται στενά με τον

ΣΔτ1,³¹⁻³³ όπως για παράδειγμα σταθερές διαφορές στη μεθυλίωση του DNA (μειωμένη ή αυξημένη μεθυλίωση των θέσεων CpG) μεταξύ ασθενών με ΣΔτ1 και μαρτύρων ή φορέων των απλοτύπων HLA τάξης II αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 και των μαρτύρων. Αυτές οι διαφορές έχουν βρεθεί κοντά στη θέση έναρξης της μεταγραφής του γονιδίου INS,³¹ εντός του εγγύς προαγωγέα του γονιδίου IL2RA,³² και στα κύρια γονίδια του HLA.³³

Οι πιο τρανταχτές αποδείξεις του ρόλου των επιγενετικών τροποποιήσεων στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1 είναι τα αποτελέσματα από μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους. Η διεισδυτικότητα της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι περίπου 50%,³ ενώ στα άτομα αυτά υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κατάσταση μεθυλίωσης του DNA.³⁰ Ωστόσο, η γνώση ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες πυροδοτούν την αυτοανοσία μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα δεν αρκεί. Η έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στον εντοπισμό των πιο σημαντικών περιβαλλοντικών πυροδοτητών, στον τρόπο επιτυχούς διαχείρισης των επιγενετικών μηχανισμών και στον τρόπο μείωσης ή καταστολής της ανοσολογικής απάντησης σε αυτούς.

Συζήτηση

Σήμερα, η έρευνα γύρω από τον ΣΔτ1 επικεντρώνεται σε προγράμματα πρόληψης και στην ανακάλυψη νέων θεραπειών. Τα δύο αυτά επιστημονικά πεδία αποτελούν πρόκληση τόσο όταν μελετώνται ξεχωριστά όσο και συνδυαστικά. Θα ήταν μάταιο να προσπαθήσουμε να εντοπίσουμε άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1 αν δεν προσπαθούσαμε να τα θεραπεύσουμε. Ομοίως, καμία αποτελεσματική θεραπεία δεν θα ήταν χρήσιμη αν δεν ξέραμε ποιον να θεραπεύσουμε εγκαίρως.

Ο προσδιορισμός του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 είναι απαραίτητος για τη θέσπιση κριτηρίων ένταξης σε κλινικές δοκιμές πρόληψης ΣΔτ1, καθώς τα άτομα που θα συμμετέχουν θα πρέπει να διατρέχουν επαρκή κίνδυνο για να δικαιολογήσουν την έκθεσή τους σε πειραματικές παρεμβάσεις, ειδικά εάν πρόκειται για παιδιά. Όταν θα είναι διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία για την αναστολή ή την αναστροφή της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, θα είναι επιτακτική ανάγκη να μπορούμε να ανιχνεύσουμε με απόλυτη βεβαιότητα τα άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1.

Τα άτομα με γενετική προδιάθεση εμφάνισης ΣΔτ1 θα εκτεθούν, αναπόφευκτα, σε επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σε ορισμένα από αυτά τα άτομα, η διαδικασία αυτοάνοσης καταστροφής των παγκρεατικών β-κυττάρων θα «πυροδοτηθεί» από επιγενετικούς μηχανισμούς. Ως αποτέλεσμα, θα ενταχθούν στο προσάδιο-1 του ΣΔτ1. Η ιατρική ακριβείας προσπαθεί να εντοπίσει τους συνδυασμούς γονοτύπου – επιγενετικών επιδράσεων που ενέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Προς την κατεύθυνση αυτή θα βοηθήσουν ο εντοπισμός νέων γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τον ΣΔτ1 μέσω μελετών GWAS και η καλύτερη κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών. Τα GRS έχουν την ικανότητα να εκτιμούν τον γενετικό κίνδυνο με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με τον απλό προσδιορισμό των HLA απλοτύπων. Καθώς αποκαλύπτεται το γενετικό υπόβαθρο του ΣΔτ1, τα GRS γίνονται πιο ενημερωμένα και αποκτούν μεγαλύτερη προγνωστική αξία.

Υπάρχει μια περίοδος, άλλοτε άλλης διάρκειας, από την εμφάνιση του πρώτου θετικού αυτοαντισώματος έως την εμφάνιση πολλαπλών θετικών αυτοαντισωμάτων. Αυτή η περίοδος θεωρείται ένα «παράθυρο ευκαιρίας» για την εφαρμογή παρεμβάσεων/θεραπειών που θα καθυστερούν ή ακόμα και θα αναστρέφουν τη νόσο. Τα ABRS έχουν αυξημένη προγνωστική ισχύ σε σύγκριση με τον απλό έλεγχο για θετικά ή αρνητικά αυτοαντισώματα. Ο συνδυασμός τους με μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου, τα οποία ενσωματώνουν κλασικούς μεταβολικούς δείκτες σε πιο σύγχρονα μοντέλα, μπορεί να αυξήσει την ικανότητα πρόβλεψης μελλοντικών ασθενών.

Τον Νοέμβριο του 2022, ο FDA ενέκρινε τη θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα teplizumab για άτομα με σταδίου 2 ΣΔτ1.³⁴ Έχοντας αποδείξει σε κλινικές μελέτες ότι καθυστερεί την εξέλιξη σε στάδιο 3 ΣΔτ1 –50 μήνες στην ομάδα του teplizumab έναντι 25 μήνες στην ομάδα του placebo [HR 0,41, 95% CI (0,22 έως 0,78), $p=0,0066$]³⁵ αποτελεί σήμερα τη μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία και δείχνει τον δρόμο για την ανάπτυξη περισσότερων μορφών, πιο αποτελεσματικών, και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους σε στοχευμένες ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1.

Συμπερασματικά, είτε στοχεύουμε να αναγνωρίσουμε νωρίς τους μελλοντικούς ασθενείς με ΣΔτ1

σε επίπεδο πληθυσμού για τη στρατολόγησή τους σε μελέτες πρόληψης, είτε στοχεύουμε στη θεραπεία και αναστροφή της νόσου σε άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1 στο μέλλον, ο στόχος παραμένει ο ίδιος: να δημιουργήσουμε μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου για ΣΔτ1 με πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα που να μπορούν να εφαρμοστούν σε επίπεδο πληθυσμού. Αυτά τα μοντέλα θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον γενετικό κίνδυνο ενός ατόμου, το περιβαλλοντικό και επιγενετικό φορτίο, την κατάσταση των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1 και τον μεταβολικό κίνδυνο (Εικόνα 2). Με αυτόν τον τρόπο, η ιατρική ακριβείας θα οδηγήσει στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ΣΔτ1.

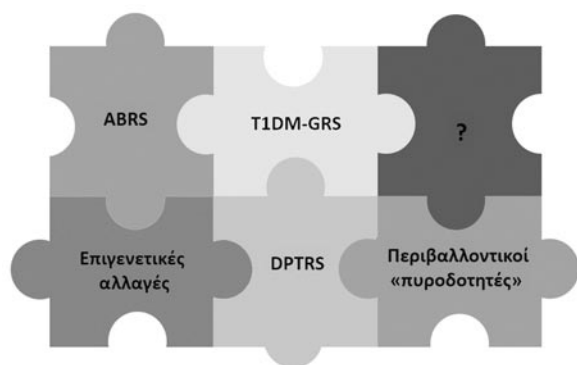
Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα γενετικό σκορ αξιολόγησης κινδύνου μπορεί στο μέλλον να είναι ένα εύκολο και φθινό εργαλείο στα χέρια των κλινικών ιατρών, θα μπορούσε να προταθεί η παρακολούθηση των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1 σε συγκεκριμένα άτομα, σύμφωνα με το γενετικό τους προφίλ. Επιπλέον, θα μπορούσε να προταθεί η αποφυγή ορισμένων περιβαλλοντικών «πυροδοτητών» σε συγκεκριμένα άτομα με γενετική προδιάθεση για ΣΔτ1 και σύμφωνα με την κατάσταση της αυτοανοσίας τους, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ορομετατροπής και ανάπτυξης ΣΔτ1. Εάν, ωστόσο, προκύψει ορομετατροπή, ανεξάρτητα από τον αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο, θα μπορεί να εφαρμοστεί εγκαίρως η κατάλληλη θεραπεία για τον γονότυπο και την κατάσταση των αυτοαντισωμάτων του κάθε ατόμου—εάν είναι διαθέσιμη—για να καθυστερήσει ή ακόμα και να ανα-

στραφεί η νόσος. Και αυτό είναι ένα πεδίο γύρω από το οποίο αξίζει να συνεχιστεί και να ενταθεί η έρευνα όσων ασχολούνται με τον ΣΔτ1.

Abstract

Grammatiki M, Aivaliotis M, Kotsa K. Combined risk assessment models for Type 1 Diabetes Mellitus: Where do we stand today? *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 39-48.

Type 1 Diabetes Mellitus is characterized by increasing prevalence and change in the disease's incidence peak. Continuous effort is made for both prevention and cure of the disease. Autoimmune destruction of pancreatic β -cells, genetic predisposition, metabolic parameters that could serve as aggravating factors, environmental triggers and epigenetic mechanisms are considered separate pieces of the puzzle that composes the pathogenesis of T1DM. Emerging data suggest that all the abovementioned factors interact and influence one another in ways not fully understood. In recent years, progress has been made in identifying patients at increased risk of developing type 1 Diabetes Mellitus, using autoantibody risk scores, metabolic risk scores, genetic risk scores and better understanding of epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis of T1DM. These scores have predictive value when studied separately but have failed to accurately recognize future patients at population level. In this review, we summarize the most recent data regarding available methods for assessing the risk of T1DM and discuss how close we are to developing combined risk assessment models that could accurately and promptly estimate an individual's risk for T1DM.



Εικόνα 2. Το ιδανικό προτεινόμενο μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου ΣΔτ1 προκύπτει από τον συνδυασμό των *ABRS* + *DPTRS* + *T1DM-GRS* + περιβαλλοντικών παραγόντων + επιγενετικών αλλαγών.

Βιβλιογραφία

1. *International Diabetes Federation*. Type 1 diabetes estimates in children and adults, 2022. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-reports/type-1-diabetes-estimates-in-children-and-adults/>
2. *Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419
3. *Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T.* Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008; 359: 2849-50. doi: 10.1056/NEJMc0805398
4. *Jerram ST, Leslie RD.* The genetic architecture of type 1 diabetes. *Genes (Basel)* 2017; 8: E209. doi: 10.3390/genes8080209
5. *Steck AK, Rewers MJ.* Genetics of type 1 diabetes. *Clin*

- Chem 2011; 57: 176-85. doi: 10.1373/clinchem.2010.148221
6. Jacobsen L, Schatz D. Current and future efforts toward the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 (Suppl. 22): 78-86. doi: 10.1111/pedi.12333
 7. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP; *Diabetes Type 1 TrialNet and Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Groups*. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS). *Curr Diab Rep* 2015; 15: 49. doi: 10.1007/s11892-015-0626-1
 8. Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, et al; *TEDDY Study Group*. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2066-73. doi: 10.2337/dc19-2547
 9. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285
 10. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al; *Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group*. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 2615-20. doi: 10.2337/dc13-0425
 11. Ng K, Anand V, Stavropoulos H, et al; *T1DI Study Group*. Quantifying the utility of islet autoantibody levels in the prediction of type 1 diabetes in children. *Diabetologia* 2023; 66: 93-104. doi: 10.1007/s00125-022-05799-y
 12. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group*. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3
 13. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068-76. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068
 14. *Diabetes Prevention Trial Type 1 Diabetes Study Group*. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-91. doi: 10.1056/NEJMoa012350
 15. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al; *Type 1 Diabetes Genetics Consortium*. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes* 2010; 59: 2972-9. doi: 10.2337/db10-0699
 16. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016; 39: 337-44. doi: 10.2337/dc15-1111
 17. Sharp SA, Weedon MN, Hagopian WA, Oram RA. Clinical and research uses of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50: 96-102. doi: 10.1016/j.gde.2018.03.009
 18. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes Immun* 2012; 13: 549-55. doi: 10.1038/gene.2012.36
 19. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2521-9. doi: 10.1007/s00125-014-3362-1
 20. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999; 48: 460-8. doi: 10.2337/diabetes.48.3.460
 21. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al; *TEDDY Study Group*. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: a prospective study in children. *PLoS Med* 2018; 15: e1002548. doi: 10.1371/journal.pmed.1002548
 22. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42: 200-7. doi: 10.2337/dc18-1785
 23. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 2094-99. doi: 10.2337/db15-1690
 24. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
 25. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017; 318: 647-56. doi: 10.1001/jama.2017.9730
 26. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 227-41. doi: 10.1007/s11154-016-9403-y
 27. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 154-67. doi: 10.1038/nrendo.2015.218
 28. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1398-404. doi: 10.1038/nrendo.2015.218
 29. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental risk factors and type 1 diabetes: past, present, and future. *Can J Diabetes* 2016; 40: 586-93. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.05.002
 30. Esposito S, Toni G, Tascini G, Santi E, Berlioli MG, Principi N. Environmental factors associated with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 592. doi: 10.3389/fendo.2019.00592
 31. Fradin D, Le Fur S, Mille C, et al. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7: e36278. doi: 10.1371/journal.pone.0036278
 32. Belot MP, Fradin D, Mai N, et al. CpG methylation changes within the IL2RA promoter in type 1 diabetes of childhood onset. *PLoS ONE* 2013; 8: e68093. doi: 10.1371/journal.pone.0068093
 33. Kindt ASD, Fuerst RW, Knoop J, et al. Allele-specific methylation of type 1 diabetes susceptibility genes. *J Autoimmun* 2018; 89: 63-74. doi: 10.1016/j.jaut.2017.11.008

34. *Keam SJ*. Teplizumab: first approval. *Drugs* 2023; 83: 439-45. doi: 10.1007/s40265-023-01847-y
35. *Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al*; *Type 1 Diabetes Trial-*

Net Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου
Μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου
Σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει της αυτοανοσίας

Keywords:

Type 1 Diabetes Mellitus
Genetic risk scores
Metabolic risk scores
Autoantibody risk scores

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Χ. Σάββα¹

Ε. Μπεκιάρη^{1,2}

Ε. Γιγή¹

Θ. Καραγιάννης^{1,2}

Α. Τσάπας^{1,2}

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Η σεμαγλουτίδη εγκρίθηκε ως φαρμακευτική αγωγή για την απώλεια βάρους, χωρίς, ωστόσο, να έχουν ανασκοπηθεί μέχρι τώρα όλες οι δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης 2,4 mg, σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, ανεξαρτήτως της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, βάσει των νεότερων διαθέσιμων δεδομένων.

Υλικό – Μέθοδοι: Αναζητήθηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και ClinicalTrials.gov, διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την εβδομαδιαία υποδόρια σεμαγλουτίδη 2,4 mg με εικονικό σκεύασμα (placebo), σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, έως και τον Οκτώβριο 2022. Κύριες εκβάσεις ήταν η ποσοστιαία αλλαγή του σωματικού βάρους και η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ μελετήθηκαν ακόμα η απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος, στην περιφέρεια μέσης, η επίτευξη στόχων ελάττωσης βάρους κατά 5%, 10% και 15%, η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα και η πιθανότητα διακοπής του σκευάσματος.

Αποτελέσματα: Επιλέξιμες κρίθηκαν 7 μελέτες (5.727 συμμετέχοντες). Η σεμαγλουτίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ποσοστιαία ελάττωση του σωματικού βάρους [MD -11,53%, 95% CI (-14,21 έως -8,86)]. Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες [OR 1,56, 95% CI (1,27 έως 1,91)]. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στην περιφέρεια μέσης και στο σωματικό βάρος, με τη χρήση σεμαγλουτίδης [MD -8,73 cm, 95% CI (-10,57 έως -6,88)], [MD -11,14 kg, 95% CI (-13,71 έως -8,58)], αντίστοιχα, και οι στόχοι ελάττωσης του βάρους κατά 5%, 10% και 15% επιτεύχθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες της σεμαγλουτίδης [OR 9,49, 95% CI (6,74 έως 13,35)], [OR 12,61, 95% CI (9,70 έως 16,40)], [OR 14,38, 95% CI (10,55 έως 19,62)], αντίστοιχα. Όσοι έλαβαν σεμαγλουτίδη είχαν τριπλάσιο κίνδυνο γαστρεντερικών διαταραχών και ήταν πιθανότερο να διακόψουν το σκεύασμα [OR 1,6, 95% CI (1,36 έως 2,54)]. Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης 2,4 mg. Παράλληλα, δεν ανιχνεύθηκε αξιοσημείωτη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων κατά τη χορήγηση.

¹ Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο, έχοντας υπολογιστεί ότι στην Ευρώπη για το 2022 αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου, οδηγώντας σε 1,2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, με βάση υπολογισμούς μέχρι και το 2016, υπέρβαρο ή παχυσαρκία εμφανίζει το 59% των ενηλίκων στην Ευρώπη, ενώ τα μεγαλύτερα ποσοστά βρίσκονται σε χώρες της Μεσογείου και της Ανατολικής Ευρώπης και είναι διαρκώς αυξανόμενα τις τελευταίες δεκαετίες, ιδίως σε χώρες με χαμηλότερο βιοτικό επίπεδο.¹ Άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ φαίνεται να διατρέχουν κίνδυνο μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης και αύξησης της νοσηρότητας από καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική νόσο, ηπατική νόσο και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).² Παράλληλα, η ολική θνητότητα φαίνεται να αυξάνεται κατά 30% για κάθε αύξηση του BMI κατά 5 kg/m^2 πάνω από το όριο των 25 kg/m^2 .

Στον αντίποδα, μείωση του σωματικού βάρους έχει δείξει να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, ακόμα και σε ποσοστά ελάττωσης κατά 5%, με σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου να παρατηρείται κατά την επίτευξη ελάττωσης του ΣΒ $\geq 10\%$ του αρχικού.³

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (European Association for the Study of Obesity – EASO) συνιστά φαρμακευτική αντιμετώπιση σε άτομα με BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ και με μία τουλάχιστον σχετιζόμενη με την παχυσαρκία συννοσηρότητα, εφόσον έχει γίνει ανεπιτυχής προσπάθεια για απώλεια βάρους στο παρελθόν με αλλαγή στον τρόπο ζωής, ενώ οφείλει να γίνεται διερεύνηση της επιλογής για χειρουργική αντιμετώπιση σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).^{1,4}

Διαχρονικά, η παρέμβαση στον τρόπο ζωής υπήρξε η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος, με ποικίλα αποτελέσματα και συνήθως δυσκολία στη διατήρηση της απώλειας βάρους σε βάθος χρόνου. Μέχρι πρότινος, οι συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν είχαν δείξει την επιθυμητή αποτελεσματικότητα, ενώ η βαριατρική αποτελεί την πλέον υποσχόμενη λύση, χωρίς ωστόσο να είναι πάντοτε η

ασφαλέστερη επιλογή, με πολλαπλές αντενδείξεις, αλλά και με την αναμενόμενη περιεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα.^{5,6}

Το τελευταίο χρονικό διάστημα, κερδίζουν ραγδαία έδαφος τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα, με πρόσφατη την έγκριση της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, για χορήγηση σε άτομα με παχυσαρκία ή υπέρβαρο, με τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που σχετίζεται με το αυξημένο σωματικό βάρος, με βάση τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φάσης III που συνέκριναν τη σεμαγλουτίδη με εικονικό φάρμακο.

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 (glucagon-like peptide-1), με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδας, που δίνει το πλεονέκτημα της εβδομαδιαίας χορήγησης. Όπως και το ενδογενές GLP-1, οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά και σε μείωση παραγωγής γλυκαγόνης, σε περιόδους όπου η γλυκόζη στο αίμα είναι σε υψηλά επίπεδα, ενώ γενικά δεν οδηγεί σε υπογλυκαιμίες, λόγω ουδέτερης επίδρασης στην έκκριση γλυκαγόνης όταν η γλυκόζη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παραγωγή του GLP-1 έχει ανιχνευθεί και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με μία από τις πλειοτροπικές του δράσεις να οδηγεί στην επέλευση αισθήματος κορεσμού νευρογενώς αναστέλλοντας την όρεξη για λήψη φαγητού. Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να έχουν ρόλο στη μείωση της απόπτωσης των β-κυττάρων του παγκρέατος και να επιδρούν και εξωπαγκρεατικά, με μείωση της φλεγμονής, αύξηση της νατριούρησης και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.⁷

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται κατά τη χρήση της σεμαγλουτίδης είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως ναυτία, έμετοι, διαταραχές των κενώσεων, ενώ έχει παρατηρηθεί και αυξημένη συχνότητα διαταραχών από το χοληφόρο σύστημα, χωρίς μέχρι στιγμής να στοιχειοθετείται, με βάση τα τελευταία δεδομένα, κίνδυνος για οξεία παγκρεατίτιδα.⁸ Λόγω της ταχείας μείωσης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, υπάρχει ο κίνδυνος επιδείνωσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας των ασθενών με ΣΔτ2, ενώ, επίσης, είναι υπαρκτός ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας κατά τη συγχορήγηση με ορισμένα αντιδιαβητικά

φάρμακα, όπως η ινσουλίνη. Τέλος, στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται το ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN), η κύηση και ο θηλασμός, ενώ στις επίσημες οδηγίες του σκευάσματος συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε άτομα με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας.⁹

Την τελευταία τριετία έχει δημοσιευθεί πληθώρα κλινικών μελετών, ποικίλων χαρακτηριστικών, περιορισμών και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις οι οποίες έχουν δημοσιευθεί μέχρι και τον Οκτώβριο 2022 και αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υποδόριας σεμαγλουτίδης στην αυξημένη δόση που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο με σκοπό την απώλεια βάρους, δεν συμπεριλαμβάνουν τα αποτελέσματα όλων των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg, με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι τώρα διαθέσιμα, καθώς και ο προσδιορισμός της φύσης και της συχνότητας των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υλικό – Μέθοδοι

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁰

Στρατηγική αναζήτησης. Για τη συστηματική ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφική βάση Medline (μέσω του PubMed) και στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov, μέχρι και την 18^η Οκτωβρίου 2022. Η αναζήτηση έγινε στην αγγλική γλώσσα και οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για τη Medline: overweight, obesity, semaglutide, ενώ εφαρμόστηκε το φίλτρο για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές της Cochrane¹¹. Στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης semaglutide AND obesity, με το φίλτρο που παρείχε η μηχανή αναζήτησης για δοκιμές που είχαν δημοσιοποιήσει αποτελέσματα.

Κριτήρια επιλεξιμότητας. Επιλέξιμες, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που είχε οριστεί, ήταν δι-

πλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, διάρκειας τουλάχιστον 52 εβδομάδων (ενός έτους), που συνέκριναν την επίδραση της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg με εικονικό φάρμακο (placebo), σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, με ή χωρίς ΣΔτ2. Επιλέχθηκαν μελέτες οι οποίες παρουσίαζαν αποτελέσματα για τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος, δηλαδή ποσοστιαία και απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος και την περιφέρεια μέσης, τη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, τη συχνότητα των σχετιζόμενων με το γαστρεντερικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών και, τέλος, τη συχνότητα διακοπής της συμμετοχής στη μελέτη λόγω αυτών.

Διαδικασία επιλογής μελετών. Τα αποτελέσματα από την αναζήτηση στη Medline μεταφέρθηκαν σε λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών. Αρχικά εντοπίστηκαν οι διπλότυπες εγγραφές και στη συνέχεια έγινε, επιπλέον, σύγκριση με τα αποτελέσματα που απέφερε η αναζήτηση στο ClinicalTrials.gov. Ακολούθησε επιλογή των μελετών με βάση τον τίτλο και σε επίπεδο περίληψης, όπου αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν τεθεί, όπως για παράδειγμα μελέτες όπου χρησιμοποιούνταν σεμαγλουτίδη σε από του στόματος μορφή, ή δεν αποτελούσαν διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Τέλος, σε επίπεδο ανάγνωσης πλήρους κειμένου των υπόλοιπων μελετών, επιλέχθηκαν εκείνες οι δοκιμές οι οποίες ήταν κατάλληλες για τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, σύμφωνα με τα κριτήρια που είχαν τεθεί από το πρωτόκολλο.

Διαδικασία εξαγωγής δεδομένων. Από τις επιλέξιμες μελέτες εξάχθηκαν στοιχεία ως προς τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, δηλαδή την ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους και τον αριθμό των συμμετεχόντων που παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (οι οποίοι είχαν λάβει έστω και μία δόση από τη σεμαγλουτίδη ή το σκεύασμα placebo). Επιπλέον, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα που αφορούσαν στην επίτευξη μείωσης του σωματικού βάρους κατά 5%, 10% και 15% από το αρχικό, τη μεταβολή του σωματικού βάρους σε κιλά και την αλλαγή στην περιμέτρο της μέσης σε εκατοστά. Τέλος, όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας της σεμαγλουτίδης, καταγράφηκαν ο αριθμός των συμμετεχόντων που εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια που αφορού-

σε στο γαστρεντερικό σύστημα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που εμφάνισαν τουλάχιστον μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της περιόδου της δοκιμής (on-treatment period), καθώς και ο αριθμός των ατόμων που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

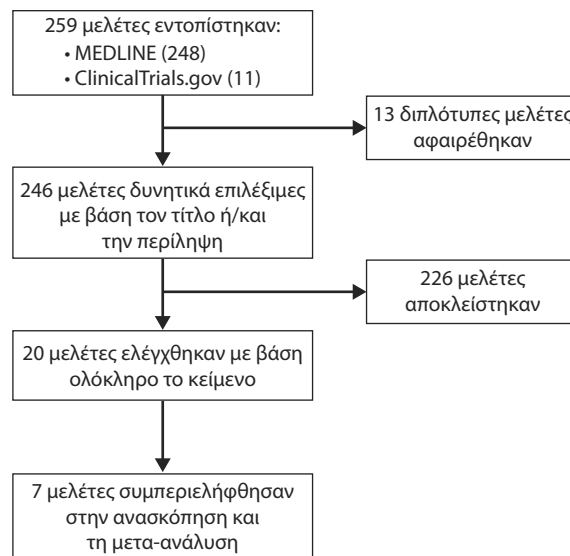
Τα δεδομένα που ανακτήθηκαν από τις μελέτες συγκεντρώθηκαν σε φύλλα επεξεργασίας στο πρόγραμμα Microsoft Excel. Η εξαγωγή δεδομένων και ο έλεγχός τους έγινε από έναν ερευνητή.

Στατιστική ανάλυση. Λόγω της αναμενόμενης ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων με στάθμιση ως προς το ανάστροφο της διακύμανσης (inverse variance random effects model). Για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η μέση διαφορά (mean difference – MD), με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval – CI). Για τον υπολογισμό του δείκτη ετερογένειας τ^2 αξιοποιήθηκε ο restricted maximum likelihood estimator και η διόρθωση Knapp-Hartung για τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Για τις διχότομες εκβάσεις υπολογίστηκαν ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, με εκτίμηση της ετερογένειας μέσω του μοντέλου DerSimonian-Laird. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του πακέτου 'meta' στο λογισμικό RStudio.

Εκτίμηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος / μεροληψίας (Risk-of-Bias). Εκτιμήθηκε ο κίνδυνος μεροληψίας των μελετών για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (ποσοστιαία μεταβολή στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων), για κάθε μία μελέτη που συμπεριελήφθηκε, χρησιμοποιώντας το Cochrane Risk-of-Bias tool version 2 για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.¹²

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα αναζήτησης. Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline απέφερε συνολικά 248 αποτελέσματα. Παράλληλα, έγινε αναζήτηση μη δημοσιευμένων μελετών, που είχαν ωστόσο ολοκληρωθεί και ανέφεραν αποτελέσματα, στο ClinicalTrials.gov, όπου βρέθηκαν 11 σχετικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές αφαιρέθηκαν κατά τη διαδικασία του αποκλεισμού διπλότυπων εγγραφών. Οι ανωτέρω πηγές χρησιμοποιήθηκαν, όμως, για την ανάκτηση κάποιων



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

δεδομένων τα οποία δεν αναφέρονταν στις δημοσιευμένες μελέτες που αναλύθηκαν. Εντέλει, ο αριθμός των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση και στη μετα-ανάλυση ήταν 7. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στο διάγραμμα ροής (Σχήμα 1).

Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια αποτελούσαν τις μελέτες του προγράμματος STEP (Sema-glutide Treatment Effect in People with obesity), αποτελέσματα των οποίων είχαν δημοσιευθεί από τον Φεβρουάριο 2021 μέχρι και τον Οκτώβριο 2022.¹³⁻¹⁹ Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά τους, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1, ενώ στον Πίνακα 2 φαίνονται βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές κατά τη φάση της τυχαιοποίησης στους δύο βραχίονες.

Οι μελέτες STEP. Στις αρχές του έτους 2021 ξεκίνησαν να δημοσιεύονται τα πρώτα αποτελέσματα από το πρόγραμμα STEP, μια σειρά από διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III, που συνέκριναν τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg σε υποδόρια εβδομαδιαία έγχυση με αντίστοιχο placebo, μικρότερες δόσεις σεμαγλουτίδης ή και με τη λιραγλουτίδη.

Οι μελέτες STEP 1, STEP 2, STEP 3, STEP 4, STEP 5, STEP 6 και STEP 8 είχαν, έως και τα τέλη Οκτωβρίου 2022 οπότε και έλαβε χώρα η αναζήτηση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, δη-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.

Όνομα μελέτης	Ερευνητές	Έτος δημοσίευσης	Τόπος διεξαγωγής	Διάρκεια (εβδομάδες)	Παρέμβαση	Σύγκριση	Προτεϋν καταληκτικό σημείο	Παρουσία ΣΔγ2	Αριθμός συμμετεχόντων	Ομάδα παρέμβασης	
										Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου
STEP 1	Wilding et al.	2021	Ασία, Ευρώπη, Β. Αμ. Ν. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	1.961	1.306	655
STEP 2	Davies et al.	2021	Ασία, Ευρώπη, Β. Αμ., Ν. Αμ., Μ. Ανατολή, Ν. Αφρική	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 ή 1,7 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	NAI	1210	404	403
STEP 3	Wadden et al.	2021	Β. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg και εντατικοποιημένη αλλαγή τρόπου ζωής	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	611	407	204
STEP 4	Rubino et al.	2021	Ευρώπη, Β. Αμ., Μ. Ανατολή, Ν. Αφρική	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo (μετά την 20ή εβδομάδα)	% μεταβολή ΣΒ	OXI	902	535	268
STEP 5	Garvey et al.	2022	Ευρώπη, Β. Αμ.	104	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	304	152	152
STEP 6	Kadowaki et al.	2022	Ασία	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 ή 1,7 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	Ορισμένοι συμμετέχοντες	401	199	101
STEP 8	Rubino et al.	2022	Β. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo ή λιμογλουπιδή	% μεταβολή ΣΒ	OXI	338	126	85

* ΣΒ: Σωματικό Βάρος, Β. Αμ.: Βόρεια Αμερική, Ν. Αμ.: Νότια Αμερική, Μ. Ανατολή: Μέση Ανατολή, Ν. Αφρική: Νότια Αφρική

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν την τυχαιοποίηση στους δύο βραχύνες των μελετών (ομάδα παρέμβασης –έλαβε σεμιγλουτίδη 2,4 mg– και ομάδα ελέγχου –έλαβε placebo). Στη μελέτη STEP 4 τα χαρακτηριστικά στον πίνακα είναι αυτά κατά την 20ή εβδομάδα της μελέτης (προ της τυχαιοποίησης).

Όνομα μελέτης	Μέσο ΣΒ (kg) στην ομάδα παρέμβασης	Μέσο ΣΒ (kg) στην ομάδα ελέγχου	Μέσο BMI (kg/m ²) στην ομάδα παρέμβασης	Μέσο BMI (kg/m ²) στην ομάδα ελέγχου	Περίμετρος μέσης (cm) στην ομάδα παρέμβασης	Περίμετρος μέσης (cm) στην ομάδα ελέγχου	Μέση ηλικία συμμετεχόντων στην ομάδα παρέμβασης	Μέση ηλικία συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου	Ποσοστό γυναικών στην ομάδα παρέμβασης %	Ποσοστό γυναικών στην ομάδα ελέγχου %
STEP 1	105,4 ± 22,1	105,2 ± 21,5	37,8 ± 6,7	38 ± 6,5	114,6 ± 14,8	114,8 ± 14,4	46 ± 13	47 ± 12	73,1	76
STEP 2	99,9 ± 22,5	100,5 ± 20,9	35,9 ± 6,4	35,7 ± 6,3	114,5 ± 14,3	115,5 ± 13,9	55 ± 11	55 ± 11	55,2	47,1
STEP 3	106,9 ± 22,8	103,7 ± 22,9	38,1 ± 6,7	37,8 ± 6,9	113,6 ± 15,1	111,8 ± 16,2	46 ± 13	46 ± 13	77,4	88,2
STEP 4	96,5 ± 22,5	95,4 ± 22,7	34,5 ± 6,9	34,1 ± 7,1	105,5 ± 15,9	104,7 ± 16,9	47 ± 12	46 ± 12	80,2	76,5
STEP 5	105,6 ± 20,8	106,5 ± 23,1	38,6 ± 6,7	38,5 ± 7,2	115,8 ± 14,3	115,7 ± 15,5	47,3 ± 11,7	47,4 ± 10,3	80,9	74,3
STEP 6	86,9 ± 16,5	90,2 ± 15,1	32 ± 4,6	31,9 ± 4,2	103,8 ± 11,8	103,8 ± 9,9	52 ± 12	50 ± 9	43	26
STEP 8	102,5 ± 25,3	108,8 ± 23,1	37 ± 7,4	38,8 ± 6,5	111,8 ± 16,3	113,5 ± 15	48 ± 14	51 ± 12	81	77,6

*ΣΒ: Σωματικό Βάρος, BMI: Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)

** Το σύμβολο ± αναφέρεται στην τυπική απόκλιση

μοσιεύσει αποτελέσματα. Παρουσιάζουν μεταξύ τους αρκετά σημαντική ομοιογένεια, ως προς τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τις εκβάσεις που υπολογίσθηκαν αλλά και ως προς τα συμπεράσματά τους. Παρά τις πολλές ομοιότητες στον σχεδιασμό, υπήρξαν κάποιες διαφοροποιήσεις ως προς τα χαρακτηριστικά των μελετών.

Κοινά χαρακτηριστικά μελετών STEP. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες STEP αποτελούσαν ενήλικες, με τουλάχιστον μία αναφερόμενη αποτυχημένη προσπάθεια απώλειας βάρους στο παρελθόν με παρέμβαση στον τρόπο ζωής και με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) πάνω από 30 kg/m² ή πάνω από 27 kg/m² και μία τουλάχιστον σχετιζόμενη με το βάρος συννοσηρότητα (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, καρδιαγγειακή νόσο). Ο ΣΔτ2 αποτελούσε μία από τις συννοσηρότητες στις 2 από τις 7 μελέτες (STEP 2 και STEP 6).

Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων για όλες τις μελέτες αποτελούσαν το ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας, ή πρόσφατης οξείας παγκρεατίτιδας, το ιστορικό πρόσφατης χειρουργικής ή φαρμακευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και επιπλέον αποκλείστηκαν συμμετέχοντες με ιστορικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς, ιστορικό παθήσεων του θυρεοειδούς, ιστορικό κακοήθειας την τελευταία πενταετία, χρόνιας νεφρικής νόσου με eGFR < 15 ml/min, καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου IV κατά NYHA. Για τις μελέτες όπου στα κριτήρια επιλογής περιλαμβανόταν η απουσία ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη αυτό εξασφαλιζόταν από τον σχεδιασμό της μελέτης με τον αποκλεισμό των συμμετεχόντων οι οποίοι είχαν ιστορικό ΣΔτ2 ή επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ≥ 6,5%.

Κατά τη διεξαγωγή των μελετών, παράλληλα με τη χρήση ενεργού φαρμάκου ή placebo, υπήρχε πρόγραμμα υποστήριξης αλλαγής του τρόπου ζωής όλων των συμμετεχόντων, με μείωση του προσλαμβανόμενου ποσού θερμίδων και άσκηση, ενώ επιπλέον, ακολουθούνταν τακτική συμβουλευτική και παρακολούθηση από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας.

Το πρόγραμμα περιελάμβανε σε κάθε μελέτη μια περίοδο προσαρμογής της δόσης της σεμαγλουτίδης ή του placebo, μέχρι τα 2,4 mg υποδόριας εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης. Αν η ανώτερη δόση

δεν ήταν ανεκτή, γινόταν αναπροσαρμογή στην αμέσως μικρότερη ανεκτή δόση. Τέλος, σε όλες τις μελέτες, με το πέρας της περιόδου ενεργού παρέμβασης, ακολούθησαν 7 εβδομάδες παρακολούθησης.

Σε γενικές γραμμές, φάνηκε σε όλες τις μελέτες να υπερτερεί η υποδόρια σεμαγλουτίδη σε δόση 2,4 mg εβδομαδιαίως έναντι του placebo, όσον αφορά στη μείωση του σωματικού βάρους και στη μείωση της περιφέρειας της μέσης. Παράλληλα, σε όλες τις μελέτες η σεμαγλουτίδη οδηγούσε σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα με μεγαλύτερη συχνότητα, σε σύγκριση με το placebo. Δεν ήταν, ωστόσο, κοινά τα συμπεράσματα που αφορούσαν στη διακοπή της λήψης του σκευάσματος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλες τις μελέτες, ή την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαφορές των μελετών STEP. Η μελέτη STEP 2 περιελάμβανε εξολοκλήρου συμμετέχοντες που έπασχαν από ΣΔτ2, ενώ στη μελέτη STEP 6 συμμετείχαν άτομα με και χωρίς ΣΔτ2. Κατά τον σχεδιασμό της μελέτης STEP 6, τα κριτήρια συμμετοχής ήταν αυστηρότερα, με απαιτούμενο BMI ≥ 27 kg/m² και δύο τουλάχιστον σχετιζόμενες συννοσηρότητες ή BMI ≥ 35 kg/m² και μία ή περισσότερες συννοσηρότητες (με απαραίτητη την παρουσία υπέρτασης ή δυσλιπιδαιμίας ή, στην Ιαπωνία, ΣΔτ2). Στις υπόλοιπες μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση δεν συμμετείχαν ασθενείς που έπασχαν από ΣΔτ2.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η STEP 6 ήταν η μοναδική μελέτη η οποία έλαβε χώρα στην Ανατολική Ασία (Ν. Κορέα και Ιαπωνία) και συμμετείχαν αποκλειστικά ασιατικής καταγωγής άτομα, ενώ σε όλες τις υπόλοιπες μελέτες συμμετείχαν άτομα οποιασδήποτε φυλής, με το μεγαλύτερο μέρος αυτών να είναι Καυκάσιοι.

Η μελέτη STEP 3 περιελάμβανε ως παράλληλη παρέμβαση στον τρόπο ζωής των συμμετεχόντων πιο εντατικό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης από τις υπόλοιπες, καθώς και στενότερη παρακολούθηση και συμπεριφορική θεραπεία. Η μελέτη STEP 4 διέφερε από τις υπόλοιπες ως προς τον σχεδιασμό της, καθώς κατά τις πρώτες 20 εβδομάδες όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν σεμαγλουτίδη σε δόση σταδιακά αυξανόμενη, έως και τα 2,4 mg εβδομαδιαίως και έπειτα έγινε η τυχαιοποίηση σε ομάδα

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
STEP1	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.154	+	+	+	+	+	+
STEP 2	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.153	+	+	+	+	+	+
STEP 3	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.145	+	+	+	+	+	+
STEP 4	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.151	+	+	+	+	+	+
STEP 5	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.127	+	+	+	+	+	+
STEP 6	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.143	+	+	+	+	+	+
STEP 8	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.125	+	+	+	+	+	+

D1	Randomisation process	
D2	Deviations from the intended interventions	
D3	Missing outcome data	
D4	Measurement of the outcome	
D5	Selection of the reported result	

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk

Σχήμα 2. Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος για την ποσοστιαία αλλαγή του βάρους.

παρέμβασης, όπου συνεχίστηκε η αγωγή με σεμαγλουτίδη, και σε ομάδα ελέγχου. Ο στόχος αυτής της διαμόρφωσης της κλινικής δοκιμής ήταν να εξεταστεί η επίδραση της διακοπής της λήψης σεμαγλουτίδης στο βάρος, όπου από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι συμμετέχοντες να ανακτούν σε έναν βαθμό το σωματικό βάρος που είχαν χάσει. Ειδοποιός διαφορά της μελέτης STEP 5 ήταν η παράτασή της σε βάθος χρόνου 2 ετών (104 εβδομάδες), ενώ οι υπόλοιπες μελέτες κινήθηκαν στο ίδιο χρονικό πλαίσιο των 68 εβδομάδων.

Υπολογισμός του RiskofBias. Στο Σχήμα 2 φαίνεται ότι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος/μεροληψίας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (ποσοστιαία αλλαγή του βάρους) όπως υπολογίστηκε με το Risk-of-Bias tool 2.0 της Cochrane είναι χαμηλός.¹²

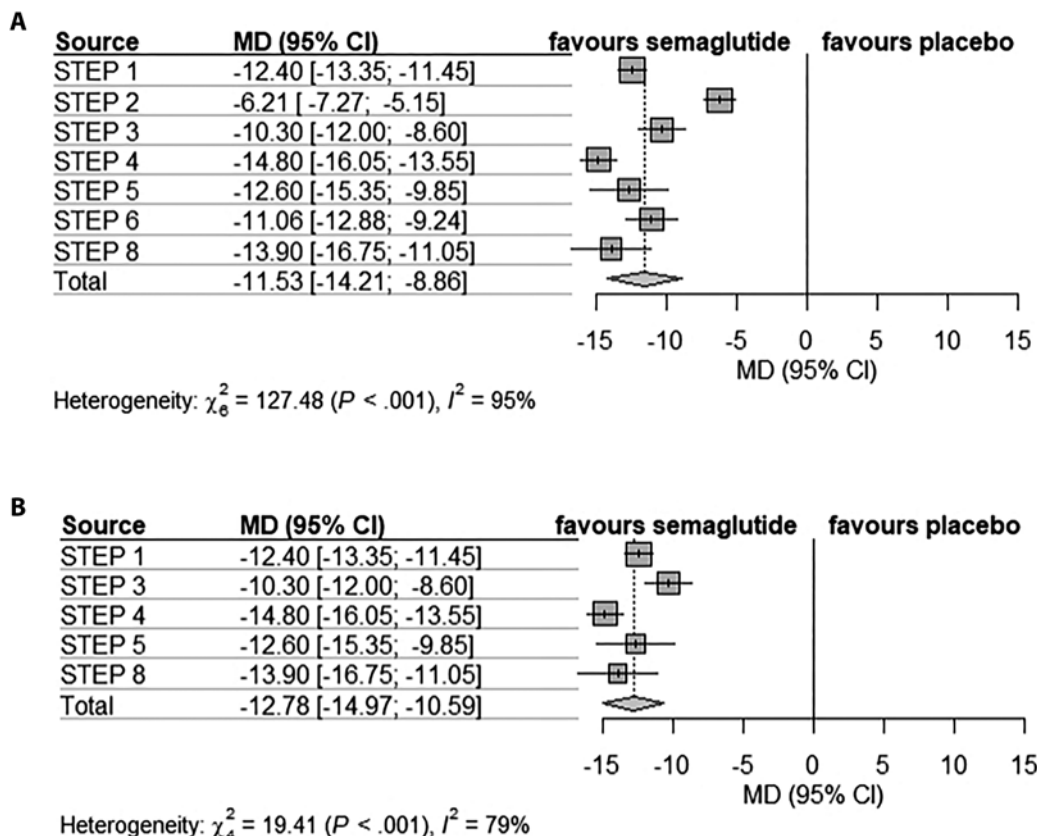
Μετα-ανάλυση

Ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ανέδειξαν διαφορά κατά 11,53% στη μέση ποσοστιαία μείωση του ΣΒ, υπέρ της ομάδας όπου είχε χορηγηθεί σεμαγλουτίδη [MD -11,53%, CI 95% (-14,21 έως -8,86), I² 95%]. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας, χωρίς τις μελέτες που περιελάμβαναν συμμετέχοντες με ΣΔτ2, όπου η ετερογένεια μειώθηκε και η μέση διαφορά στη μείωση του βάρους που επιτεύχθηκε στην ομάδα που έλαβε σεμαγλουτίδη

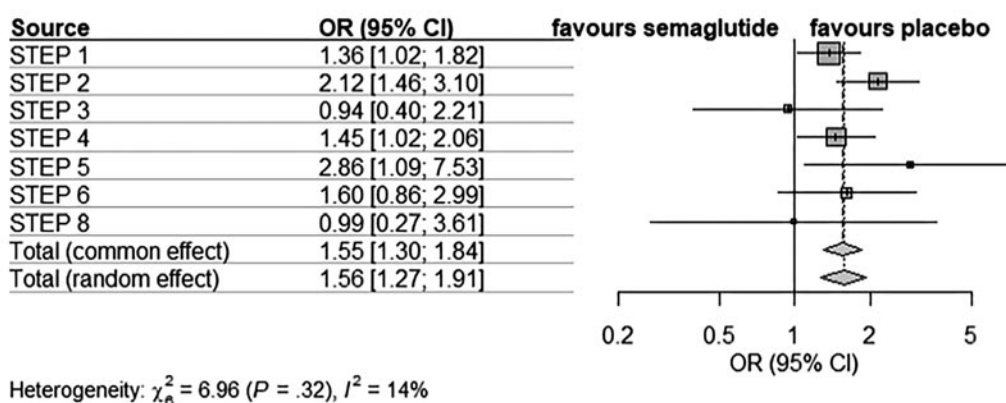
έναντι της ομάδας που έλαβε placebo ήταν μεγαλύτερη [MD -12,78%, 95% CI (-14,9 έως -10, 59)] (Σχήμα 3).

Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Όσον αφορά στην πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά 56% στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα σύγκρισης [OR 1,56, 95% CI (1,27 έως 1,91), I² 14%] (Σχήμα 4). Ο λόγος πιθανοτήτων για την εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και για τις υπόλοιπες κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών της μετα-ανάλυσης, υπολογίστηκε με βάση τον αριθμό των συμμετεχόντων που εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της μελέτης, δηλαδή την περίοδο κατά την οποία έλαβε τουλάχιστον μία δόση από τη σεμαγλουτίδη ή το εικονικό σκεύασμα και μία περίοδο παρακολούθησης έπειτα από αυτήν, η οποία σε όλες τις κλινικές δοκιμές είχε διάρκεια 7 εβδομάδων.

Μεταβολή στην περιφέρεια μέσης και στο σωματικό βάρος. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν στη μεταβολή στην περιφέρεια της μέσης [μετρούμενη σε εκατοστά (cm)] και του ΣΒ [κατά κιλά (kg)] ανέδειξαν υπεροχή της σεμαγλουτίδης, με μέση διαφορά στην ελάττωση της περιφέρειας μέσης κατά 8,73 cm [MD -8,73 cm, 95% CI [-10,57 έως -6,88], I² 89%] και μέση διαφορά στη μείωση του βάρους κατά 11,14 kg [MD -11,14 kg, 95% CI (-13,71 έως -8,58), I² 94%]



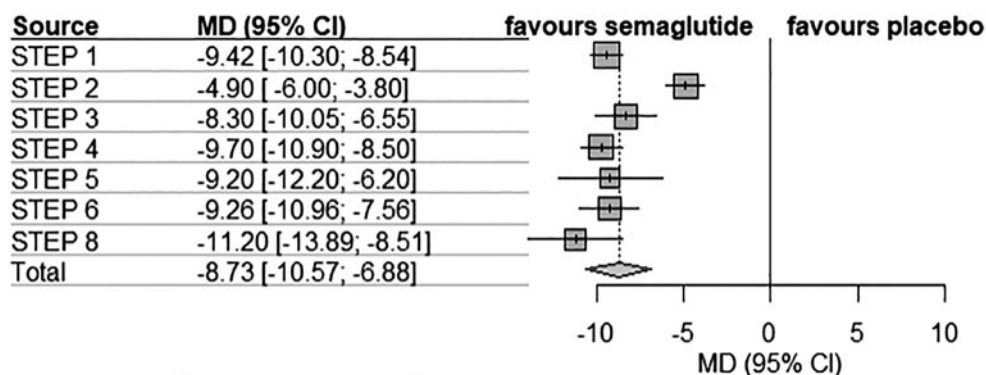
Σχήμα 3. Α. Μέση διαφορά στην ποσοστιαία αλλαγή του βάρους στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, Β. ανάλυση εναισθησίας εξαιρώντας τις μελέτες που περιελάμβαναν συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2, MD (μέση διαφορά – mean difference), CI (confidence interval).



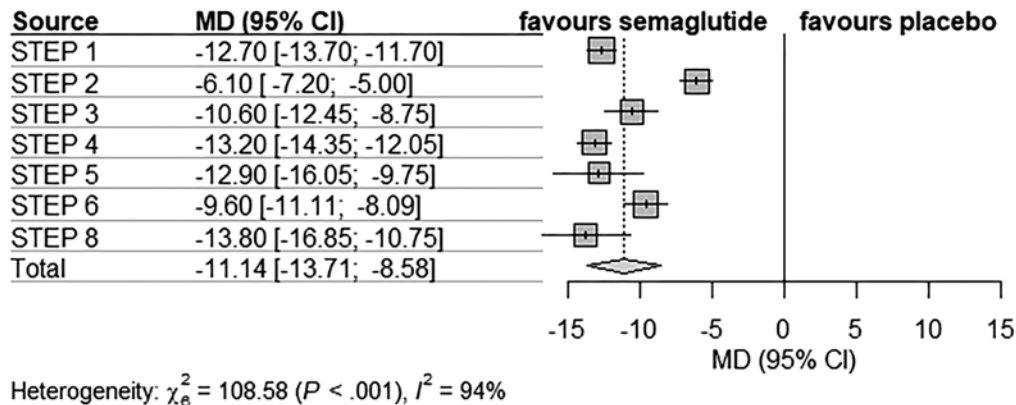
Σχήμα 4. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, CI (confidence interval).

(Σχήμα 5, Σχήμα 6). Επιπλέον, η μείωση του ΣΒ κατά 5%, 10% και 15% παρατηρήθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε συμμετέχοντες που έλαβαν σεμαγλουτίδη σε σύγκριση με όσους έλαβαν placebo [OR 9,49, 95% CI (6,74 έως 13,35), I^2 81%], [OR 12,61, 95% CI (9,70 έως 16,40), I^2 57%], [OR 14,38, 95% CI (10,55 έως 19,62), I^2 42%], αντίστοιχα.

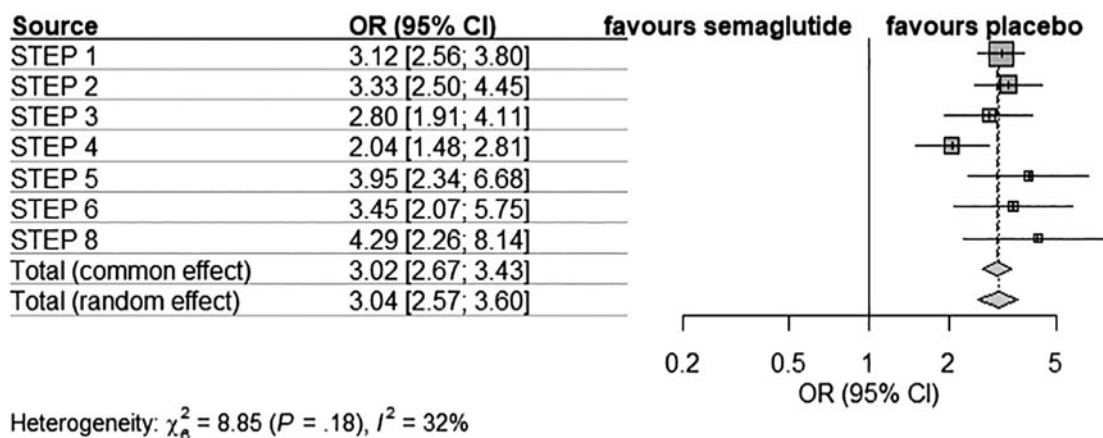
Ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν αξιοσημείωτα συχνότερη με τη λήψη σεμαγλουτίδης σε σύγκριση με placebo [OR 3,04, 95% CI (2,57 έως 3,60), I^2 32%] (Σχήμα 7). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των μελετών, ήταν πιθανότερο να διακόψουν οι συμμετέχοντες που ελάμβαναν σεμα-



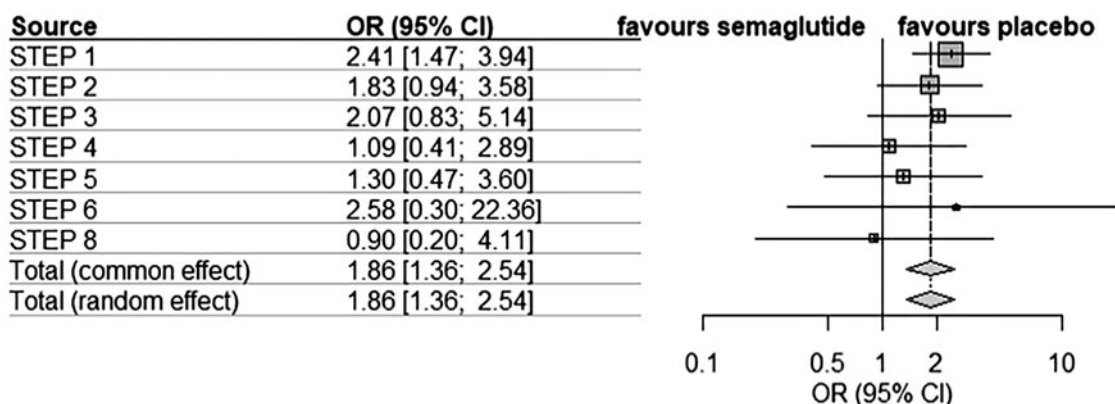
Σχήμα 5. Μεταβολή στην περιφέρεια μέσης σε cm, MD (mean difference), CI (confidence interval).



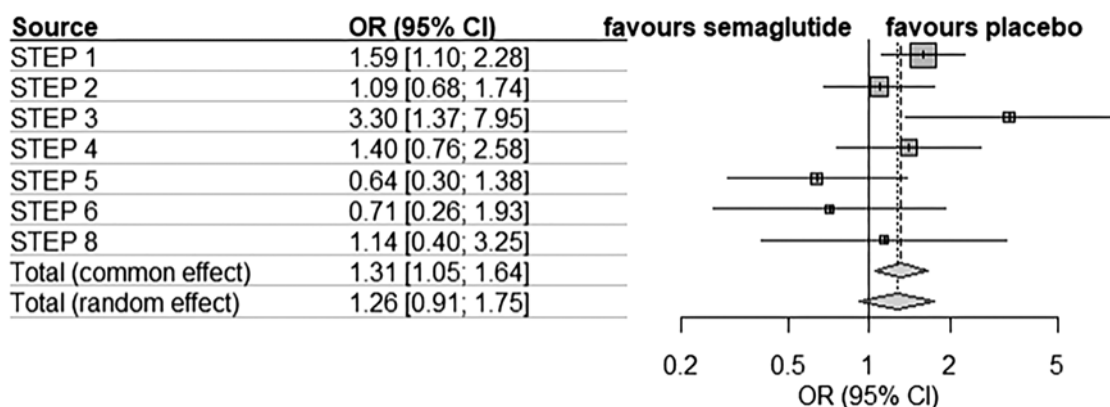
Σχήμα 6. Μεταβολή του βάρους σε kg, MD (mean difference), CI (confidence interval).



Σχήμα 7. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα, CI (confidence interval).



Σχήμα 8. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) διακοπής της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, CI (confidence interval).



Σχήμα 9. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, CI (confidence interval).

γλουτίδη τη λήψη της, παρά όσοι ελάμβαναν placebo [OR 1,86, 95% CI (1,36 έως 2,54), I^2 0%] (Σχήμα 8). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πιθανότητα να εμφανίσει κάποιος σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια [OR 1,26, 95% CI (0,91 έως 1,75), I^2 45%] (Σχήμα 9).

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση είχε σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης 2,4 mg σεμαγλουτίδης σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, βασισμένη σε δεδομένα από όλες τις μελέτες που έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα έως και τον Οκτώβριο 2022. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η σεμαγλουτίδη πλεονεκτεί του εικονικού φαρμάκου

σε όλους τους τομείς που σχετίζονται με την απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, η χρήση της σεμαγλουτίδης, παράλληλα με αλλαγή στον τρόπο ζωής, βοήθησε να επιτευχθεί ο στόχος της απώλειας 15% του αρχικού βάρους με 14 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της περιφέρειας μέσης με τη χορήγηση σεμαγλουτίδης, κατά 8,7 cm, η οποία μάλιστα σε ορισμένους πληθυσμούς αντανάκλα πιο αξιόπιστα τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σχετιζόμενης με την παχυσαρκία.⁴

Όσον αφορά την ασφάλεια της σεμαγλουτίδης, όπως και σε άλλες προηγούμενες μετα-αναλύσεις,²⁰⁻²⁴ υπολογίζεται συχνότερη η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών με τη χορήγησης της, κατά περίπου 3 φορές. Τέτοιου είδους ανεπιθύμητες

ενέργειες οδήγησαν στη διακοπή της σεμαγλουτίδης κατά 1,9 φορές συχνότερα σε σύγκριση με το placebo. Οι διαταραχές αυτές έχει φανεί να είναι εντονότερες κατά την έναρξη της θεραπείας και να υποχωρούν με την ελάττωση της δόσης της σεμαγλουτίδης στη μεγαλύτερη ανεκτή. Σε σύγκριση με προηγούμενη μετα-ανάλυση όπου, συγκρίνοντας την εβδομαδιαία υποδόρια σεμαγλουτίδη 2,4 mg με placebo, υπολογίζεται αυξημένος κατά 1,6 φορές ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες,²⁰ στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν διαπιστώνεται διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.

Παρουσιάζει ενδιαφέρον η σημαντική ετερογένεια που παρατηρήθηκε όσον αφορά την ελάττωση του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης. Αυτή μπορεί να ερμηνευθεί πιθανώς στο πλαίσιο της διαφοράς στα μεγέθη και τα βασικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων, καθώς και στις διαφορές στη διάρκεια των δοκιμών. Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια κατά την ανάλυση στο κομμάτι της ασφάλειας της σεμαγλουτίδης.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης, η παρούσα μετα-ανάλυση είχε στη διάθεσή της μεγαλύτερο διαθέσιμο δείγμα, καθώς οι σχετικές δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις μέχρι την περίοδο αναζήτησης δεν περιλαμβάνουν όλες τις κλινικές δοκιμές που έχουν αποτελέσματα.²⁰⁻²⁴ Στη μελέτη αυτή δόθηκε έμφαση στα πιο σκληρά καταληκτικά σημεία της απόλυτης μεταβολής του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης. Ένα από τα χαρακτηριστικά αυτής της μελέτης ήταν ότι προσέδιδε ιδιαίτερη βαρύτητα στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση της σεμαγλουτίδης και έγινε προσπάθεια να διαπιστωθεί αν αυτές ήταν σημαντικές για τη δυνατότητα συνέχισης της λήψης του σκευάσματος. Πλεονέκτημά της, επίσης, αποτελεί το γεγονός ότι η διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των μελετών έγινε για δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες μελέτες, ελατώνοντας, κατά το δυνατόν, το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Οι μελέτες που τελικά συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση είχαν χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος, καθώς ήταν όλες διπλά-τυφλές τυχατοποιημένες κλινικές δοκιμές, που στηρίχθηκαν σε intention-to-treat αναλύσεις, διασφαλίζοντας έτσι την αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Στον αντίποδα, ένας από τους περιορισμούς των μελετών ήταν το πιθανό σφάλμα επιλογής στο δείγμα που συμμετείχε, καθώς υποδηλωνόταν η θέληση των συμμετεχόντων να μειώσουν δραστικά το σωματικό τους βάρος. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι, με εξαίρεση τη STEP 6, το δείγμα περιελάμβανε σε μεγαλύτερο ποσοστό λευκές γυναίκες, ηλικίας περίπου 45 ετών. Τέλος, δεν μπορεί κανείς να αγνοήσει την πιθανότητα μεροληψίας χορηγού, αφού όλες οι κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν χρηματοδοτήθηκαν από την κατασκευάστρια εταιρεία. Τέλος, η διαδικασία της επιλογής μελετών και εξαγωγής δεδομένων διενεργήθηκε από έναν μεμονωμένο ερευνητή.

Η σημασία της σεμαγλουτίδης στην απώλεια βάρους υπογραμμίζεται άλλη μία φορά με αυτή τη μελέτη. Αποτελεί ένα επιπρόσθετο όπλο στη φαρέτρα ιατρών που αναζητούν έναν τρόπο να βοηθήσουν ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζουν προβλήματα στην υγεία τους εξαιτίας του σωματικού τους βάρους. Ο βαθμός στον οποίο η σεμαγλουτίδη επιδρά στο σωματικό βάρος παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στα πλαίσια κλινικών δοκιμών, μένει να αποδειχθεί στην πράξη κατά τη διάρκεια τόσο της λήψης της όσο και μετά τη διακοπή της από τους ασθενείς που στην παρούσα φάση τη λαμβάνουν. Έως τώρα, μελέτες με πραγματικά κλινικά δεδομένα (Real World Evidence) δείχνουν να υπάρχει σημαντική αποτελεσματικότητα, συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών δοκιμών.^{25,26} Παράλληλα, προκύπτουν καινούρια ζητήματα που αφορούν τη χρήση της, όπως η διαθεσιμότητα του φαρμάκου και η καταλληλότητά της για όλους όσοι επιθυμούν την απώλεια βάρους.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοπτική χρήσης της σεμαγλουτίδης και σε άλλους τομείς, όπως στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁷ Συγκεκριμένα, αξίζουν αναφορά τα αποτελέσματα της μελέτης SELECT, όπου διερευνήθηκε το καρδιαγγειακό όφελος κατά τη χορήγηση σεμαγλουτίδης 2,4 mg, συγκριτικά με placebo, σε ενήλικες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και BMI > 27 kg/m², οι οποίοι δεν έπασχαν από ΣΔτ2. Σε αυτήν τη μελέτη καταδεικνύεται η επίδραση της σεμαγλουτίδης στο σύμπλοκο πρωτεύον καταληκτικό σημείο – ελάττωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά

συμβάματα, εμφράγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου—, όχι μόνο σε άτομα με ΣΔτ2, κάτι ήδη γνωστό με βάση παλαιότερα δεδομένα, αλλά και σε άτομα χωρίς ΣΔτ2. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πιθανώς να εμφανίζεται ανεξάρτητα από το ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να βελτιώνονται σε αυτή, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, στο πλαίσιο απώλειας βάρους, άλλες παράμετροι επιβαρυντικές για την υγεία, όπως η υπνική άπνοια, ο ΣΔτ2 και η αρτηριακή υπέρταση.²⁸

Τέλος, το μέλλον υπόσχεται πολλά, όσον αφορά τη μελέτη των επιδράσεων και άλλων ινκρετινομιμητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος, όπως η τιρζεπατίδη, που πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση προς την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και η οποία φαίνεται να οδηγεί σε ακόμα σημαντικότερη απώλεια βάρους.^{29,30}

Έως το 2035, με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα, προβλέπεται πάνω από το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή περίπου 4 δισεκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 5 ετών, να έχει BMI > 25 kg/m².³¹ Ωστόσο, με τις νέες φαρμακολογικές προσεγγίσεις που προκύπτουν, όπως και με την περαιτέρω ευαισθητοποίηση της κοινωνίας για την αποφυγή πρόσληψης υπερβολικού βάρους, η προοπτική αυτό το μέλλον να αποφευχθεί, αρχίζει να φαίνεται πιθανή.

Abstract

Savva C, Bekiari E, Gigi E, Karagiannis T, Tsapas A. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 49-63.

Introduction: Semaglutide is an antiobesity medication, lately approved after the initial results of clinical trials. However, not all published clinical trials have been reviewed by this point.

Aim: This systematic review and meta-analysis assessed the efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg in obese and overweight adults with or without type 2 diabetes, using all available data.

Methods: We searched PubMed and Clinical Trials.gov for double blind RCTs, comparing once

weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg to placebo, in adults with overweight or obesity, up to October 2022. Outcomes of interest were the body-weight change and the adverse events rate, the percentage that achieved a body weight reduction of 5%, 10% and 15%, the odds for gastrointestinal adverse events, serious adverse events and discontinuation rate.

Results: In total, 7 studies (5,727 participants) were eligible. Compared to placebo, once-weekly semaglutide was more effective in body weight reduction [MD -11.53%, 95% CI (-14.21, -8.86)]. Adverse events were more likely in the semaglutide group [OR 1.56, 95% CI (1.27, 1.91)]. A significant reduction in waist circumference (cm) and in total body weight (kg), was achieved with semaglutide [MD -8.73 cm, 95% CI (-10.57, -6.88)], [MD -11.14 kg, 95% CI (-13.71, -8.58)], respectively. The semaglutide group reached targets of body weight reduction by 5%, 10% and 15% at higher rates [OR 9.49, 95% CI (6.74, 13.35)], [OR 12.61, 95% CI (9.70, 16.40)], [OR 14.38, 95% CI (10.55, 19.62)], respectively. Gastrointestinal adverse events were thrice more likely, and the odds of discontinuation were higher with semaglutide [OR 1.6, 95% CI (1.36, 2.54)]. There was no significant difference in the rate of serious adverse events.

Conclusions: This study confirms that once weekly semaglutide 2.4 mg is efficient in weight control and generally safe, with no significant serious adverse events rate, a finding contradicting to the results of some past meta-analyses.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity: Report 2022. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289057738>
2. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009; 373: 1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4
3. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-21. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0
4. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts* 2019; 12: 40-66. doi: 10.1159/000496183

5. O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 358-65. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06391.x
6. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387: 1947-56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3
7. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17: 819-37. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
8. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 699-704. doi: 10.1111/dom.13924
9. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: (Suppl. 1): 43-60. doi: 10.1111/jcpt.13225
10. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al; *Cochrane Information Retrieval Methods Group*. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins J, Thomas J, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [v. 6.4 (updated October 2023)]. Cochrane. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019 Aug 28; 366: 14898. doi: 10.1136/bmj.14898
13. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al; *STEP 5 Study Group*. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4
14. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; *STEP 6 Investigators*. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 193-206. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0
15. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; *STEP 3 Investigators*. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1403-13. doi: 10.1001/jama.2021.1831
16. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; *STEP 2 Study Group*. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971-84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0
17. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al; *STEP 8 Investigators*. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 138-50. doi: 10.1001/jama.2021.23619
18. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; *STEP 4 Investigators*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25. doi: 10.1001/jama.2021.3224
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; *STEP 1 Study Group*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
20. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2022; 37: 65. doi:10.15605/jafes.037.02.14
21. Arastu N, Cummins O, Uribe W, Nemec EC. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. Vol. 44, *International Journal of Clinical Pharmacy*. *Int J Clin Pharm* 2022; 44: 852-9. doi: 10.1007/s11096-022-01428-1
22. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-24. doi: 10.1111/dom.14451
23. Zhong P, Zeng H, Huang M, Fu W, Chen Z. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine* 2022; 75: 718-24. doi: 10.1007/s12020-021-02945-1
24. Guo X, Zhou Z, Lyu X, et al. The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2022; 54: 458-71. doi: 10.1055/a-1844-1176
25. Ghosn W, De La Rosa A, Sacoto D, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2231982. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982
26. Yale JF, Bodholdt U, Catarig AM, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of data from four SURE studies by baseline characteristic subgroups. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002619. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002619
27. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; *STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators*. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New Engl J Med* 2023; 389: 1069-84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963
28. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; *SELECT Trial Investigators*. Semaglutide and car-

- diovascular outcomes in obesity without diabetes. *New Eng J Med* 2023; 389: 2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
29. *Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators*. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New Engl J Med* 2022; 387: 205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
30. *Karagiannis T, Avgerinos I, Malandris K, et al*. Tirzepatide compared to subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes: a network meta-analysis. In 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetologia* 2023; 66: (Suppl 1): S55.
31. *World Obesity Federation*. World Obesity Atlas 2023. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

Λέξεις-κλειδιά:

Σεμαγλουτίδη
GLP-1 ανάλογα
Παχυσαρκία

Keywords:

Semaglutide
GLP-1 receptor agonists
Obesity

Προσεχείς Εκδηλώσεις της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και
Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη διοργανώνει:

- 5-6 Σεπτεμβρίου 2025, **Επιστημονικό Συνέδριο «Η τεχνολογία στον Σακχαρώδη Διαβήτη»**, ΝΟΗΣΙΣ Κέντρο Διάδοσης Επιστημών & Μουσείο Τεχνολογίας, Θεσσαλονίκη
- 12-15 Νοεμβρίου 2025, **38ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο**, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφτείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας
www.hasd.gr