

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Αντιδιαβητική αγωγή σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

ΣΚΟΠΟΣ Η εκτίμηση της λαμβανόμενης αντιδιαβητικής αγωγής σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στη μελέτη εντάχθηκαν 287 ασθενείς (151 άνδρες) με ΣΔ2, μέσης ηλικίας $66,3 \pm 10,5$ έτη, που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο». Σε όλα τα άτομα της μελέτης υπολογίστηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σύμφωνα με τον τύπο atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Το 86,1% των ατόμων της μελέτης ήταν υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα άτομα υψηλού έναντι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (49,2% έναντι 27,5%, αντίστοιχα, $p=0,01$). Επίσης, τα άτομα υψηλού έναντι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λάμβαναν σε μικρότερο ποσοστό αγωνιστές GLP-1 (13,8% έναντι 25%, αντίστοιχα, $p=0,05$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι παρά το γεγονός πως υπάρχουν φάρμακα που μειώνουν τον καρδιαγγειακό θάνατο, και κυρίως την καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση τους σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο παραμένει ιδιαίτερα μικρή.

Η καρδιαγγειακή νόσος (KAN) αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές και την κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).¹ Μέχρι πριν από λίγα έτη ήταν γνωστή μόνο η ευνοϊκή επίδραση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της KAN χωρίς να υπάρχουν δεδομένα για την άμεση επίδραση των αντιδιαβητικών αγωγών σε αυτή.^{2,3} Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μεγάλων κλινικών μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας και, συγκεκριμένα, της μελέτης LEADER για τη λιραγλουτίδη και της μελέτης EMPA-REG με την εμπαγλιφλοζίνη έδειξαν πλέον της καρδιαγγειακής ασφάλειας, μείωση της ολικής θνησιμότητας και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου.^{4,5} Μάλιστα, στη μελέτη EMPA-REG εκτός των ανωτέρω παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερος κίνδυνος νοσηλείας (κατά 38%) για καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁵ Τα αποτελέσματα των μεγάλων κλινικών μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας, και κυρίως των μελετών LEADER και EMPA-REG, οδήγησαν στην αναθεώρηση των

κατευθυντήριων οδηγιών, σύμφωνα με τις οποίες η επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής στο δεύτερο θεραπευτικό βήμα θα πρέπει να γίνεται με βάση την παρουσία ή όχι KAN. Μάλιστα, σε περίπτωση παρουσίας KAN προάγεται η χορήγηση των αγωνιστών των υποδοχέων του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) και των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2).⁶

Ωστόσο, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 και των αναστολέων του SGLT-2 σε άτομα με ΣΔ2 χωρίς γνωστό ιστορικό KAN είναι περιορισμένα, αν και υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες και *post hoc* αναλύσεις που δείχνουν όφελος τόσο των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 όσο και των αναστολέων του SGLT-2 στους πληθυσμούς αυτούς.⁹⁻¹¹ Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της λαμβανόμενης αντιδιαβητικής αγωγής σε άτομα με ΣΔ2 που παρουσιάζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο χωρίς να έχουν γνωστό ιστορικό KAN.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(1):62-65
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(1):62-65

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,
Ε. Ξουργιά,
Α. Μελιδώνης

Α΄ Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο»
Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιάς

Antidiabetic treatment in patients
at high cardiovascular risk without
a known history of cardiovascular
disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αγωνιστές των υποδοχέων
του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη
πεπτιδίου-1
Αναστολείς των συμμεταφορέων
νατρίου-γλυκόζης-2
Καρδιαγγειακή νόσος,
Σακχαρώδης διαβήτης

Υποβλήθηκε 29.4.2019
Εγκρίθηκε 4.5.2019

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μεθοδολογία

Στη μελέτη εντάχθηκαν 287 ασθενείς (151 άνδρες) με ΣΔ2, μέσης ηλικίας (± τυπική απόκλιση) 66,3±10,5 έτη, με HbA_{1c} 7,3±1,4%, διάρκειας ΣΔ2 13,9±4,8 έτη, που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο» το διάστημα Σεπτεμβρίου–Δεκεμβρίου 2018. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΚΑΝ (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου [OEM], αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [ΑΕΕ], περιφερικής αρτηριακής νόσου). Αρτηριακή υπέρταση είχε το 69,7% των ασθενών, δυσλιπιδαιμία το 53,7%, ενώ το 23,3% ήταν νυν καπνιστές.

Σε όλα τα άτομα της μελέτης υπολογίστηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σύμφωνα με τον τύπο atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), ο οποίος αρχικά αναπτύχθηκε το 2013 από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.⁷ Πρόκειται για έναν εύχρηστο τύπο υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου που λαμβάνει υπ' όψη την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης, τα επίπεδα της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, την παρουσία ΣΔ2 και το ιστορικό καπνίσματος.⁷ Οι ασθενείς θεωρούνται υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου για τιμές ASCVD ≥7,5%.

Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας και βρέθηκε ότι οι ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το Student t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία χ². Τιμές p<0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τον τύπο ASCVD, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (≥7,5%) ήταν το 86,1% των ατόμων της μελέτης. Στα άτομα αυτά η λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή είχε ως εξής: το 79,8% λάμβανε μετφορμίνη, το 21,9% σουλφονουλουρίες, το 49,2% αναστολείς της διπεπτιδουλ-πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4), το 13,8% αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1, το 7,3% αναστολείς του SGLT-2, το 0,4% ακαρβόζη, το 3,6% γλινίδες, το 4,5% γλιταζόνες, το 29,6% βασική ινσουλίνη και το 3,6% μείγματα ινσουλίνης. Στα άτομα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ASCVD

<7,5%) η λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή είχε ως εξής: το 77,5% λάμβανε μετφορμίνη, το 12,5% σουλφονουλουρίες, το 27,5% αναστολείς της DPP-4, το 25% αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1, το 10% αναστολείς του SGLT-2, το 2,5% γλιταζόνες και το 22,5% λάμβανε βασική ινσουλίνη.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στη λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή ανάμεσα στις δύο ομάδες, με εξαίρεση τους αναστολείς της DPP-4 και τους αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1. Συγκεκριμένα, τα άτομα υψηλού έναντι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό αναστολείς της DPP-4 (49,2% έναντι 27,5%, αντίστοιχα, p=0,01). Επίσης, τα άτομα υψηλού έναντι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λάμβαναν σε μικρότερο ποσοστό αγωνιστές GLP-1 (13,8% έναντι 25%, αντίστοιχα, p=0,05). Όσον αφορά στους αναστολείς του SGLT-2 δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (7,3% έναντι 10%, αντίστοιχα, p=0,55).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που λάμβανε αγωγή με αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 και αναστολείς του SGLT-2 ήταν μικρό. Το εν λόγω αποτέλεσμα μπορεί εν μέρει να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι οι μεγάλες κλινικές μελέτες LEADER και EMPA-REG,^{4,5} που έχουν διαμορφώσει τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, περιλάμβαναν ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ. Ωστόσο, πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης DECLARE-TIMI, που αφορούσε στη δαπαγλιφλοζίνη, και στην οποία συμμετείχαν συνολικά 17.160 ασθενείς, από τους οποίους οι 10.186 δεν είχαν γνωστή ΚΑΝ.⁸ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του σύνθετου τελικού σημείου που αφορούσε στον καρδιαγγειακό θάνατο και στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, που προέκυψε από το χαμηλότερο ποσοστό νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης (πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη) όσον αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο.⁸ Παρόμοιες αναλύσεις που αφορούσαν στην πρωτογενή πρόληψη ανακοινώθηκαν πρόσφατα και για την εμπαγλιφλοζίνη.⁹ Συγκεκριμένα, σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.020 ασθενείς (65% με ιστορικό OEM ή ΑΕΕ, 12%, 40%, 30%, και 18% χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με το TIMI Risk Score for Secondary Prevention) το πρωτεύον καταληκτικό σύμβαμα (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM ή ΑΕΕ) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 7,3%, 9,4%, 12,6%, και 20,6% στους ασθενείς χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και

πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, αντίστοιχα.⁹ Το παραπάνω εύρημα δείχνει την ευεργετική επίδραση του φαρμάκου σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών ανεξάρτητα από την παρουσία ΚΑΝ. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα της μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης CVD-REAL 2, η οποία αφορούσε σε ασθενείς με ΣΔ2 από την Ασία και τη βόρεια Αμερική και έδειξε ότι οι αναστολείς του SGLT-2 έχουν ιδιαίτερα ευνοϊκό αποτέλεσμα στη μείωση της ολικής θνησιμότητας, του θανάτου ή της νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, του OEM και των ΑΕΕ.¹⁰ Μάλιστα, το ευνοϊκό αυτό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε όλους τους πληθυσμούς της μελέτης και ήταν ανεξάρτητο από την παρουσία ΚΑΝ. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για τη λιραγλουτιδίδη σε *post hoc* ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης LEADER.¹¹ Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρήθηκαν στο 18,8% των ασθενών με ιστορικό OEM/ΑΕΕ, στο 11,6% των ασθενών με ιστορικό ΚΑΝ χωρίς OEM/ΑΕΕ και στο 9,8% των ασθενών χωρίς γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η λιραγλουτιδίδη μείωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 15% στους ασθενείς με ιστορικό OEM/ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος:

0,85, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,73–0,99) και κατά 23% στους ασθενείς με ιστορικό ΚΑΝ χωρίς OEM/ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος: 0,76, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,62–0,94). Στην ομάδα των ασθενών χωρίς γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,08 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,84–1,38), γεγονός που δείχνει ότι οι ευεργετικές δράσεις του φαρμάκου ενδέχεται να αφορούν πρωτίστως σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ.¹¹

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι παρά το γεγονός πως για πρώτη φορά στην ιστορία των αντιδιαβητικών αγωγών υπάρχουν φάρμακα τα οποία αποδεδειγμένα μειώνουν τον καρδιαγγειακό θάνατο, και κυρίως την καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση τους σε πληθυσμούς ασθενών χωρίς γνωστή ΚΑΝ παραμένει ιδιαίτερα μικρή. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο ενδέχεται να οφείλεται στην έμφαση που έχει δοθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εγκατεστημένη ΚΑΝ, καθώς και στο γεγονός ότι μόλις πρόσφατα άρχισαν να ανακοινώνονται τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν στη χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΑΝ.

ABSTRACT

Antidiabetic treatment in patients at high cardiovascular risk without a known history of cardiovascular disease

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, E. XOURGIA, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Centre, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(1):62–65

OBJECTIVE Assessment of antidiabetic treatment trends in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) at high risk of development of cardiovascular disease (CVD). **METHOD** The study sample consisted of 287 patients with T2DM (151 male), aged 66.3±10.5 years, who were examined at the Diabetes Center of the "Tzaneio" General Hospital. They had no known history of CVD. Their CVD risk was assessed by estimation of the atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) index, in relation to their treatment regimen. **RESULTS** The majority of the study participants (86.1%) were classified as being at high risk of developing CVD. High-risk, compared with low-risk patients were treated more often with dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (49.2 versus 27.5%, respectively, p=0.01) and less often with glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists (13.8 versus 25%, respectively, p=0.05). **CONCLUSIONS** Treatment trends, as observed in our current study, reveal that despite the availability of antidiabetic agents with CV protective attributes and a favorable safety profile for heart failure, this form of treatment is not being successfully implemented in the clinical setting of high CVD risk.

Key words: Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors

Βιβλιογραφία

1. ROSENSTOCK J, MARX N, KAHN SE, ZINMAN B, KASTELEIN JJ, LACHIN JM ET AL. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013, 10:289–301
2. GERSTEIN HC, MILLER ME, ISMAIL-BEIGI F, LARGAY J, McDONALD C, LOCHNAN HA ET AL. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: Analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014, 384:1936–1941
3. CONTROL GROUP, TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ, BYINGTON RP, CHALMERS JP ET AL. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52:2288–2298
4. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K, KRISTENSEN P, MANN JF, NAUCK MA ET AL. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:311–322
5. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, FITCHETT D, BLUHMKI E, HANTEL S ET AL. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:2117–2128
6. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ. Κεφάλαιο 30: Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (Επιμ.) *Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς*. Αθήνα, 2019:181–187
7. STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, BAIREY MERZ C, BLUM C, ECKEL RH ET AL. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, 129(25 Suppl 2):S1–S45
8. WIVIOTT SD, RAZI I, BONACA MP, MOSENZON O, KATO ET, CAHN A ET AL. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019, 380:347–357
9. FITCHETT D, INZUCCHI SE, CANNON CP, McGUIRE DK, SCIRICA BM, JOHANSEN OE ET AL. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019, 139:1384–1395
10. KOSIBOROD M, LAM CSP, KOHSAKA S, KIM DJ, KARASIK A, SHAW J ET AL. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018, 71:2628–2639
11. VERMA S, POULTER NR, BHATT DL, BAIN SC, BUSE JB, LEITER LA ET AL. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. *Circulation* 2018, 138:2884–2894

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1 Zanni & Afentouli street, 185 36 Pireus, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr