



ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Η επανεκτίμηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας
Σ. ΒΕΝΤΟΥΡΗ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Σ. ΤΙΓΚΑΣ, Χ. ΝΑΛΜΠΑΝΤΗΣ, Ε. ΜΑΛΤΕΖΟΣ, Α. ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ 13

Συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων CLOCK με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ηλικιωμένο ελληνικό πληθυσμό
Ξ. ΤΣΕΚΜΕΚΙΔΟΥ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Φ. ΤΣΕΤΣΟΣ, Μ. ΓΕΩΡΓΙΤΣΗ, Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Π. ΠΑΣΧΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ 19

Η επίδραση των αναστολέων του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Δ. ΠΑΤΟΥΛΙΑΣ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Α. ΚΑΤΣΙΜΑΡΔΟΥ, Μ. ΤΟΥΜΠΟΥΡΛΕΚΑ, Κ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ, Κ. ΙΜΠΡΙΑΛΟΣ, Γ. ΔΑΜΙΑΝΙΔΗΣ, Σ. ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ, Χ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Μ. ΔΟΥΜΑΣ 27

Διερεύνηση κλινικών και γενετικών παραγόντων που προβλέπουν επιτυχή απάντηση στη λιραγλουτίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Α. ΚΥΡΙΑΚΙΔΟΥ, Α. ΚΥΡΙΑΖΟΥ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Ι. ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ, Ι. ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ, Σ. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, Δ.Γ. ΓΟΥΛΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ 40

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση παρουσίας συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
Π. ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ, Ρ.Δ. ΠΑΠΑΡΟΔΗΣ, Ι.Κ. ΜΠΟΣΔΟΥ, Χ. ΜΠΟΘΟΥ, D. MACUT, Δ.Γ. ΓΟΥΛΗΣ, Σ. ΛΙΒΑΔΑΣ 52

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

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Organ of the Northern Greece Diabetes Association
Volume 34, Number 1, 2021

ISSN 1106-3270

ΤΟΜΟΣ 34 - ΤΕΥΧΟΣ 1 - 2021

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
(πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

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
Άθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Άρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλειάδης 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., Λιακόπουλος 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 εφαρμογή 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

**Quarterly Official Journal
of 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.: 2310 209 637 & 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., Giouleme 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., Migdalis I., Moralidis E., Mouslech Z., Mpalatsoukas D., Pangalos E.,
Papagianni A., Papanikolaou V., Pazaitou-Panagioutou K., Perifanis D., Petidis K., Pyrpasopoulou A.,
Savopoulos Ch., Sailer N., Sarafidis P., Stangou M., Thanopoulou, A., Toulis D., Tountas Ch.,
Trakatelli Ch., Tsatalas K., Tsatsoulis A., Tsiroukidou 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.: 0030 2310 250 034, Fax: 0030 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 Δ.Σ. της ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται κατά προτίμηση 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 έκτασή 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 δημοσιεύσεως.

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 υποβάλλουν 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 διαίρεται 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 αναπαράγουν 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 υποστηρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην ανα-

φέρετε 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>).

Ενδιαφέρουσες 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 πραγματέυση 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 μια (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση περιλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Δημοσιεύτες 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 συντετημημένα.

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 μέρος του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- Η επανεκτίμηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας**
Σ. ΒΕΝΤΟΥΡΗ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Σ. ΤΙΓΚΑΣ, Χ. ΝΑΛΜΠΑΝΤΗΣ,
Ε. ΜΑΛΤΕΖΟΣ, Α. ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ 13
-
- Συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων CLOCK με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ηλικιωμένο ελληνικό πληθυσμό**
Ξ. ΤΣΕΚΜΕΚΙΔΟΥ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Φ. ΤΣΕΤΣΟΣ, Μ. ΓΕΩΡΓΙΤΣΗ,
Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Π. ΠΑΣΧΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ 19
-
- Η επίδραση των αναστολέων του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
Δ. ΠΑΤΟΥΛΙΑΣ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Α. ΚΑΤΣΙΜΑΡΔΟΥ, Μ. ΤΟΥΜΠΟΥΡΛΕΚΑ,
Κ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ, Κ. ΙΜΠΡΙΑΛΟΣ, Γ. ΔΑΜΙΑΝΙΔΗΣ, Σ. ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ,
Χ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Μ. ΔΟΥΜΑΣ 27
-
- Διερεύνηση κλινικών και γενετικών παραγόντων που προβλέπουν επιτυχή απάντηση στη λιραγλουτιδίη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
Α. ΚΥΡΙΑΚΙΔΟΥ, Α. ΚΥΡΙΑΖΟΥ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Ι. ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ,
Ι. ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ, Σ. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, Δ.Γ. ΓΟΥΛΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ 40
-

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Η επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση παρουσίας συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**
Π. ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ, Ρ.Δ. ΠΑΠΑΡΟΔΗΣ, Ι.Κ. ΜΠΟΣΔΟΥ, Χ. ΜΠΟΘΟΥ, D. MACUT,
Δ.Γ. ΓΟΥΛΗΣ, Σ. ΛΙΒΑΔΑΣ 52
-

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

Contents

ORIGINAL ARTICLES

Reevaluation of the prevalence of type 2 diabetes mellitus in population of Northern Greece
VENTOURI S, PAPANAS N, TIGAS S, NALMPANTIS CH, MALTEZOS E, TSATSOULIS A. 13

Variants in CLOCK genes could be associated with lower risk of type 2 diabetes in an elderly Greek population
TSEKMEKIDOU X, KOUFAKIS T, TSETSOS F, GEORGITSI M, THEODORIDIS M, PAPANAS N, PASCHOU P, KOTSA K. 19

Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ambulatory arterial stiffness indices in patients with type 2 diabetes mellitus
PATOULIAS D, ZOGRAFOU I, KATSIMARDOU A, TOUMPOURLEKA M, STAVROPOULOS K, IMPRIALOS K, DAMIANIDIS G, BAKATSELOS S, PAPADOPOULOS C, KARAGIANNIS A, DOUMAS M. 27

Association between genetic and clinical factors and glycemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus
KYRIAKIDOU A, KYRIAZOU A.V, KOUFAKIS T, VASILOPOULOS Y, AVRAMIDIS I, BALTAGIANNIS S, GOULIS D.G, KOTSA K. 40

REVIEW

The effect of obesity on the association between type 2 diabetes mellitus risk and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis
ANAGNOSTIS P, PAPANODIS R.D, BOSDOU J.K, BOTHOU C, MACUT D, GOULIS D.G, LIVADAS S. 52

FUTURE MEETINGS OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION OF DIABETES MELLITUS 64

Η επανεκτίμηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας*

Σ. Βεντούρη^{1,2}
Ν. Παπάνας²
Σ. Τίγκας¹
Χ. Ναλμπάντης³
Ε. Μαλτέζος²
Α. Τσατσούλης¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αυξητική τάση του επιπολασμού του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η επανεκτίμηση του επιπολασμού του ΣΔτ2 σε γενικό πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας.

Υλικό – Μέθοδοι: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση στοιχείων της παλαιότερης μελέτης «Λουτρός 1» (n=198) το έτος 2007-2008 και της πιο πρόσφατης μελέτης «Λουτρός 2» (n=228) το έτος 2015-2016. Οι δύο μελέτες διεξήχθησαν με κοινή μεθοδολογία. Τα άτομα συμμετείχαν εθελοντικά με έγγραφη συναίνεση. Ελέγχθηκαν σωματομετρικοί παράγοντες, αρτηριακή πίεση και Γλυκόζη Νηστείας (ΓΝ) με ανακλασίμετρο. Η αυτοαναφορά της νόσησης με ΣΔτ2 θεωρείτο γνωστός ΣΔτ2. Τα άτομα αυτά δεν υποβλήθηκαν σε εργαστηριακή διερεύνηση. Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score), προσδίδοντας τους πόντους (points) και συνολικό score. Ανάλογα με το συνολικό score, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε 5 επίπεδα επικινδυνότητας εκδήλωσης ΣΔτ2. Τα άτομα με τιμές ΓΝ ≥ 126 mg/dl ή ΓΝ = 100-125 mg/dl και συνολικό score ≥ 20 , υποβάλλονταν σε εργαστηριακό έλεγχο για τη διάγνωση του άγνωστου ΣΔτ2 και του προδιαβήτη (Διαταραγμένης Ανοχής Γλυκόζης – ΔΑΓ και Διαταραγμένης Γλυκόζης Νηστείας – ΔΓΝ) με τη δοκιμασία καμπύλης ανοχής γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ. Ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με επίδειξη ΑΜΚΑ στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με IBM SPSS 21.

Αποτελέσματα: Για το έτος 2007-2008 εκτιμήθηκε συνολικός επιπολασμός ΣΔτ2: 21,6% (γνωστός ΣΔτ2: 15,6% + άγνωστος ΣΔτ2: 6%) και προδιαβήτη: 13,1%. Στην επανεκτίμηση του επιπολασμού το έτος 2015-2016 βρέθηκε συνολικός επιπολασμός ΣΔτ2: 34,6% (γνωστός ΣΔτ2: 30,7% + άγνωστος Σ.Δ. Τ2: 3,9%) και προδιαβήτη: 26,3%.

Συμπεράσματα: Στην επανεκτίμηση του επιπολασμού της νόσου γίνεται εμφανής η αυξητική τάση για το χωριό Λουτρός. Στοιχεία σύμφωνα με άλλες μελέτες ανά την Ελλάδα και με τον IDF για την ίδια χρονική περίοδο.

¹ Ενδοκρινολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα.

² Διαβητολογικό Κέντρο Διαβητικού Ποδιού, Β΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Ιατρική Σχολή Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα.

³ Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Περιφερειακά Ιατρεία – Κέντρα Υγείας Δήμου Τραϊανούπολης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα.

* Η εργασία βραβεύτηκε στο πλαίσιο του 34ου Πανελληνίου Ετήσιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-14/11/2021, Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Η αυξητική τάση του επιπολασμού του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί παγκόσμιο φαινόμενο και πρόβλημα δημόσιας υγείας.¹ Για τον ελλαδικό χώρο, σημαντικοί σταθμοί στη βιβλιογραφική ανασκόπηση ανά την ελληνική επικράτεια αναφέρουν επιδημιολογικά δεδομένα για τον επιπολασμό του ΣΔτ2 από το 1973 (μελέτη Π. Χριστοκόπουλου) σε περιοχές της Κεντρικής και Νότιας Ελλάδας ΣΔτ2 1,7%.² Την ίδια χρονική περίοδο, το έτος 1975 (μελέτη Ν. Κατσιλάμπρου) σε περιοχή της Αττικής επιπολασμό ΣΔτ2: 2,37% και 3,06% το έτος 1990.³⁻⁵ Ακολούθησαν, άλλες μελέτες ποικίλης μεθοδολογίας μέχρι τη θέσπιση (το έτος 1990) και την πλήρη αποδοχή των κριτηρίων για τη διάγνωση του διαβήτη.⁶⁻¹¹ Τα τελευταία έτη, ενώ τα επιδημιολογικά δεδομένα συνεχίζουν να προέρχονται από μελέτες μικρής εμβέλειας, παρά ταύτα αναδεικνύεται η αυξητική τάση του φαινομένου.^{1,12-24}

Συγκεκριμένα, για τη Βόρεια Ελλάδα υπάρχουν λιγοστές μελέτες επιπολασμού για τον ΣΔτ2, με παλαιότερη τη μελέτη του Ν. Παπάζογλου το έτος 1990 με τη μεθοδολογία λήψης δεδομένων με πηγές τις τότε υπάρχουσες δομές υγείας (διαβητολογικά ιατρεία, ΙΚΑ, Κέντρα Υγείας) και τα φαρμακεία (με έλεγχο συνταγογράφησης φαρμάκων για τον διαβήτη), στην οποία είχε εκτιμηθεί συνολικός επιπολασμός ΣΔτ2: 1,75% και συγκεκριμένα για την περιοχή του Νομού Έβρου επιπολασμός ΣΔτ2: 1,60%.²⁵ Το έτος 2007-2008 με θεσπισμένα κριτήρια του ΠΟΥ για τη διάγνωση του ΣΔ²⁶ για την περιοχή του Έβρου έχει πραγματοποιηθεί μικρής κλίμακας μελέτη επιπολασμού του ΣΔτ2 στο χωριό Λουτρά της Δημοτικής Ενότητας Τραϊανούπολης σε πληθυσμό 723 ατόμων μετά από μελέτη φυσικής κίνησης του πληθυσμού από το δημοτολόγιο και εκτιμήθηκε επιπολασμός ΣΔτ2: 6,6%.²⁷

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η επανεκτίμηση του επιπολασμού του ΣΔτ2 σε γενικό πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας και συγκεκριμένα για το χωριό Λουτρά της Δημοτικής Ενότητας Τραϊανούπολης της περιοχής του Έβρου το έτος 2015-2016, καθώς για το ίδιο χωριό είχε προηγηθεί μελέτη επιπολασμού ΣΔτ2 το έτος 2007-2008.

Αναλυτικότερα, μελετήθηκαν ο επιπολασμός του ΣΔτ2 (γνωστός και άγνωστος) και ο επιπολασμός του προδιαβήτη για το έτος 2015-2016, πραγ-

ματοποιήθηκε σύγκριση των δύο (2) σημειακών καταγραφών επιπολασμού του ΣΔτ2 (για τα έτη 2007-2008 και 2015-2016) και εκτιμήθηκε ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου μεταξύ των δύο (2) χρονικών σημείων καταγραφής (σε πέρας οκταετίας). Παρακάτω, για τη διευκόλυνση της περιγραφής η μελέτη επιπολασμού ΣΔτ2 το έτος 2007-2008 αναφέρεται με την επωνυμία «Λουτρός 1» και η μελέτη το έτος 2015-2016 «Λουτρός 2» αντίστοιχα.

Υλικό – Μέθοδοι

Για την επανεκτίμηση και την σύγκριση των δύο σημειακών καταγραφών επιπολασμού ΣΔτ2 πραγματοποιήθηκε ανάλυση στοιχείων της παλαιότερης μελέτης «Λουτρός 1» (n=198, ηλικίας Μ.Ο. = 64,04 ± 9,4 έτη) του έτους 2007- 2008 και της πιο πρόσφατης μελέτης «Λουτρός 2» (n=228, ηλικίας Μ.Ο. = 64,1 ± 8 έτη) του έτους 2015-2016 για τον πληθυσμό του χωριού Λουτρά. Οι δύο μελέτες διεξήχθησαν με κοινή μεθοδολογία και πρωτόκολλο. Τα άτομα συμμετείχαν εθελοντικά με έγγραφη συναίνεση. Για τον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2 το πρωτόκολλο μελέτης περιλάμβανε πληθυσμιακή διαλογή “screening”²⁸ α) μέτρηση Γλυκόζης Νηστείας (ΓΝ) με ανακλασίμετρο, β) ερωτηματολόγιο Finnish Type 2 Diabetes Risk Score²⁹ και γ) μέτρηση των παραμέτρων βάρους, ύψος, περιφέρεια μέσης-ισχίων και αρτηριακής πίεσης. Η αυτοαναφορά της νόσησης με ΣΔτ2 θεωρείτο γνωστός ΣΔτ2. Τα άτομα αυτά αποκλείονταν από την εργαστηριακή διερεύνηση για τη διάγνωση άγνωστου ΣΔτ2 και της κατάστασης προδιαβήτη. Όλοι οι συμμετέχοντες απάντησαν το ερωτηματολόγιο με τα ερωτήματα που σχετίζονταν με τη διάγνωση ΣΔτ2 και τους παράγοντες εκδήλωσης της νόσου. Το ερωτηματολόγιο προσέδιδε πόντους (points) και συνολικό score στον καθένα συμμετέχοντα. Τα άτομα ανάλογα με το συνολικό score το οποίο συγκέντρωναν, ταξινομήθηκαν σε 5 επίπεδα επικινδυνότητας εκδήλωσης ΣΔτ2 (χαμηλό: score <7, αρκετά χαμηλό: score 7-11, μέτριο score: 12-14, υψηλό score: 15-20 και πολύ υψηλό score: ≥20). Τα άτομα με τιμές ΓΝ ≥126 mg/dl ή ΓΝ=100-125 mg/dl και συνολικό score ≥20, υποβάλλονταν σε εργαστηριακό έλεγχο για τη διάγνωση του άγνωστου ΣΔτ2 και προδιαβήτη (ΔΑΓ και ΔΓΝ) με τη δοκιμασία καμπύλης ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) σύμφωνα με τα κρι-

Πίνακας 1. Πληθυσμός προς εργαστηριακή διερεύνηση ΣΔτ2, έτη 2008 & 2016.

2007-2008	Λουτρός 1	Άτομα
	GN \geq 126 mg/dl	17
	GN =100-125 mg/dl + score \geq 20	19
	Σύνολο	36
2015-2016	Λουτρός 2	Άτομα
	GN \geq 126 mg/dl	34
	GN =100-125 mg/dl + score \geq 15	62
	GN =100-125 mg/dl + score \geq 20	35
	Προσήλθαν σε εργαστηριακό έλεγχο	69

τήρια του ΠΟΥ. Αναλυτικότερα, η διαδικασία περιλάμβανε φλεβική αιμοληψία σε δύο χρόνους 0' και 120' μετά από τη φόρτιση γλυκόζης 75 gr (κατανάλωσης από στόμα), αφού είχε προηγηθεί τριήμερη προετοιμασία (υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων) και προσέλευση των ατόμων μετά από ολονύκτια νηστεία (8 ωρών). Ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με την επίδειξη του Αριθμού Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης (ΑΜΚΑ) στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με IBM SPSS 21.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη «Λουτρός 1» από την αυτοαναφορά της νόσου είχαν δηλώσει 31 άτομα, δηλαδή το 15,7% ότι έπασχε από γνωστό ΣΔτ2, αντίστοιχα στην μελέτη «Λουτρός 2» 70 άτομα, δηλαδή το 30,7% δήλωσε ότι πάσχει από γνωστό ΣΔτ2. Και στις δύο μελέτες στα άτομα αυτά δεν πραγματοποιήθηκε εργαστηριακός έλεγχος. Ενώ τα άτομα με μη διαγνωσμένο ΣΔτ2 ήταν 167 (84,3%) στη μελέτη «Λουτρός 1» και αντίστοιχα 158 (69,3%) στη μελέτη «Λουτρός 2». Εκ των οποίων 36 άτομα (19,2%) στη μελέτη «Λουτρός 1» και αντίστοιχα 69 άτομα (30,3%) στη μελέτη «Λουτρός 2» πληρούσαν τα κριτήρια του πρωτοκόλλου (άτομα υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2). Τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε δοκιμασία καμπύλης ανοχής γλυκόζης για την διάγνωση του άγνωστου ΣΔτ2 και της κατάστασης προδιαβήτη (βλ. Πίνακα 1).

Στη μελέτη «Λουτρός 1» είχε εκτιμηθεί άγνωστος ΣΔτ2: 6% και αντίστοιχα για τη μελέτη «Λου-

τρός 2» εκτιμήθηκε άγνωστος ΣΔτ2: 3,9%. Ενώ, όσον αφορά την κατάσταση Προδιαβήτη στη μελέτη «Λουτρός 1», είχε εκτιμηθεί 13,1% με ΔΑΓ: 11,6%, ΔΓΝ: 1,5% και άτομα που είχαν και τις δύο καταστάσεις ΔΑΓ + ΔΓΝ: 8,6%. Αντίστοιχα στη μελέτη «Λουτρός 2» βρέθηκε κατάσταση προδιαβήτη 26,3% με ΔΑΓ: 3,1%, με ΔΓΝ: 23,2% και άτομα που είχαν και τις δύο καταστάσεις ΔΑΓ + ΔΓΝ: 0,4%. Συνεπώς, για τον συγκεκριμένο πληθυσμό το έτος 2007-2008 έχει εκτιμηθεί συνολικός επιπολασμός ΣΔτ2: 21,7% ενώ το έτος 2015-2016 συνολικός επιπολασμός ΣΔτ2: 34,6% (βλ. Πίνακα 2). Με αύξηση κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2 της τάξεως 13% σε πέρασ οκταετίας.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πιο πρόσφατη προσπάθεια καταγραφής του επιπολασμού του ΣΔτ2 σε ενήλικο γενικό πληθυσμό της περιοχής του Έβρου.

Πίνακας 2. Επιπολασμός ΣΔτ2 & προδιαβήτη έτη 2008 & 2016.

	Έτος 2008		Έτος 2016	
	n= 198		n=228	
Επιπολασμός ΣΔτ2	43	21,7%	79	34,6%
Γνωστός ΣΔτ2	31	15,7%	70	30,7%
Άγνωστος ΣΔτ2	12	6,1%	9	3,9%
Επιπολασμός προδιαβήτη	26	13,1%	60	26,3%
ΔΑΓ	23	11,6%	7	3,1%
ΔΓΝ	3	1,5%	53	23,2%
ΔΑΓ + ΔΓΝ	17	8,6%	1	0,4%

Ειδικότερα, έγινε εκτίμηση του επιπολασμού του ΣΔτ2 σε πληθυσμό μιας συγκεκριμένης περιοχής σε δυο χρονικά σημεία, κατά τα έτη 2007-2008 και 2015-2016. Προηγούμενες μελέτες επιπολασμού του ΣΔτ2 στον ελλαδικό χώρο, ακολούθησαν διαφορετικές μεθόδους: Πρώτον, τη μέθοδο αυτοαναφοράς με ερωτηματολόγιο και, δεύτερον, τη μέθοδο της μέτρησης γλυκόζης του αίματος με διενέργεια καμπύλης ανοχής γλυκόζης (OGTT).

Στην παρούσα μελέτη ακολουθήθηκε συνδυασμένη μεθοδολογία. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν την αυξητική τάση του επιπολασμού του ΣΔτ2 στον ενήλικο αγροτικό πληθυσμό της περιοχής του Έβρου. Μάλιστα, συνολικά το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού φαίνεται ότι έχει γνωστό ή άγνωστο ΣΔτ2, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό του ίδιου πληθυσμού έχει προδιαβήτη. Στην ίδια περιοχή πριν 30 έτη είχε αναφερθεί ότι ο επιπολασμός του ΣΔτ2 ήταν 1,60%, με την ανίχνευση του διαβήτη να έχει πραγματοποιηθεί με τη μελέτη των φακέλων από δομές υγείας και φαρμακεία της περιοχής.²⁵ Αν και τα αποτελέσματα δεν είναι συγκρίσιμα, λόγω της διαφορετικής μεθόδου που ακολουθήθηκε, παρ' όλα αυτά, δείχνουν τη ραγδαία αύξηση του επιπολασμού του ΣΔτ2. Η οποία επιβεβαιώνεται από τα στοιχεία του IDF για την ίδια χρονική περίοδο¹ και παρατηρείται τα τελευταία τριάντα χρόνια στον ελλαδικό χώρο,^{12-25,27} γεγονός που οφείλεται στην αλλαγή της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και στον τρόπο διαβίωσης των κατοίκων της Ελλάδας κατά το διάστημα αυτό, καθώς και στην αλλαγή της σύνθεσης του πληθυσμού των χωριών όπου στην πλειονότητά τους κατοικούνται από γηραιό πληθυσμό αλλά και στο δημογραφικό πρόβλημα που αντιμετωπίζει η χώρα μας.³⁰

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει αδύνατα και δυνατά σημεία. Κυριότερο αδύνατο σημείο της μελέτης είναι ο μικρός σχετικά αριθμός του πληθυσμού και για τα δυο χρονικά σημεία και κατά συνέπεια ο μικρός αριθμός του επιλεγμένου δείγματος (υψηλού κινδύνου πληθυσμός) στο οποίο έγινε ο εργαστηριακός έλεγχος. Επίσης, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από μεγάλης ηλικίας άτομα, γεγονός που αντανάκλα τη σύνθεση του πληθυσμού στην επαρχιακή Ελλάδα.³⁰ Βασικό και κύριο ισχυρό σημείο της μελέτης είναι η συνδυασμένη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και έτσι έγινε δυνατή η ανίχνευση των ατόμων με αδιάγνωστο ΣΔτ2 καθώς και εκείνων με προδιαβήτη.

ση των ατόμων με αδιάγνωστο ΣΔτ2 καθώς και εκείνων με προδιαβήτη.

Συμπερασματικά, λοιπόν, θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προσθέτουν νέα στοιχεία για τη ραγδαία αύξηση του επιπολασμού του ΣΔτ2, η οποία υπολογίζεται πολύ κοντά στο 13% σε πέρας οκταετίας σε ενήλικο αγροτικό πληθυσμό της περιοχής του Έβρου. Τα ευρήματα αυτά θέτουν αναγκαία τη λήψη μέτρων πρόληψης του φαινομένου, με την εφαρμογή προγραμμάτων αγωγής υγείας για την αλλαγή του «σύγχρονου» τρόπου ζωής, με βασικότερα αυτών, την αλλαγή σε διαιτητικές συνήθειες και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.

Abstract

Ventouri S., Papanas N., Tigas S., Nalmpantis Ch., Maltezos E., Tsatsoulis A. Reevaluation of the prevalence of type 2 diabetes mellitus in population of Northern Greece. *Hellenic Diabetol Chron* 2021; 1: 13-18.

Introduction: The increasing prevalence trend of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a Public Health problem. The present study aim was to re-evaluate the prevalence of T2DM in the general population of Northern Greece.

Material – Methods: The study carried out the analysis of the data of the previous study (2007-2008) “Loutros 1” (n=198) and the most recent (2015-2016) study “Loutros 2” (n=228). Both studies were conducted using a common methodology. Individuals participated voluntarily with written consent. Somatometric factors, blood pressure and fasting glucose (FG) were tested with reflectometer. The self-reported disease was considered known T2DM. These individuals were not subjected to laboratory examination. They completed the questionnaire (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score) getting points and overall score. Depending on the overall score, they were classified into 5 levels of T2DM risk. People with FG values ≥ 126 mg/dl or FG = 100-125 mg/dl and total score ≥ 20 were subjected to laboratory testing to diagnose unknown T2DM and pre-diabetes (Impaired Glucose Tolerance – IGT and Impaired Fasting Glucose – IFG) with the Glucose Tolerance Test (GTT) according to the WHO criteria. The laboratory test was performed with AMKA (social security number) at the University General Hospital of Alexandroupolis. Statistical analysis was performed using SPSS 21.

Results: In the period 2007-2008 overall T2DM prevalence was estimated: 21.6% (known T2DM: 15.6% + unknown T2DM: 6%) and prediabetes: 13.1%. In the same study population (during the period 2015-2016) a total prevalence of T2DM: 34.6% (known T2DM: 30.7% + unknown T2DM: 3.9%) and prediabetes: 26.3% was found.

Conclusions: Reassessing the prevalence of the disease, the increasing tendency for the village of Loutros becomes apparent. Data agree with other studies throughout Greece and the IDF for the same period.

Βιβλιογραφία

1. *International Diabetes Federation (IDF)*. Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. Διαθέσιμο στο: www.diabetes-atlas.org.
2. *Christakopoulos P, Karamanos B, Tountas C, et al.* The prevalence of diabetes mellitus and non-diabetic glucosuria in a rural population in Greece. *Diabetologia* 1975; 11: 335.
3. *Κατσιλάμπρος Ν, Στεργιώτης Ι, Μοίρας Ν, κ.ά.* Προκαταρκτικά αποτελέσματα εκ της ανιχνεύσεως διαβήτου εις προάστειον των Αθηνών. *Αρχεία Ιατρικών Εταιρειών* 1975; 1: 8-12.
4. *Katsilampros N, Steryotis J, Moiras N, et al.* Epidemiology of diabetes in an urban area of Greece. *Diabetologia* 1975; 11: 4.
5. *Katsilampros N, Aliferis K, Darviri C, et al.* Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece. *Diabetic Medicine*. 1993; 10: 87-90.
6. *Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Μηλαράκης Δ, κ.ά.* Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα III. Νομός Κιλκίς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1993; 6: 141-5.
7. *Παπάζογλου Ν, Δημητσοκόγλου Ν, Μανές Χ, κ.ά.* Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα VI. Νομός Σερρών. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1995; 8: 132-7.
8. *Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Κυρζούδης Α, κ.ά.* Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα VI. Νομός Ροδόπης. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1995; 8: 126-31.
9. *Papazoglou N, Manes Ch, Chatzimitrofanous, et al.* Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly in Northern Greece: A population study. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 397-400.
10. *Κουτής Α, Λιόνης Χ, Αντωνάκης Ν, κ.ά.* Εκτίμηση επιπολασμού σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακής πίεσης σ' ένα γεωγραφικά καθορισμένο πληθυσμό. *Ιατρική* 1995; 68: 53-8.
11. *Lionis C, Sasarolis S, Koutis A, et al.* Measuring the prevalence of diabetes mellitus in a Greek primary health care district. *Fam Pract* 1996; 13: 18-21.
12. *Lionis C, Bathianaki M, Antonakis N, et al.* A high prevalence of diabetes mellitus in a municipality of rural Crete, Greece. *Diab Med* 2001; 18: 768-9.
13. *Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, et al.* Prevalence and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of urban population in Greece: Medical exit poll research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 2004; 4: 1-9.
14. *Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al and ATTICA Study Group.* 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: The ATTICA study (2002-2012). *Rev Diabet Stud* 2014; 11: 181-9.
15. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoout C, et al.* The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: The ATTICA study. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1581-8.
16. *Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK, et al.* Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health* 2006; 6: 534.
17. *Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, et al.* The association between adherence to Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: The ATTICA Study. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 32-8.
18. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoout C, et al.* Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: Findings from ATTICA study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 691-8.
19. *Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, et al.* Rising prevalence of diabetes among Greek adults: Findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 325-9.
20. *Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, et al.* Implementation and effectiveness of the first community lifestyle intervention programme to prevent Type 2 diabetes in Greece. The DE-PLAN study. *Diab Med* 2010; 27: 459-65.
21. *Tsirona S, Katsaros F, Bargiota A, et al.* Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a Greek adult population. *Hormones* 2016; 15: 88-98.
22. *Tentolouris A, Eleftheriadou I, Athanasakis K, et al.* Prevalence of diabetes mellitus as well as cardiac and other main comorbidities in a representative sample of the adult Greek population in comparison with the general population. *Hell J of Cardiol* 2020; 61: 15-22.
23. *Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al.* The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 118: 162-7.
24. *Loupa C, Kalantzi S, Maris A.* Trends in epidemiology of diabetes mellitus in Greece. Review of epidemiological studies. *Clin Case Rep Rev* 2017; 3: 1-4.
25. *Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Γκιρτζής Ι, κ.ά.* Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) στην Ελλάδα II. Νομός Έβρου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1993; 6: 134-40.
26. *World Health Organization.* Definition and diagnosis of diabetes mellitus. 1999.

27. Βεντούρη Σ. Η επιδημιολογία & το FINDRISC του Σακχαρώδη Διαβήτη 2 στα Λουτρά Ν. Έβρου. Περίληψεις ανακοινώσεων 24^{ου} ετησίου συνεδρίου Δ.Ε.Β.Ε. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2010; 23: 287.
28. *World Health Organization*. Screening for type 2 diabetes: Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. 2003.
29. *Lindstrom J, Tuomilehto J*. The diabetes risk score: A practice tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725-31.
30. ΥΔΡΙΑ. Πρόγραμμα ΥΔΡΙΑ: Συμπεράσματα – Παρατηρήσεις και Προτάσεις Μέτρων Πολιτικής. Ελληνικό Ίδρυμα Υγείας / Κ.Ε.ΕΛ.Π.ΝΟ. 2016.

Λέξεις-κλειδιά:

Επιπολασμός

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Key words:

Prevalence

Type 2 Diabetes Mellitus

Συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων CLOCK με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ηλικιωμένο ελληνικό πληθυσμό*

Ξ. Τσεκμεκίδου¹
Θ. Κουφάκης¹
Φ. Τσέτσος²
Μ. Γεωργίτση^{2,3}
Μ. Θεοδορίδης⁴
Ν. Παπάνας⁵
Π. Πάσχου²
Κ. Κώτσα¹

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν τη θεώρηση ότι διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού εμπλέκονται στην παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), προκαλώντας διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, στην έκκριση της ινσουλίνης αλλά και την ευαισθησία στη δράση της, στην κατανάλωση ενέργειας και την έκφραση γονιδίων σε ήπαρ και πάγκρεας. Σκοπός της μελέτης είναι η αναζήτηση πιθανής συσχέτισης των γονιδίων του κικκάδιου ρυθμού (γονίδια CLOCK) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 σε ηλικιωμένο ελληνικό πληθυσμό.

Υλικό – Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 1285 ηλικιωμένοι άνω των 65 ετών, οι οποίοι ταξινομήθηκαν είτε στην ομάδα ασθενών με ΣΔτ2 (ομάδα Α, n=716) με βάση το ιστορικό ΣΔτ2, την τιμή της HbA1c $\geq 6,5\%$ και γλυκόζης νηστείας (FPG) ≥ 126 mg/dl, είτε στην ομάδα μη διαβητικών (ομάδα Β, n=569). Μετά τη γραπτή συγκατάθεση, απομονώθηκε γενετικό υλικό και η γονοτύπηση των δειγμάτων έγινε σε αναλυτή της Illumina Infinium PsychArray. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων PPARA, PPARC, CLOCK/TMEM165, PER1, PER2 και PER3 επιλέχθηκαν και έγινε σύγκριση των συχνοτήτων των αλληλομόρφων μεταξύ των ομάδων (πρώτη ανάλυση). Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα PLINK και η μέθοδος ανάλυσης μετάθεσης. Η τιμή του $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για να μειωθεί η πιθανότητα παρουσίας προδιαβήτη στον πληθυσμό, οι συμμετέχοντες στην ομάδα Β με επίπεδα HbA1c $< 5,7\%$ και γλυκόζης νηστείας < 100 mg/dl σχημάτισαν μια υποομάδα (ομάδα Γ, n=393) και ακολούθησε μια δεύτερη ανάλυση.

Αποτελέσματα: Στην πρώτη ανάλυση, μεταξύ ομάδων Α και Β, αναδείχθηκε μια πιθανή προστατευτική δράση 14 πολυμορφισμών του PPARA. Ομοίως, οι πολυμορφισμοί rs7291444_G/T (pemp=0,031, OR=0,7843), rs36125344_C/G (pemp=0,043, OR=0,758) και rs6008384_C/T (pemp=0,036, OR=0,798) στο PKDREJ, που γειτνιάζει με το PPARA, ενδεχομένως να προστατεύουν από τον ΣΔτ2, όπως φάνηκε και στις 2 αναλύσεις. Ο πολυμορφισμός rs2859389 στο UTS2, πλησίον του PER2, φαίνεται να προστατεύει από τον ΣΔτ2

- ¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- ² Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
- ³ Εργαστήριο Βιολογίας και Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
- ⁴ Τμήμα Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
- ⁵ Διαβητολογικό Κέντρο, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

* Η εργασία βραβεύτηκε στο πλαίσιο του 34ου Πανελληνίου Ετήσιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-14/11/2021, Θεσσαλονίκη.

($p_{\text{emp}}=0,046$, $OR=0,8454$). Ενδιαφέρον προκαλεί ο πολυμορφισμός rs6744132_A/G, που βρίσκεται μεταξύ των HES6 και PER2 και σχετίζεται θετικά με τη νόσο ($p_{\text{emp}}=0,044$, $OR=1,183$). Τέλος, μόνο στη δεύτερη ανάλυση, φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση ο πολυμορφισμός rs2278637_G/T ($p_{\text{emp}}=0,015$, $OR=0,784$) στο VAMP2, που γειτνιάζει με το PER1, καθώς και ο πολυμορφισμός rs11943456 ($p_{\text{emp}}=0,018$, $OR=0,787$) στο CLOCK/ TMEM165.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ενδεικτικά συσχέτισης των γονιδίων του κικκάδιου ρυθμού με την παρουσία ΣΔτ2 στον υπό μελέτη πληθυσμό. Η μικρή ετερογένεια των αποτελεσμάτων, αλλά και η απουσία τεκμηριωμένης πρωτεϊνικής μεταβολής αντανάκλα την πολυπλοκότητα της παθογένειας του ΣΔτ2. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα αναζητήσουν τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέουν τις διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2.

Συντμήσεις

Άνω 95: Ανώτερο όριο OR με 95%CI

ΓΝ: Γλυκόζη νηστείας

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

OR: Λόγος πιθανοτήτων

p_{emp} : p που προκύπτει με τη μέθοδο της μετάθεσης

SD: Τυπική απόκλιση

Κάτω 95: Κατώτερο όριο OR με 95%CI

MNP: Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός

MAF: Συχνότητα υπολειπόμενου αλληλομόρφου

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Εισαγωγή

Οι κικκάδιοι ρυθμοί είναι μια βιολογική διαδικασία που παρουσιάζει ενδογενή περιοδική μεταβολή στη διάρκεια ενός 24ώρου. Παρ' όλο που οι κικκάδιοι ρυθμοί είναι ενδογενείς, προσαρμόζονται στο τοπικό περιβάλλον από εξωγενείς παράγοντες, πιο σημαντικός από τους οποίους είναι το φως της ημέρας. Οι κικκάδιοι ρυθμοί φαίνεται να ελέγχουν σημαντικές βιολογικές διαδικασίες, όπως η εναλλαγή ύπνου-εγρήγορης, η έκκριση ορμονών, η θερμορύθμιση, η ομοιοστάση ενέργειας και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.¹ Το κικκάδιο σύστημα αποτελείται από ένα βιολογικό «ρολόι» που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και από σειρά περιφερικών «ρολογιών», που συνεργικά ρυθμίζουν την ημερήσια διακύμανση πολλών βιολογικών διεργα-

σιών.² Ο υπερχιασματικός πυρήνας είναι υπεύθυνος για την αναπαραγωγή των κικκάδιων ρυθμών και για τον λόγο αυτό αποκαλείται και ενδογενής βιολογικός βηματοδότης.³

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μία χρόνια διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή, με τεράστιες οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς τις τελευταίες δεκαετίες η έκταση του προβλήματος τείνει να πάρει διαστάσεις επιδημίας.⁴ Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο πληθυσμός των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν 422 εκατομμύρια το 2014, γεγονός που εδραιώνει τον παγκόσμιο επιπολασμό του διαβήτη σε 8,5%. Το 2012, περίπου 2,2 εκατομμύρια θάνατοι αποδόθηκαν σε υψηλές τιμές γλυκόζης, ενώ το 2015 υπολογίστηκε ότι 1,6 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη. Ο ΠΟΥ προβλέπει ότι μέχρι το 2030 ο διαβήτης θα αποτελεί την 7η αιτία θανάτου παγκοσμίως.⁵ Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται με την 9η έκδοση του Παγκόσμιου Άτλαντα για τον σακχαρώδη διαβήτη όπως αυτός εκδίδεται από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF – International Diabetes Federation). Ειδικότερα, στην έκδοση του 2019 καταγράφονται συνολικά 463 εκατομμύρια ασθενείς με διαβήτη παγκοσμίως, ενώ προβλέπεται μέχρι το 2045 εκρηκτική άνοδος με αύξηση του επιπολασμού και πληθυσμό διαβητικών στα 700 εκατομμύρια.⁶ Ο ΣΔ σχετίζεται με διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους ενήλικες.⁷ Είναι αδιαμφισβήτητο ότι αυτή η παγκόσμια επιδημία επιδρά όχι μόνο στη δημόσια υγεία, αλλά και γενικότερα στην κοινωνία και την οικονομία. Παρά την αλματώδη πρόοδο στην αντιμετώπιση του ΣΔτ2, η παθογένεια της νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Ο ΣΔτ2 είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που φαίνεται να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους εμπλέκονται σε ποικίλα μεταβολικά μονοπάτια.

Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών τονίζουν την ύπαρξη συσχέτισης διαταραχών των κικκάδιων ρυθμών με την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου, φλεγμονωδών νοσημάτων, παχυσαρκίας και ΣΔ.⁸ Σε μελέτη επίδρασης των διαταραχών των κικκάδιων ρυθμών στους προγνωστικούς παράγοντες που επιβαρύνουν την εμφάνιση παχυσαρκίας, ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου, δείχθηκε ότι τόσο οι οξείες μεταβολές, όπως π.χ. το jet lag, όσο και

οι χρόνιες μεταβολές, π.χ. η εργασία σε νυχτερινή βάρδια, φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο.⁹ Γενετικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που συμμετέχουν στην εύρυθμη λειτουργία του βιολογικού «ρολογιού», έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, παχυσαρκίας, ΣΔ και υπέρτασης.^{10,11}

Το *Clock circadian regulator (CLOCK)/Transmembrane Protein(TMEM)165* είναι ένα γονίδιο σύνηξης που εδράζει στο χρωμόσωμα 4. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί παρουσιάζει κεντρικό ρόλο στον προγραμματισμό των κιρκάδιων ρυθμών και οι πολυμορφισμοί του πιθανόν να σχετίζονται με συμπεριφορικές αλλαγές σε συγκεκριμένους πληθυσμούς καθώς και με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Ανεπάρκεια του TMEM165 μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών στο σύμπλεγμα Golgi.¹² Τα γονίδια *peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA)* και *peroxisome proliferator activated receptor delta (PPARD)* κωδικοποιούν τους αντίστοιχους πυρηνικούς υποδοχείς που παρουσιάζουν σημαντική δράση στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Οι PPARA είναι άμεσοι ρυθμιστές των επιμέρους στοιχείων-τμημάτων του κεντρικού ρολογιού, ενώ οι PPARD έχουν έμμεση επίδραση στο κιρκάδιο ρολόι.¹³ Τα γονίδια *period circadian regulator 1, 2 και 3 (PER1, PER2, PER3)* ανήκουν στην οικογένεια των γονιδίων *Period* και εκφράζονται στον υπερχιασματικό πυρήνα, τον κατεξοχήν κύριο κιρκάδιο βηματοδότη στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Πολυμορφισμοί των γονιδίων αυτών μέχρι τώρα έχουν συσχετιστεί με διαταραχές ύπνου.^{14,15}

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναζήτηση της πιθανής συσχέτισης των γονιδίων του κιρκάδιου ρυθμού με την παρουσία ΣΔτ2 σε ηλικιωμένο πληθυσμό. Είναι η πρώτη φορά που καταγράφεται μια τέτοιου είδους μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό.

Υλικά και Μέθοδοι

Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 1.285 άτομα. Ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔτ2 επιλέχθηκαν από τακτικά εξωτερικά ιατρεία των Διαβητολογικών Κέντρων του ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ και του ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης. Από τις ίδιες γεωγραφικά ευρύτερες περιοχές επιλέχθηκε η ομάδα ελέγχου, στην οποία επιβεβαιώθηκε η απουσία διαβήτη τόσο με τη μέτρηση επιπέδων γλυκόζης νηστείας (ΓΝ) όσο και γλυκοζυ-

λιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Έγινε καταγραφή των δημογραφικών και σωματομετρικών παραμέτρων καθώς και του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Κριτήρια εισαγωγής στην ομάδα ελέγχου ήταν: (α) ηλικία >65 έτη, (β) επίπεδα HbA1c <6,5%, (γ) ΓΝ <126 mg/dl, (δ) απουσία προηγηθείσας διάγνωσης ΣΔτ2 ή αναφερόμενης υπεργλυκαιμίας και (ε) απουσία προηγούμενης ή παρούσας λήψης αντιδιαβητικής αγωγής. Η διάγνωση του ΣΔτ2 βασίστηκε στα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας του 2010.^{16,17} Ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο ή προκαλούμενο ΣΔτ2 λόγω ηπατικής ανεπάρκειας ή λήψης στεροειδών ή άλλης φαρμακευτικής αγωγής που προκαλεί υπεργλυκαιμία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συνολικά, στην ομάδα του διαβήτη συμμετείχαν 716 ασθενείς (ομάδα Α), ενώ στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β) 569 άτομα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Όλοι ήταν κάτοικοι της Κεντρικής Μακεδονίας και Θράκης καθώς και ελληνικής εθνικότητας και καταγωγής. Για την αποφυγή παρουσίας περιπτώσεων προδιαβήτη στην ομάδα ελέγχου, επιλέχθηκε από την ομάδα Β, μία υπο-ομάδα με 393 συμμετέχοντες με τιμή α) HbA1c <5,7% και β) ΓΝ <100 mg/dl, η οποία ονομάστηκε ομάδα Γ.

Συλλογή κλινικών πληροφοριών/μετρήσεων.

Για τη συλλογή κλινικών πληροφοριών, όπως το οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό, η ηλικία διάγνωσης ΣΔτ2, η καταγωγή αλλά και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χρησιμοποιήθηκαν ιατρικοί φάκελοι των ασθενών και η μορφή συνέντευξης για την ομάδα ελέγχου. Η καταγραφή σωματομετρικών παραμέτρων έγινε με ελαφριά ένδυση και χωρίς παπούτσια. Μετρήθηκε το βάρος σώματος και το ύψος με τη χρήση ζυγαριάς ακριβείας και υψομέτρου. Κατόπιν, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος ως ο λόγος βάρους σώματος σε κιλά διά το ύψος σε μέτρα στον κύβο, ενώ μετρήθηκε και η περίμετρος μέσης. Για την πιστοποίηση της απουσίας ή παρουσίας ΣΔτ2 μετρήθηκαν τα επίπεδα ΓΝ και HbA1c μετά από ολονύκτια νηστεία. Για τον προσδιορισμό της HbA1c χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της υγρής χρωματογραφίας υψηλής ευκρίνειας. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρείχαν γραπτό έντυπο συγκατάθεσης πριν από οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του ΑΠΘ.

Επιλογή πολυμορφισμών (SNPs) και γονοτύπηση. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των πολυμορφισμών των γονιδίων *PPARA*, *PPARD*, *CLOCK/TMEM165*, *PER1*, *PER2* και *PER3* σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔτ2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μελέτη ασθενών-μαρτύρων). Απομονώθηκε γενετικό υλικό από ολικό αίμα και η γονοτύπηση έγινε με τη μέθοδο της αναγνώρισης αλληλουχιών (sequencing) με τη χρήση του Illumina Infinium PsychArray. Μετά από τον ποιοτικό έλεγχο των αποτελεσμάτων για κάθε SNP και τον ποιοτικό έλεγχο των δειγμάτων για την ύπαρξη ανισορροπίας σύνδεσης αλλά και γενετικής συσχέτισης, επιλέχθηκαν οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν στην ευρύτερη περιοχή ($\pm 20\text{kb}$) που εδράζουν τα υποψήφια γονίδια. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά πακέτα PLINK και EIGENSOFT.¹⁸

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση των στατιστικών πακέτων PLINK και SPSS. Για τις διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά εφαρμόστηκε το Student's t-test και One-Way ANOVA με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 21.0. Ο λόγος πιθανοτήτων (ORs) για επικρατές και υπολειπόμενο αλληλόμορφο και η συσχέτιση με τον ΣΔτ2 έγινε με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) μέσω του PLINK.^{19,20} Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για τη σημαντικότητά τους, μετά από διόρθωση για πολλαπλές μεταβλητές. Αν και η διόρθωση κατά Bonferroni είναι η αρχική προσέγγιση στις περισσότερες μελέτες, δεν συμβαίνει το ίδιο και με τις γενετικές μελέτες. Σε αυτή την περίπτωση, η διόρθωση

κατά Bonferroni φαίνεται να είναι αρκετά συντηρητική καθώς δεν λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι τα SNPs μέσα σε ένα γονίδιο συχνά σχετίζονται μεταξύ τους.²¹ Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία με τη μέθοδο της μετάθεσης (permutation test analysis), όπου υπολογιστικά με τη βοήθεια του PLINK «μετατίθενται» οι φαινότυποι του πληθυσμού και υπολογίζονται νέες τιμές p (p_{perm}).^{19,22} Η ανάλυση μετάθεσης είναι κατάλληλη για διόρθωση για πολλαπλές μεταβλητές σε μελέτες γονιδίων που γειτνιάζουν.²³ Οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 716 ασθενείς με ΣΔτ2 (ομάδα Α) και 569 συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου Β, εκ των οποίων οι 393 σχημάτισαν την ομάδα Γ. Υπήρξε σαφής υπερωχία των γυναικών σε όλες τις ομάδες με 52% γυναίκες έναντι 48% άνδρες στην ομάδα Α, 62% γυναίκες έναντι 38% στην ομάδα Β και 60% γυναίκες έναντι 40% άνδρες στην ομάδα Γ. Η μέση χρονική διάρκεια του ΣΔτ2 ήταν $14,39 \pm 9,29$ έτη. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε βάρος σώματος, ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, γλυκόζη νηστείας και HbA1c (όλα $p < 0,05$) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 ήταν παχύσαρκοι με μέση τιμή ΔΜΣ $31,57 \pm 5,43 \text{ kg/m}^2$, ενώ οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου Β ήταν υπέρβαροι με μέση τιμή ΔΜΣ $29,82 \pm 5,32 \text{ kg/m}^2$. Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Με τη δοκι-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.

	ΣΔτ2 – Ομάδα Α	Ομάδα ελέγχου Β	Ομάδα ελέγχου Γ
Ηλικία (έτη)	68,93 \pm 9,53	73,46 \pm 7,254	74,00 \pm 11,00
Φύλο (Γυναίκες: Άνδρες)	48%: 52%	38%: 62%	39,9%: 60,1%
Βάρος (kg)	84,94 \pm 16,856	79 \pm 17	78,00 \pm 18,00
ΔΜΣ (kg/m ²)	31,57 \pm 5,437	29,82 \pm 5,320	28,99 \pm 6,26
Περίμετρος μέσης (εκ.)	104,62 \pm 15,031	102,02 \pm 11,883	100,59 \pm 11,724
HbA1c (%)	7,29 \pm 1,274	5,34 \pm 0,562	5,20 \pm 0,80
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	153,15 \pm 53,71	100,04 \pm 13,51	96,36 \pm 3,65
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	14,39 \pm 9,299	-	-
N	716	569	393

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ανάλυσης μετάθεσης μεταξύ ομάδων Α και Β.

Γονίδιο	SNP	Υπολειπόμενο	Επικρατές	Pperm	MAF	OR	Κάτω 95	Άνω 95
<i>PPARA</i>	rs41329344	T	C	0,03746	0,1142	0,7781	0,6059	0,9994
	rs9626814	A	G	0,03746	0,1142	0,7781	0,6059	0,9994
	rs41355347	A	G	0,03746	0,1142	0,7781	0,6059	0,9994
	rs78864133	T	C	0,03746	0,1142	0,7781	0,6059	0,9994
	rs41378347	A	G	0,03082	0,1151	0,7679	0,5983	0,9857
	rs11704508	G	A	0,03111	0,116	0,7730	0,6019	0,9926
	rs41371446	C	T	0,03264	0,1147	0,7749	0,6033	0,9954
	rs45528736	G	A	0,03325	0,1154	0,7704	0,6	0,9893
	rs4253772	T	C	0,03397	0,1146	0,7723	0,6015	0,9916
	rs45552534	A	G	0,03397	0,1146	0,7723	0,6015	0,9916
	rs79700435	A	G	0,03397	0,1146	0,7723	0,6015	0,9916
	rs45576140	G	C	0,03397	0,1146	0,7723	0,6015	0,9916
	rs148478205	T	C	0,04702	0,00409	0,2384	0,05051	1,125
	rs45576734	G	A	0,03462	0,1144	0,7765	0,6046	0,9974
<i>PPARD</i>	rs9658167	A	G	0,02160	0,03399	0,5918	0,3776	0,9275
<i>PKDREJ</i>	rs6008384	C	T	0,03650	0,1392	0,7981	0,6342	1,004
	rs7291444	G	T	0,03181	0,1375	0,7843	0,6225	0,9881
	rs6519993	G	A	0,03945	0,1395	0,7979	0,6341	1,004
	rs36125344	C	G	0,04319	0,09869	0,7585	0,5806	0,9909
<i>UTS2</i>	rs2859389	T	C	0,04610	0,3403	0,8454	0,715	0,9996
<i>CLOCK/ TMEM165</i>	rs1801260	C	T	0,03649	0,2998	0,8324	0,6999	0,9899

μασία της μεθόδου μετάθεσης διενεργήθηκαν δύο ξεχωριστές αναλύσεις.

Η πρώτη, ανάμεσα στις ομάδες Α και Β, επέτρεψε συγκρίσεις μεταξύ υπολειπόμενων και επικρατούντων αλληλομόρφων των υπό μελέτη γονιδίων και ανέδειξε συνολικά 14 πολυμορφισμούς στο γονίδιο *PPARA* με πιθανή προστατευτική δράση. Εκπρόσωπος αυτής της ομάδας είναι ο πολυμορφισμός rs41378347. Οι πολυμορφισμοί rs7291444_G/T ($p=0,031$, OR=0,7843), rs36125344_C/G ($p=0,043$, OR=0,758) και rs6008384_C/T ($p=0,036$, OR=0,798) στο γονίδιο *PKDREJ* ενδεχομένως να προστατεύουν από τον ΣΔτ2. Ακόμη, ο πολυμορφισμός rs2859389 στο γονίδιο *UTS2* φαίνεται να προστατεύει από τον ΣΔτ2 ($p=0,046$, OR=0,8454). Πιθανή προστασία από τη νόσο ίσως να παρέχει και ο πολυμορφισμός rs9658167 ($p=0,022$, OR=0,5918) στο γονίδιο *PPARD* και ο πολυμορφισμός rs1801260 ($p=0,036$, OR=

0,832) στο γονίδιο *CLOCK/TMEM165*. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνολικά στον Πίνακα 2. Ενδιαφέρον προκαλεί ο πολυμορφισμός rs6744132_A/G, που βρίσκεται μεταξύ των γονιδίων *HES6* και *PER2* και σχετίζεται θετικά με τη νόσο ($p=0,044$, OR=1,183), όπως προκύπτει από την πρώτη ανάλυση.

Στη δεύτερη ανάλυση που ακολούθησε, έγινε σύγκριση των συχνοτήτων των αλληλομόρφων μεταξύ των ομάδων Α και Γ. Στη δεύτερη αυτή σύγκριση εξαιρέθηκε η παρουσία προδιαβήτη από τον πληθυσμό. Από την ανάλυση αυτή αναδείχθηκαν και νέοι πολυμορφισμοί, όπως ο πολυμορφισμός rs2278637_G/T ($p=0,015$, OR=0,784) στο γονίδιο *VAMP2* και ο πολυμορφισμός rs11943456_T/C ($p=0,017$, OR=0,787) στο γονίδιο *CLOCK/TMEM165*. Από τους συνολικά τέσσερις πολυμορφισμούς που είχαν δείξει προστατευτική δράση στην πρώτη ανάλυση αναφορικά με το

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ανάλυσης μετάθεσης μεταξύ ομάδων Α και Γ.

Γονίδιο	SNP	Υπολειπόμενο	Επικρατές	Pperm	MAF	OR	Κάτω 95	Άνω 95
<i>PKDREJ</i>	rs6008384	C	T	0,0444	0,137	0,778	0,5982	1,02
	rs7291444	G	T	0,03384	0,1352	0,7622	0,5856	0,992
	rs36125344	C	G	0,04498	0,09653	0,7393	0,5455	1,002
<i>UTS2</i>	rs2859389	T	C	0,04934	0,3361	0,8402	0,6922	1,02
<i>CLOCK/</i> <i>TMEM165</i>	rs11943456	T	C	0,017	0,4719	0,7876	0,655	0,9472
<i>UTS2</i>	rs2278637	G	T	0,015	0,3872	0,7844	0,6499	0,9466

γονίδιο *PKDREJ*, μόνο οι τρεις από αυτούς έφτασαν το όριο της σημαντικότητας στη δεύτερη ανάλυση, ενώ επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση με τον πολυμορφισμό rs2859389 για το γονίδιο *UTS2*, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 3. Από τη δεύτερη αυτή ανάλυση δεν αναδεικνύεται κάποιος σημαντικός πολυμορφισμός για τα γονίδια *PPARA* και *PPARD*.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί εάν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *CLOCK* σχετίζονται με την παρουσία ΣΔτ2. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αυτή φαίνεται να είναι η πρώτη εκτενής μελέτη για τα συγκεκριμένα γονίδια και τον ΣΔτ2 σε ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς, όπως ήταν αναμενόμενο, ήταν παχύσαρκοι, σε αντίθεση με τον υπέρβαρο πληθυσμό στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β και Γ). Επιπλέον, είναι σαφές ότι η ομάδα ελέγχου είναι ηλικιακά μεγαλύτερη από την ομάδα των ασθενών, ως αποτέλεσμα του αρχικού σχεδιασμού της μελέτης. Η εφαρμογή της δοκιμασίας με τη μέθοδο της μετάθεσης, επέτρεψε τον υπολογισμό νέων, εμπειρικών, όπως ονομάζονται, τιμών p που ανέδειξαν μια πιθανή συσχέτιση των γονιδίων *PPARA*, *PPARD*, *PKDRJ*, *UTS2*, *CLOCK/TMEM165* και *VAMP2* με τον ΣΔτ2. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα φαίνεται να παρουσιάζουν μια προστατευτική δράση στην εμφάνιση ΣΔτ2. Η πλειοψηφία των πολυμορφισμών που εντοπίστηκαν στο σύνολο των γονιδίων που μελετήθηκαν ανήκει είτε σε εσώνια, είτε σε κωδικοποιούσες περιοχές, η έκφραση των οποίων δεν φαίνεται να επιδρά άμεσα στην τελικά παραγόμενη πρωτεΐνη. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι δεν υπάρχει κάποιος σαφής

μηχανισμός που να εξηγεί επαρκώς την προστατευτική δράση των γονιδίων *CLOCK* στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2. Ο πολυμορφισμός rs1801260 του γονιδίου *CLOCK/TMEM165* έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση ΣΔτ2 σε Ιάπωνες με φυσιολογικό βάρος σώματος.²⁴ Αξίζει να σημειωθεί ότι πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου φαίνεται να προστατεύουν από την εμφάνιση παχυσαρκίας και έμμεσα να συνδέουν τον κικράδιο ρυθμό με την ενεργειακή ομοιόσταση.¹⁰ Μάλιστα, στην περίπτωση του ΣΔτ2, η δυσλειτουργία του κεντρικού βηματοδότη στον υποθάλαμο ήταν αυτή που είχε αρχικά συσχετιστεί με τη νόσο. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι η δυσλειτουργία ενός ενδοκρινούς παγκρεατικού «ρολογιού» διαδραματίζει κεντρικότερο ρόλο στην εμφάνιση ΣΔτ2.²⁵ Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου *PPARA* και ειδικότερα ο πολυμορφισμός rs79700435 έχει συσχετιστεί με την προδιάθεση για εκδήλωση υπερχοληστερολαιμίας,²⁶ ενώ ο πολυμορφισμός rs7291444 του γονιδίου *PKDREJ* έχει συσχετιστεί με την παρουσία αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαυκώματος.²⁷ Από την προστατευτική δράση που αναδεικνύεται στη μελέτη, εξαιρείται ο πολυμορφισμός rs6744132_A/G, που βρίσκεται μεταξύ των γονιδίων *HES6* και *PER2* και σχετίζεται θετικά με τη νόσο. Συγκεκριμένα, τα άτομα με AA γονότυπο φαίνεται να κινδυνεύουν κατά 1,18 φορές περισσότερο να νοσήσουν από ΣΔτ2. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν ανήκει σε κάποιο γονίδιο και επομένως μπορεί μόνο έμμεσα να έχει κάποια βιολογική δράση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παραλλαγές του γονιδίου *PER2* έχουν συσχετιστεί με υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας αλλά και κοιλιακή παχυσαρκία.^{25,28,29}

Περιορισμοί-Μειονεκτήματα. Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά μιας πιθανής συσχέτισης των γονιδίων των κιρκάδιων ρυθμών με τον ΣΔτ2, αν και η μελέτη υπόκειται σε μια σειρά περιορισμών, με πρώτο αυτόν του μεγέθους δείγματος. Μια μελέτη με μεγαλύτερη δύναμη θα ήταν ιδανική. Πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπου η δειγματοληψία της ομάδας ελέγχου περιορίζεται σε λίγες χρονικές στιγμές. Για τον λόγο αυτό, η ηλικία της ομάδας ελέγχου ήταν αυστηρά περιορισμένη και μάλιστα σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε μια προσπάθεια να αποκλειστούν μελλοντικές περιπτώσεις ΣΔτ2 που σε νεαρότερη ηλικία δεν θα είχαν ακόμα εμφανιστεί. Αυτός ο περιορισμός, ωστόσο, είναι πιθανό να επέτρεψε την αναγνώριση προστατευτικών γονιδίων. Ακόμη, η χρήση των τιμών ΓΝ και HbA1c συγκριτικά με τη ΓΝ μόνο, είναι ένα από τα πλεονεκτήματα της μελέτης. Αξίζει να σημειωθεί ως περιορισμός της μελέτης και η απουσία δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, ως μέσο διάγνωσης του ΣΔτ2.

Συμπερασματικά, τα γονίδια *CLOCK* ενδεχομένως να διαδραματίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔτ2 μέσω της απορρύθμισης του κιρκάδιου βηματοδότη που έχει με τη σειρά του επιβλαβείς επιπτώσεις στον μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά και στο σωματικό βάρος. Σε αυτή τη μελέτη συσχέτισης ασθενών-μαρτύρων, προκύπτουν μεταλλάξεις των υποψηφίων γονιδίων που φαίνεται να παρέχουν μια σχετική προστασία από μια μελλοντική εμφάνιση ΣΔτ2, ενώ περιγράφεται μία *de novo* συσχέτιση πολυμορφισμού με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2. Η παρουσία πληθώρας αποτελεσμάτων, αλλά η απουσία τεκμηριωμένης πρωτεϊνικής μεταβολής, αντανακλούν την πολυπλοκότητα της παθογένειας του ΣΔτ2, αλλά και την ανάγκη διενέργειας μελετών σε ζωικά μοντέλα με σκοπό την εκτενέστερη μελέτη του παγκρεατικού «ρολογιού» και τη σχέση του με νοσήματα του μεταβολισμού, όπως ο ΣΔτ2.

Abstract

Tsekmekidou X, Koufakis T, Tsetsos F, Georgitsi M, Theodoridis M, Papanas N, Paschou P, Kotsa K. Variants in CLOCK genes could be associated with lower risk of type 2 diabetes in an elderly Greek population Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 19-26.

Introduction: Recent evidence have linked circadian rhythm dysregulation to increased risk of metabolic

disorders. This study aims to explore a potential association between variation in genes regulating the endogenous circadian timing system (clock genes) and risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a sample of Greek elderly people.

Material and Methods: Variants within *PPARA*, *PPARD*, *CLOCK/TMEM165*, *PER1*, *PER2* and *PER3* genes were genotyped in 716 individuals with T2D (A) and 569 normoglycemic controls (B) and allele frequencies were compared between the groups in a case control study design. Samples were genotyped on Illumina Human PsychArray. Permutation test analysis was implemented to determine statistical significance. To outweigh the possibility of the presence of subjects with prediabetes, controls with HbA1c <5.7% and fasting glucose <100 mg/dl comprised group C (n=393) and a separate analysis was performed.

Results: A protective role against T2D was identified for 14 variants in the *PPARA* gene. Rs7291444, rs36125344, rs6008384 in *PKDREJ* and rs2859389 in *UTS2* demonstrated a protective role against T2D in both analyses. In contrast, rs6744132, located between *HES6* and *PER2*, was positively correlated with T2D risk. Only in the secondary analysis, rs2278637_G/T in *VAMP2* and rs11943456 in *CLOCK/TMEM165* were found to confer protection against T2D. In a recessive model analysis in between all groups *PPARD* variants exhibit a protective role against disease.

Conclusions: Our findings suggest a possible implication of clock genes in T2D susceptibility. Further mechanistic studies are needed to clarify the mechanisms that connect circadian rhythm dysfunction and T2DM pathogenesis.

Βιβλιογραφία

1. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum* (Minneapolis Minn) 2013; 19(1 Sleep Disorders): 132-47.
2. Ramkisoensing A, Meijer JH. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Front Neurol* 2015; 6: 128.
3. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010; 90: 1063-102.
4. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-83.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: 2011-30.

6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157.
7. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)* 2010; 375: 2215-22.
8. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010; 330: 1349-54.
9. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4453-8.
10. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 658-62.
11. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14412-7.
12. Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, et al. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 15-26.
13. Chen L, Yang G. PPARs integrate the mammalian clock and energy metabolism. *PPAR Res* 2014; 2014: 653017.
14. Archer SN, Schmidt C, Vandewalle G, et al. Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 109-26.
15. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms* 2015; 30: 84-94.
16. Blonde L, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology statement on the use of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Endocr Pract* 2010; 16: 155-6.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl.1): S11-S66.
18. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2006; 38: 904-9.
19. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 559.
20. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, et al. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience* 2015; 4: 1-16.
21. Salyakina D, Seaman SR, Browning BL, et al. Evaluation of Nyholt's procedure for multiple testing correction. *Hum Hered* 2005; 60: 19-25.
22. Churchill GA, Doerge RW. Empirical threshold values for quantitative trait mapping. *Genetics* 1994; 138: 963-71.
23. Hendricks AE, Dupuis J, Logue MW, et al. Correction for multiple testing in a gene region. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 414-8.
24. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, et al. Variant of the clock circadian regulator (CLOCK) gene and related haplotypes are associated with the prevalence of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Diabetes* 2016; 8: 667-76.
25. Gale JE, Cox HI, Qian J, et al. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms* 2011; 26: 423-33.
26. Paththinige CS, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 103.
27. Chen F, Klein AP, Klein BEK, et al. Exome array analysis identifies CAV1/CAV2 as a susceptibility locus for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 544-51.
28. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms* 2009; 7: 1-9.
29. Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, et al. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psychobehavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 917-21.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
γονίδια CLOCK
καρδιάς ρυθμός
ηλικιωμένοι
Έλληνες
Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός

Key words:

type 2 diabetes mellitus
CLOCK genes
circadian rhythm
elderly
Greek
Single Nucleotide Polymorphism

Η επίδραση των αναστολέων του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Δ. Πατουλιάς¹
Ι. Ζωγράφου¹
Α. Κατσιμάδου¹
Μ. Τουμπουρέκα²
Κ. Σταυρόπουλος¹
Κ. Ιμπριάλος¹
Γ. Δαμιανίδης³
Σ. Μπακατσέλος³
Χ. Παπαδόπουλος²
Α. Καραγιάννης¹
Μ. Δούμας¹

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔτ2 στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία.

Υλικό και μέθοδος: Η μελέτη διενεργήθηκε από τον Αύγουστο του 2019 έως τον Αύγουστο του 2021, στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, στο ΓΝΘ «Ιπποκράτειο». Στρατολογήθηκαν 46 ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2 και σταθερή αντιδιαβητική και αντιυπερτασική θεραπεία επί εξάμηνο, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν επαρκώς για το ερευνητικό πρωτόκολλο και τις εξετάσεις στις οποίες επρόκειτο να υποβληθούν, και συμμετείχαν κατόπιν ενυπόγραφης συγκατάθεσης. Ακολούθως, τους χορηγήθηκε εμπαγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν εκ νέου στο τέλος της μελέτης, 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με SGLT-2 αναστολέα.

Αποτελέσματα: Συνολικά, συμμετείχαν 46 ασθενείς με ΣΔτ2, με μέση ηλικία $62,89 \pm 8,53$ ετών και μέση διάρκεια ΣΔτ2 $9,72 \pm 6,37$ ετών. Η μέση διάρκεια θεραπείας έφθασε τους $9,98 \pm 3,27$ μήνες. Τριάντα ασθενείς έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη, ενώ 16 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μη σημαντική μείωση της PWV κατά $0,022$ m/s ($p=0,65$), μείωση της ημερήσιας PWV κατά $0,03$ m/s ($p=0,7$) και αύξηση της νυκτερινής PWV κατά $0,03$ m/s ($p=0,33$). Δεν σημειώθηκε αξιόλογη διαφορά των αποτελεσμάτων με βάση το είδος του χορηγούμενου SGLT-2 αναστολέα, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή την προηγούμενη θεραπεία με κατηγορίες φαρμάκων που ελαττώνουν την PWV. Άλλες παράμετροι εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας, όπως ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η κεντρική πίεση παλμού, επίσης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με τη θεραπεία με SGLT-2 αναστολείς, παρά το γεγονός ότι σημειώθηκε αριθμητική μείωση των αξιολογούμενων μεταβλητών.

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Γ' Καρδιολογική Κλινική ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

³ Α' Παθολογική Κλινική ΕΣΥ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

* Η παρούσα μελέτη (διδασκαρική διατριβή) πραγματοποιήθηκε με την οικονομική υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδας) μέσω χορήγησης σχετικής υποτροφίας.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση τόσο της εμπαγλιφλοζίνης όσο και της νταπαγλιφλοζίνης σε παραμέτρους εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μετά από μακρά περίοδο χορήγησης.

Εισαγωγή

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πλέον έναν εδραιωμένο διαγνωστικό και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, ενώ αποτελεί δείκτη βλάβης οργάνων-στόχων. Η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), δηλαδή του κύματος πίεσης που παράγεται κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας και την ακόλουθη εξώθηση του αίματος κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου, αντικατοπτρίζει το “gold standard” στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με μη επεμβατικό τρόπο. Δύο μετα-αναλύσεις της προηγούμενης δεκαετίας έχουν τεκμηριώσει την ισχυρή συσχέτιση της αορτικής σκληρίας με την καρδιαγγειακή νόσο και τη σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα.^{1,2}

Η κριτική αξιολόγηση των σχετικών βιβλιογραφικών δεδομένων οδήγησε στην ενσωμάτωση της αορτικής σκληρίας ως μέτρου εκτίμησης της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς στις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) το 2013, με κατώτερη τιμή τα 10 m/s (σύσταση: Πα, επίπεδο τεκμηρίωσης: Β).³

Η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η αγγειακή φλεγμονή, η επασβέσωση του αρτηριακού τοιχώματος, η υπερούριχαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας.⁴

Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) έχουν τεκμηριώσει την προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας αναφορικά με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁵⁻⁷ Συγχρόνως, έχει δείχθει ισχυρή συσχέτιση και με τις μικρο-αγγειακές επιπλοκές του ΣΔτ2.

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) έχουν τεκμηριωμένη καρ-

διο-προστατευτική δράση, όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των τελευταίων ετών, με ισχυρότερη επίδραση στον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ).⁸ Παρ’ όλα αυτά, οι μηχανισμοί δράσης που ενέχονται στην παρατηρούμενη καρδιο-προστασία δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί.⁹ Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της αρτηριακής σκληρίας με τους προαναφερθέντες παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά και της ισχυρής προγνωστικής της αξίας στην καρδιαγγειακή νόσο, είναι πιθανό η αρτηριακή σκληρία να συνιστά έναν σύγχρονο θεραπευτικό στόχο για τους SGLT-2 αναστολείς, αλλά και έναν μηχανισμό που συμμετέχει στην καρδιο- και νεφρο-προστασία με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων.

Ως εκ τούτου, εκπονήσαμε την παρούσα προοπτική μελέτη, προκειμένου να αξιολογήσουμε την επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.

Υλικό – Μέθοδοι

Η μελέτη διεξήχθη στο ερευνητικό εργαστήριο της Β’ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», περιλαμβάνοντας ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι ανλήθηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο της Κλινικής, καθώς και από το Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας. Επίσης, ασθενείς ανλήθηκαν από την Α’ Παθολογική Κλινική ΕΣΥ του ίδιου νοσοκομείου.

Κριτήρια εισόδου:

- ηλικία ≥ 18 έτη
- διάγνωση ΣΔτ2 ≥ 12 μήνες
- ασθενής για τον οποίο ο θεράπων ιατρός κρίνει ενδεδειγμένη την έναρξη SGLT-2 αναστολέα
- σταθερή αντιυπερτασική και αντιδιαβητική θεραπεία για χρονικό διάστημα ≥ 6 μήνες

Κριτήρια αποκλεισμού:

- αρρυθμία ΑΥ
- νοσηλεία για μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία απορρόθμιση καρδιακής ανεπάρκειας) ή προγραμματισμένη/επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης (στεφανιαίων αρτηριών, καρωτίδων αρτηριών, αρτηριών κάτω

- άκρων) τους τελευταίους 6 μήνες
- ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² επιφανείας σώματος
- δείκτης μάζας σώματος ≥ 45 kg/m²
- χρόνια ηπατική νόσος
- υποκείμενη νεοπλασματική νόσος
- κατάχρηση αλκοόλ ή χρήση ναρκωτικών ουσιών
- κύηση ή λοχεία

Κάθε επιλέξιμος ασθενής, βάσει των ανωτέρω κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, ενημερώθηκε αρχικά για τη συμμετοχή του στη μελέτη παρατήρησης, και υπέγραψε σχετική συγκατάθεση. Στη συνέχεια, υποβαλλόταν αρχικά σε συνέντευξη, με ενδεδεχθή λήψη του ιατρικού ιστορικού, καθώς και λεπτομερή φυσική εξέταση κατά συστήματα.

Στη συνέχεια, ο κάθε ασθενής υπεβλήθη σε αιμοληψία και 24ωρη συλλογή ούρων. Οι συμβατικές εξετάσεις ρουτίνας πραγματοποιήθηκαν με εμπορικά εργαστηριακά αντιδραστήρια στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΓΝΘ «Ιπποκράτειο».

Εφαρμόστηκε η 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης με σύγχρονη εκτίμηση της PWV και των λοιπών δεικτών μακροαγγειακής δυσλειτουργίας με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-graph® NG (IEM, GmbH, Stolberg, Germany). Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιούνταν ανά 20 λεπτά την ημέρα (07:00 έως 23:00) και ανά 30 λεπτά τη νύκτα (23:00 έως 07:00 της επομένης ημέρας). Οι μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση, εφόσον >70% αυτών ήταν έγκυρες. Η κεντρική αρτηριακή πίεση και οι δείκτες εκτίμησης αρτηριακής σκληρότητας αξιολογήθηκαν με τη χρήση της ίδιας συσκευής.

Ο ασθενής προγραμματιζόταν για επαναξιολόγηση 6 μήνες μετά την έναρξη του SGLT-2 αναστολέα (καναγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη), όπου διενεργούνταν εκ νέου ο ανωτέρω παρακλινικός έλεγχος. Αξίζει να σημειωθεί πως κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο επισκέψεων γινόταν τακτική παρακολούθηση είτε με φυσική παρουσία είτε με τηλεφωνική επικοινωνία με τον εκάστοτε ασθενή, προς ανίχνευση τυχόν ανεπιθύμητων συμβάντων, σχετιζόμενων ή μη με τη φαρμακευτική αγωγή, και επαναξιολόγηση της συνέχισης ή της διακοπής του SGLT-2 αναστολέα.

Ορίσαμε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τη

μεταβολή στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία, εκτιμώμενη μέσω της συσκευής Mobil-O-graph® NG (24h PWV, day PWV, night PWV). Αξιολογήσαμε μία σειρά από δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος, ως αναφέρονται παρακάτω:

- Δείκτες μακροαγγειακής δυσλειτουργίας: κεντρική πίεση παλμού (central pulse pressure, cPP), κεντρικός αυξητικός δείκτης (central augmentation index, cAIx), ως εκτιμώνται μέσω της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης
- Αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση)
- Καρδιακή συχνότητα
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (glycated haemoglobin, HbA1c)
- Γλυκόζη νηστείας (fasting plasma glucose, FPG)
- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), ως υπολογίζεται με τη φόρμουλα CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- Βάρος σώματος και δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI)
- Λεύκωμα ούρων 24ώρου
- Λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια
- Ουρικό οξύ ορού
- Αιμοσφαιρίνη – αιματοκρίτης
- Νάτριο ορού
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (CRP, C-reactive protein)

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφησαν συστηματικά τα κάτωθι σημεία ασφαλείας:

- Οποιαδήποτε υπογλυκαιμία και σοβαρή υπογλυκαιμία, σύμφωνα με τους ορισμούς της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA)
- Συμβάν διαβητικής κετοξέωσης ή υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού
- Οποιοδήποτε μείζον καρδιαγγειακό συμβάν

Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων: Εφόσον πρόκειται για μελέτη παρατήρησης με ένα σκέλος, τους ασθενείς με ΣΔτ2 που αξιολογήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέα, και τα δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως και όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αφορούν σε συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές, η στατιστική ανάλυση

πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του συζευγμένου t-test (paired t-test), εφόσον οι μετρούμενες διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ήταν κανονικά κατανομημένες, ή το Wilcoxon signed-rank test, εφόσον οι μετρούμενες διαφορές δεν ακολούθησαν την κανονική κατανομή. Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων ελέγχθηκε στατιστικά με τη χρήση του Shapiro-Wilk test. Επί κανονικής κατανομής των μεταβλητών, επελέγη ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Pearson, ενώ επί μη κανονικής κατανομής επελέγη η συσχέτιση Spearman. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου RStudio Desktop 1.1.453.

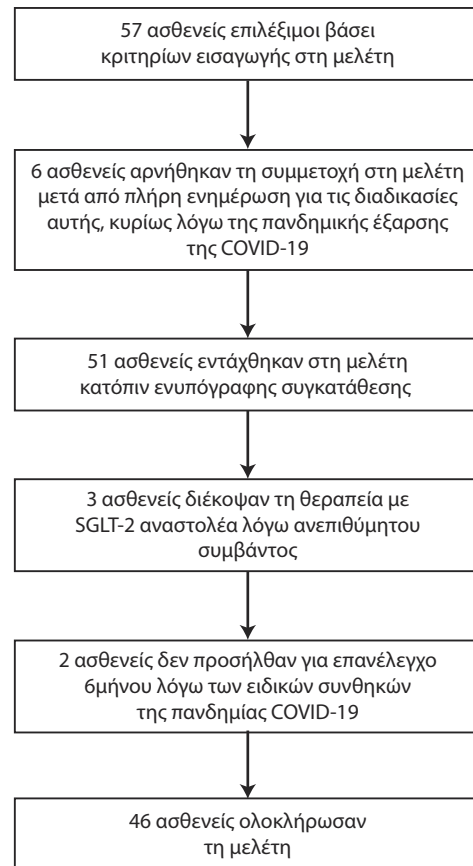
Το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης καταχωρήθηκε στη διεθνή βάση κλινικών δοκιμών International Standard Registered Clinical/Social Study Number (ISRCTN) registry, με αριθμό καταχώρησης ISRCTN88851713.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ στην υπ' αριθμόν 4/17.7.2019 (αριθμός πρωτοκόλλου: 4.91) συνεδρίασή της.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με την οικονομική υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδας) μέσω χορήγησης σχετικής υποτροφίας. Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες προς το Διοικητικό Συμβούλιο της Εταιρείας για την αρωγή τους στην ερευνητική αυτή προσπάθεια.

Αποτελέσματα

Συνολικά, 46 ασθενείς με ΣΔτ2 συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Η μέση (\pm σταθερή απόκλιση) ηλικία των ασθενών αυτών ήταν $62,89 \pm 8,53$ έτη, ενώ η μέση διάρκεια του ΣΔτ2 ήταν $9,72 \pm 6,37$ έτη. Εκ των ασθενών αυτών, 29 ήταν άνδρες (63,04%), ενώ 17 ήταν γυναίκες (36,96%). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 30 ασθενείς έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη, ενώ 16 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Όλοι οι ασθενείς ήταν καυκάσιες φυλής. Πρέπει να αναφερθεί το γεγονός πως, δεν κατέστη πάντα δυνατή η επανεξέταση των ασθενών ακριβώς στους 6 μήνες, λόγω αδυναμίας πρόσβασης είτε στα εξωτερικά ιατρεία είτε στην κλινική, εξαιτίας της διενέργειας της μελέτης εν μέσω της πανδημίας COVID-19, με αποτέλεσμα η μέση διάρκεια παρακολούθησης να είναι



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση συμμετοχής ασθενών στη μελέτη.

$9,98 \pm 3,27$ μήνες. Ως εκ τούτου, αποτελεί τη μελέτη με το μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης που είναι διαθέσιμη έως αυτή τη στιγμή στη διεθνή βιβλιογραφία. Η διαγραμματική απεικόνιση της συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη αποδίδεται στην Εικόνα 1.

Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με ΣΔτ2. Όπως φαίνεται χαρακτηριστικά, πρόκειται για ασθενείς υπέρβαρους ή παχύσαρκους, με σχετικά μεγάλη διάρκεια ΣΔτ2 και πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο, οι οποίοι είχαν πολλές και σημαντικές καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα βασικά στοιχεία που αφορούν στην αγωγή που λάμβαναν οι συμμετέχοντες ασθενείς. Το 93,5% των συμμετεχόντων ελάμβανε θεραπεία με μετφορμίνη, το 28,3% ελάμβανε ινσουλινοθεραπεία, το 32,6% GLP-1 ανάλογο, ενώ το 39,1% των συμμετεχόντων ελάμβανε DPP-4 αναστολέα. Συγχρόνως, σημειώ-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη.

Δημογραφικό χαρακτηριστικό	Τιμή
Αριθμός συμμετεχόντων	46
Άρρεν φύλο	29 (63,04%)
Ηλικία (έτη)	62,89 ± 8,53
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	9,72 ± 6,37
Βάρος σώματος (kg)	90,04 ± 17,4
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	31,25 ± 5,8
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	7,48 ± 1,51
Καρδιαγγειακή νόσος	26 (56,5%)
Αρτηριακή υπέρταση	32 (69,6%)
Στεφανιαία νόσος	14 (30,4%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	5 (10,9%) [†]
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	7 (15,2%)
Περιφερική αγγειοπάθεια	2 (4,4%)
Δυσλιπιδαιμία	28 (60,9%)
Χρόνια νεφρική νόσος	3 (5,5%)
Κολπική μαρμαρυγή	1 (2,2%)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	10 (21,8%)
Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ύπνου	7 (15,2%)

* Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (± σταθερή απόκλιση).

[†] Όλοι ήταν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

νονται χαμηλά ποσοστά προηγούμενης χρήσης πιογλιταζόνης και σουλφονουριδίων. Αναφορικά με λοιπές κατηγορίες φαρμάκων, το 63% των ασθενών ελάμβανε αναστολέα του ΣΡΑΑ προ της ένταξης στη μελέτη, το 39% ελάμβανε διουρητικό, το 50% βρισκόταν ήδη σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (στο πλαίσιο πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης), ενώ το 67,4% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με στατίνη.

Η ομάδα ασθενών που έλαβε εμπιαγλιφλοζίνη και η ομάδα ασθενών που έλαβε νταπαγλιφλοζίνη κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά δημογραφικά ή τη φαρμακοθεραπεία προ της ένταξης στη μελέτη, με εξαίρεση τη λήψη σουλφονουριδίων, η οποία ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα της εμπιαγλιφλοζίνης.

Πίνακας 2. Φαρμακοθεραπεία συμμετεχόντων προ της ένταξης.

Φάρμακο	Αριθμός και ποσοστό (%) ασθενών που ελάμβαναν προ ένταξης στη μελέτη
Ινσουλίνη	13 (28,3%)
Μετφορμίνη	43 (93,5%)
GLP-1 ανάλογα	15 (32,6%)
DPP-4 αναστολείς	18 (39,1%)
Πιογλιταζόνη	1 (2,1%)
Σουλφονουριδίες	6 (13%)
Αναστολείς ΣΡΑΑ	29 (63%)
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	13 (28,2%)
Διουρητικά	18 (39%)
Β-αποκλειστές	18 (39%)
Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες	23 (50%)
Στατίνη	31 (67,4%)

Αξίζει να σημειωθεί πως δεν σημειώθηκαν μεταβολές στη λοιπή φαρμακευτική αγωγή των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εκτίμηση περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας

Αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή τη μεταβολή στην PWV, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση των SGLT-2 αναστολέων. Συγκεκριμένα, η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μείωση της PWV κατά 0,022 m/s ($p=0,65$), μείωση της ημερήσιας PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,7$) και αύξηση της νυκτερινής PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,33$).

Επιμέρους στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η εμπιαγλιφλοζίνη επέφερε μη σημαντική μείωση της PWV κατά 0,16 m/s ($p=0,93$), της ημερήσιας PWV κατά 0,17 m/s ($p=0,92$) και της νυκτερινής PWV κατά 0,14 m/s ($p=0,92$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μη σημαντική αύξηση της PWV κατά 0,05 m/s ($p=0,19$), της ημερήσιας PWV κατά 0,04 m/s ($p=0,24$) και της νυκτερινής PWV κατά 0,12 m/s ($p=0,07$).

Αναφορικά με τη μεταβολή του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου με τη χρήση SGLT-2 αναστολέων βάσει του ιστορικού προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς

Πίνακας 3. Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Μεταβλητή	Έναρξη μελέτης	Τέλος παρακολούθησης	Μεταβολή	p value
PWV (m/s)	8,96 ± 1,24	8,94 ± 1,27	-0,02	0,65
Daytime PWV (m/s)	9,01 ± 1,25	8,98 ± 1,27	-0,03	0,7
Nighttime PWV (m/s)	8,83 ± 1,22	8,86 ± 1,29	0,03	0,33
PWV (m/s)-EMPA	8,66 ± 1,14	8,49 ± 1,22	-0,16	0,93
Daytime PWV (m/s)-EMPA	8,68 ± 1,15	8,51 ± 1,2	-0,17	0,91
Nighttime PWV (m/s)-EMPA	8,58 ± 1,1	8,44 ± 1,32	-0,14	0,92
PWV (m/s)-DAPA	9,12 ± 1,28	9,17 ± 1,25	0,05	0,19
Daytime PWV (m/s)-DAPA	9,18 ± 1,29	9,22 ± 1,25	0,04	0,24
Nighttime PWV (m/s)-DAPA	8,96 ± 1,27	9,08 ± 1,24	0,12	0,07
AIx (%)	26,22 ± 5,33	24,74 ± 5,07	-1,48	0,99
AIx (%) -EMPA	26,13 ± 5,95	25,31 ± 4,62	-0,99	0,78
AIx (%) - DAPA	26,26 ± 5,06	24,43 ± 5,34	-1,83	0,99
c PP (mmHg)	50,3 ± 9,56	47,85 ± 8,53	-2,99	0,99
c PP (mmHg)-EMPA	50,5 ± 9,58	46,38 ± 6,31	-4	0,97
c PP (mmHg)-DAPA	50,2 ± 9,72	48,63 ± 9,51	-1,57	0,9

*Τα δεδομένα παρατίθενται με τη μορφή: μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση.

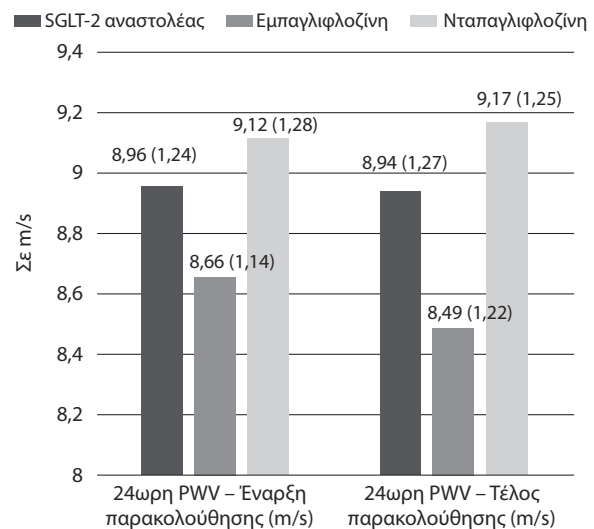
** EMPA: εμπαγλιφλοζίνη, DAPA: νταπαγλιφλοζίνη

με θετικό ιστορικό σημειώθηκε μη σημαντική μείωση της PWV κατά 0,015 m/s ($p=0,59$), ενώ σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σημειώθηκε μείωση της PWV κατά 0,03 m/s ($p=0,63$). Αναφορικά με την ημερήσια PWV, σημειώθηκε μείωση τόσο σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ($\Delta=-0,01$ m/s, $p=0,6$), όσο και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ($\Delta=-0,06$ m/s, $p=0,73$). Αντίθετα, σημειώθηκε αύξηση της νυκτερινής PWV τόσο σε ασθενείς με ($\Delta=0,02$ m/s, $p=0,38$) όσο και σε ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ($\Delta=0,04$ m/s, $p=0,38$), χωρίς και πάλι να αναδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων.

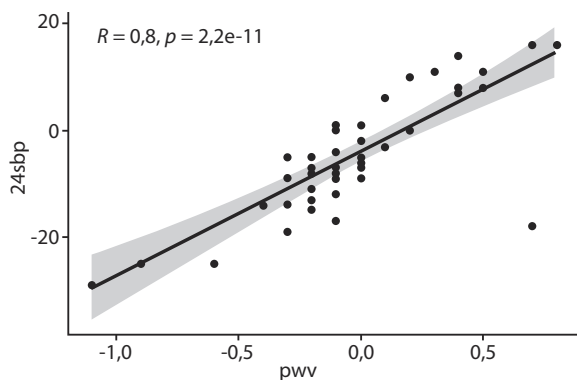
Δεν σημειώθηκε σημαντική συσχέτιση της μεταβολής της 24ωρης PWV με το ιστορικό μειζόνων συννοσηροτήτων, όπως αρτηριακή υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσος, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλιπιδαιμία.

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στην Εικόνα 2 συνοψίζεται η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην 24ωρη περιπατητική PWV.

Περαιτέρω ανάλυση στη μελέτη μας ανέδειξε ισχυρή και θετική συσχέτιση της 24ωρης PWV με το βάρος σώματος ($r=0,8$, $p<0,001$), τη ΣΑΠ ιατρείου ($r=0,58$, $p<0,001$), τη ΔΑΠ ιατρείου ($r=0,43$, $p=0,003$), την 24ωρη ΣΑΠ ($r=0,8$, $p<0,001$) (Εικόνα 3), την 24ωρη ΔΑΠ ($r=0,56$,



Εικόνα 2. Επίδραση της θεραπείας με SGLT-2 αναστολείς στην 24-ωρη περιπατητική PWV.



Εικόνα 3. Συσχέτιση της 24ωρης PWV με την 24ωρη ΣΑΠ στον υπό μελέτη πληθυσμό.

$p < 0,001$), την κεντρική ΣΑΠ ($r = 0,82$, $p < 0,001$), την κεντρική ΔΑΠ ($r = 0,64$, $p < 0,001$), την κεντρική πίεση παλμού ($r = 0,79$, $p < 0,001$) και τον Aix ($r = 0,49$, $p = 0,0004$).

Υπόλοιπες παράμετροι περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας

Αξιολογήσαμε επίσης την επίδραση των SGLT-2 αναστολέων σε δύο επιπρόσθετους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, τον κεντρικό αυξητικό δείκτη (ή δείκτη υποβοήθησης) σταθμισμένο σε καρδιακή συχνότητα 75 σφύξεων/λεπτό (Augmentation index – Aix @ 75bpm) και την κεντρική πίεση παλμού (cPP – central pulse pressure), όπως αυτά προκύπτουν από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης, και τα οποία ορίστηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος. Ο δείκτης υποβοήθησης προκύπτει από την κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης, ως η διαφορά μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής προς την πίεση παλμού επί τοις εκατό.

Αναφορικά με το Aix η θεραπεία με SGLT-2 αναστολείς επέφερε μη σημαντική μείωση κατά 1,48% ($\Delta = -1,48\%$, $p = 0,99$), με την εμπραγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 0,99% ($\Delta = -0,99\%$, $p = 0,78$) και την νταπαγλιφλοζίνη κατά 1,83% ($\Delta = -1,83\%$, $p = 0,99$). Όσον αφορά στην επίδραση των μελετούμενων φαρμάκων στη cPP, παρατηρήσαμε ότι οι SGLT-2 αναστολείς επέφεραν μη σημαντική μείωση κατά 2,99 mmHg ($\Delta = -2,99$ mmHg, $p = 0,99$), με την εμπραγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 4 mmHg ($\Delta = -4$ mmHg, $p = 0,97$) και την νταπαγλιφλοζίνη να επιφέρει μείωση κατά 1,57 mmHg ($\Delta = -1,57$ mmHg, $p = 0,9$). Αξίζει να αναφερθεί πως

δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των αποτελεσμάτων από το υπόβαθρο ή όχι καρδιαγγειακής νόσου για καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους.

Υπο-ανάλυση παραμέτρων περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας βάσει υποκειμένης θεραπευτικής αγωγής

Διενεργήθηκε υπο-ανάλυση της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στις 3 αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας, βάσει υποκειμένης θεραπευτικής αγωγής με σημαντική επίδραση στην αρτηριακή σκληρία (αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, ανταγωνιστές ΣΡΑΑ, στατίνες), βάσει της σχετικής βιβλιογραφίας.¹⁰⁻¹³ Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας με βάση την υποκειμένη θεραπεία με αναστολέα ΣΡΑΑ (ναι/όχι), αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 (ναι/όχι) και στατίνη (ναι/όχι) προ της ένταξης στη μελέτη.

Στον Πίνακα 4 φαίνεται πως οι δύο ομάδες ασθενών (χορήγηση εμπραγλιφλοζίνης έναντι νταπαγλιφλοζίνης) δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τη μεταβολή που επιτεύχθηκε στις αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας.

Πίνακας 4. Αξιολόγηση διαφοράς μεταξύ εμπραγλιφλοζίνης και νταπαγλιφλοζίνης αναφορικά με την επιτευχθείσα μεταβολή στις παραμέτρους εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας.

Μεταβολή μεταβλητής	Εμπραγλιφλοζίνη έναντι νταπαγλιφλοζίνης	p value
Δ 24-h PWV (m/s)	-0,085	0,19
Δ daytime PWV (m/s)	-0,07	0,27
Δ nighttime PWV (m/s)	-0,085	0,09
Δ Aix (%)	0,57	0,074
Δ cPP (mm Hg)	-4,71	0,26

Κεντρική αρτηριακή πίεση

Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέων επέφερε μείωση της κεντρικής ΣΑΠ (cSBP) κατά 3,99 mmHg και της κεντρικής ΔΑΠ (cDBP) κατά 2,52 mmHg, χωρίς όμως κάποιο αποτέλεσμα να αποδειχθεί στατιστικά σημαντικό ($p = 0,99$ και για τα δύο καταληκτικά σημεία).

Πίνακας 5. Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στις αξιολογούμενες παραμέτρους κεντρικής αρτηριακής πίεσης.

Μεταβλητή	Έναρξη μελέτης	Τέλος παρακολούθησης	Μεταβολή	p value
cSBP (mm Hg)	115,5 ± 12,91	111,5 ± 11,37	-3,99	0,99
cDBP (mm Hg)	78,3 ± 8,96	75,78 ± 7,6	-2,52	0,99
cSBP (mm Hg)- EMPA	117,19 ± 13,78	111,63 ± 7,49	-5,56	0,99
cDBP (mm Hg)- EMPA	80,25 ± 8,64	76,94 ± 6,06	-3,31	0,99
cSBP (mm Hg)- DAPA	114,83 ± 12,58	112,63 ± 13,09	-2,99	0,92
cDBP (mm Hg)- DAPA	77,27 ± 9,1	75,17 ± 8,33	-2,1	0,97

*Τα δεδομένα παρατίθενται με τη μορφή: μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. ** EMPA: εμπαγλιφλοζίνη, DAPA: νταπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της cSBP κατά 5,56 mmHg ($p=0,99$) και της cDBP κατά 3,31 mmHg ($p=0,99$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μειώσεις κατά 2,99 mmHg ($p=0,92$) και 2,1 mmHg ($p=0,97$) για cSBP και cDBP, αντίστοιχα.

Αξιίζει να αναφερθεί πως δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των αποτελεσμάτων από το ιστορικό ή όχι καρδιαγγειακής νόσου για καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

24ωρη αρτηριακή πίεση

Η χορήγηση SGLT-2 αναστολέων επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 5 mmHg ($p=0,99$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 2,09 mmHg ($p=0,99$). Η επαγόμενη μεταβολή της ημερήσιας ΣΑΠ ανήλθε σε -4,99 mmHg ($p=0,99$) και της ημερήσιας ΔΑΠ σε -2,65 mmHg ($p=0,99$), ενώ της νυκτερινής ΣΑΠ σε -2,99 mmHg ($p=0,91$) και της νυκτερινής ΔΑΠ σε -1,39 mmHg ($p=0,9$).

Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 7 mmHg ($p=0,98$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 2,99 mmHg ($p=0,96$), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 4,5 mmHg ($p=0,93$) και της 24ωρης ΔΑΠ κατά 1,9 mmHg ($p=0,96$). Εκ νέου, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου προ της ένταξης στη μελέτη δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά στις ανωτέρω μεταβολές.

Λοιπά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 1,5 mg/dL ($p=0,04$). Κατεδείχθη σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη κατά 2,31%

($p<0,001$) και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,75 g/dL ($p<0,001$). Η εμπαγλιφλοζίνη επέφερε αύξηση του αιματοκρίτη κατά 1,58% και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,49 g/dL ($p=0,001$ και για τις δύο μεταβολές), ενώ η νταπαγλιφλοζίνη επέφερε αύξηση του αιματοκρίτη κατά 2,7% και της αιμοσφαιρίνης κατά 0,89 g/dL ($p<0,001$ και για τις δύο μεταβολές). Το ιστορικό υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου δεν επηρέασε καμία από τις ανωτέρω παρατηρούμενες μεταβολές.

Αναφορικά με τα λοιπά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή σε κανένα εξ αυτών.

Σημειώνεται ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μείωση της αποβολής λευκώματος στα ούρα 24ώρου κατά 18,2 mg ($p=0,98$), χωρίς να σημειώνεται διαφορά της επίδρασης αυτής μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και νταπαγλιφλοζίνης. Υπο-ανάλυση με βάση το υπόβαθρο λήψης αναστολέα του ΣΡΑΑ δεν ανέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρατηρούμενη μεταβολή στην 24ωρη αποβολή λευκώματος.

Ανεπιθύμητα συμβάντα

Δεν σημειώθηκε κανένα μείζον ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια διενέργειας της μελέτης. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν από ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο, το οποίο δεν απαίτησε τη βοήθεια τρίτου ατόμου για να αναταχθεί. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας τόσο με τη χορήγηση της εμπαγλιφλοζίνης όσο και με τη χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης.

Συζήτηση

Στην παρούσα προοπτική, μη τυχαίοποιημένη, κλινική μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε πως η μακρά χορήγηση SGLT-2 αναστολέων σε 46 ασθενείς

με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν ελάττωσε σημαντικά την περιπατητική αρτηριακή σκληρία. Σχετικά με τους υπόλοιπους δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας φάνηκε πως η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε μη σημαντική μείωση σε Aix και cPP. Η υπο-ανάλυση δεδομένων με βάση το είδος του χορηγούμενου SGLT-2 αναστολέα (εμπαγλιφλοζίνη ή νταπαγλιφλοζίνη) δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά σε καμία από τις αξιολογούμενες παραμέτρους περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας. Επίσης, η υπο-ανάλυση δεδομένων με βάση το ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στις εν λόγω παραμέτρους. Τέλος, όταν αξιολογήθηκε η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην 24ωρη PWV με βάση την προϋπάρχουσα θεραπεία με άλλες κατηγορίες φαρμάκων που αποδεδειγμένα ελαττώνουν την PWV, όπως οι αναστολείς του ΣΡΑΑ, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 και οι στατίνες,¹⁰⁻¹³ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση αυτής της νέας κατηγορίας αντιδιαβητικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σε μία μικρή μελέτη επί συνόλου 26 ασθενών παρατηρήθηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης (n=16) έναντι υδροχλωροθειαζιδης (n=10), σε ασθενείς με ΣΔτ2 επάγει μία σημαντική, οξεία μείωση της PWV, μετά από μόλις δύο ημέρες θεραπείας (ομάδα νταπαγλιφλοζίνης: μεταβολή από 10,1±1,6 σε 8,8±1,6 m/s· ομάδα υδροχλωροθειαζιδης: μεταβολή από 11,0±2,8 σε 11,1±2,6 m/s, $p<0,05$).¹⁴ Σε πιο πρόσφατη μελέτη παρατήρησης σε σύνολο 41 ασθενών με ΣΔτ2 σημειώθηκε πως η χορήγηση λουσεογλιφλοζίνης δεν επηρέασε σημαντικά την PWV τόσο στις 4 εβδομάδες όσο και στις 12 εβδομάδες θεραπείας ($p=0,376$ και $0,281$, αντίστοιχα).¹⁵ Σε άλλη, επίσης πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρατήρησης επί συνόλου 26 ασθενών με ΣΔτ2 φάνηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της PWV από 9,65 (8,75-11,2) σε 9,1 (8,4-10,1) m/s ($p=0,02$) μετά από 12 μήνες θεραπευτικής παρέμβασης.¹⁶

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης επί συνόλου 71 ασθενών με ΣΔτ2 φάνηκε πως η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου οδηγεί σε

μία σημαντική ελάττωση της PWV (διαφορά εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου: $-0,08\pm 0,35$ m/s, $p=0,016$), ελαττώνοντας επίσης σημαντικά την κεντρική ΣΑΠ και ΔΑΠ, καθώς και την κεντρική πίεση παλμού.¹⁷

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε σύνολο 30 ασθενών με ΣΔτ2 και ΑΥ, οι μισοί τυχαιοποιήθηκαν σε καναγλιφλοζίνη και οι μισοί σε περινδοπρίλη.¹⁸ Μετά από 6 μήνες θεραπείας, στατιστικά σημαντική μείωση της PWV σημειώθηκε και στις 2 ομάδες ασθενών (ομάδα καναγλιφλοζίνης: μεταβολή από 12 ± 3 σε $8,5\pm 2$ m/s, $p<0,05$ · ομάδα περινδοπρίλης: μεταβολή από $11,6\pm 2$ σε 8 ± 3 m/s, $p<0,025$).

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης μελετήθηκαν 59 ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε νταπαγλιφλοζίνη και ακολούθως σε εικονικό φάρμακο.¹⁹ Οι ερευνητές κατέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου για 6 εβδομάδες ελάττωσε σημαντικά την 24ωρη ΣΑΠ ($p=0,021$), την 24ωρη ΔΑΠ ($p=0,027$), ενώ ελάττωσε επίσης σημαντικά σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα την κεντρική ΣΑΠ και την κεντρική ΔΑΠ ($p=0,035$ και $0,020$, αντίστοιχα), χωρίς όμως σημαντική μεταβολή έναντι του εικονικού φαρμάκου. Συγχρόνως, καταδείχτηκε πως η θεραπεία με νταπαγλιφλοζίνη δεν επηρέασε σημαντικά δείκτες μακροαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως η κεντρική πίεση παλμού ($p=0,405$) και ο κεντρικός αυξητικός δείκτης ($p=0,929$).¹⁹

Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα προκύπτουν και από την υπο-ανάλυση της μελέτης EMPA-REG, σύμφωνα με την οποία, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου μείωσε σημαντικά την πίεση παλμού ($p<0,001$), χωρίς να επηρεάζει σημαντικά τον δείκτη αρτηριακής σκληρυνσης από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ (AASI – Ambulatory Arterial Stiffness Index) ($p=0,059$).²⁰

Η μεγαλύτερη ως τώρα διαθέσιμη στη βιβλιογραφία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή δημοσιεύτηκε το 2021. Μελετήθηκαν 85 ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε νταπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για 12 εβδομάδες.²¹ Οι ασθενείς της μελέτης υπεβλήθησαν σε καταγραφή της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας πριν και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της παρέμβασης, με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-graph® NG (IEM, GmbH, Stolberg, Germany). Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί συγχρόνως την πρώτη κλινική δοκιμή που

αξιολόγησε την επίδραση ενός SGLT-2 αναστολέα στην 24ωρη PWV. Οι ερευνητές κατέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου επέφερε στις 12 εβδομάδες στατιστικά σημαντική μείωση της 24ωρης PWV (υπολογιζόμενη διαφορά: $-0,16 \pm 0,32$ με νταπαγλιφλοζίνη έναντι $0,02 \pm 0,27$ εικονικού φαρμάκου, $p=0,007$), με σημαντική μείωση επίσης στην 24ωρη πίεση παλμού ($p=0,019$).²¹

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε σύνολο 160 ασθενών με ΣΔτ2 και σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ινσουλίνη glargine, λιραγλουτιδίη, εμπαγλιφλοζίνη ή συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και λιραγλουτιδής, φάνηκε ότι η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επιτυγχάνει σημαντική μείωση στην αρτηριακή σκληρία.²² Συγκεκριμένα, στην ομάδα των 40 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εμπαγλιφλοζίνη, με αρχική τιμή PWV $12 \pm 2,8$ m/s, σημειώθηκε μείωση σε $11,4 \pm 2,4$ m/s ($\Delta = -5,3\%$) στους 4 μήνες, και περαιτέρω μείωση σε $10,9 \pm 2,1$ m/s ($\Delta = -10,1\%$, $p < 0,05$) στους 12 μήνες.²² Φάνηκε, δε, ότι ο συνδυασμός με λιραγλουτιδίη προσφέρει στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στους 4 όσο και στους 12 μήνες, ανοίγοντας νέες προοπτικές στην καρδιο-προστασία με τον συνδυασμό των δύο αντιδιαβητικών κατηγοριών, οι οποίες πιθανόν να παρέχουν συνεργική καρδιαγγειακή προστατευτική δράση.

Στη μοναδική έως τώρα διαθέσιμη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε την επίδραση SGLT-2 αναστολέα στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΚΑεΚΕ, φάνηκε πως η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 74 ασθενείς επέφερε στατιστικά σημαντική ελάττωση της στατικής αρτηριακής σκληρίας μετά από 3 μήνες θεραπείας ($-0,5 \pm 0,2$ m/s, $p=0,021$), χωρίς όμως να επιφέρει σημαντική ελάττωση στη στατική αρτηριακή σκληρία στην ίδια ομάδα ασθενών ($-0,1 \pm 0,2$ m/s, $p=0,67$).²³

Συνολικά, οι έως τώρα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει στατιστικά σημαντική ελάττωση στην PWV με τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέων. Οι μοναδικές μελέτες οι οποίες έχουν αξιολογήσει την περιπατητική αρτηριακή σκληρία είναι αυτές των Papadoulou και συν. και Strieter και συν., με τη χρήση της συσκευής καταγραφής Mobil-O-graph® NG PWA,^{21,17} ενώ οι λοιπές διαθέσιμες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη στατική, εκτιμώμενη σε συνθήκες ιατρείου, PWV.

Αναφορικά με τους λοιπούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στη μελέτη μας διαπιστώθηκε πως

η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα σε μακροχρόνια βάση οδηγεί σε μείωση της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης ΑΠ, μείωση του σωματικού βάρους, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, μείωση της CRP ορού, μείωση του ουρικού οξέος ορού, μείωση της αποβολής λευκώματος 24ώρου, χωρίς όμως να φθάσει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να αποδοθούν στο μικρό μέγεθος δείγματος.

Οι διαφορές των αποτελεσμάτων της μελέτης μας και των ανωτέρω αναφερόμενων μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορές στα βασικά δημογραφικά των συμμετεχόντων ασθενών, ενώ σαφώς το μικρό μέγεθος δείγματος πιθανόν διαδραματίζει βασικό περιορισμό στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παρ' όλα αυτά, αξίζει να τονιστεί ότι στη μελέτη μας η σχετική συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης, της καρδιαγγειακής νόσου, της στεφανιαίας νόσου και της ΚΑ ήταν 69,6%, 56,5%, 30,4% και 10,9%, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας έναν ιδιαίτερα επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, στη δική μας μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, με το βάρος σώματος και τον ΔΜΣ στην πολυπαραγοντική ανάλυση να αναδεικνύονται ως μείζονες παράγοντες που επηρεάζουν την PWV. Τα δεδομένα αυτά πιθανόν να επεξηγούν εν μέρει και την έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, συγκριτικά με τους λιγότερο «επιβαρυσμένους» πληθυσμούς ασθενών που εντάχθηκαν στις προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές.

Διαπιστώθηκε στη μελέτη η σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη, εύρημα το οποίο είναι σταθερό με τη χορήγηση SGLT-2 αναστολέων.²⁴ Τέλος, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης στους συμμετέχοντες στη μελέτη, εύρημα συμβατό με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, το οποίο πιθανόν σχετίζεται με την παρατηρούμενη αιμοσυμπύκνωση,²⁵ αλλά και την αύξηση της καμπεστερόλης, μορίου που αυξάνει την απορρόφηση της χοληστερόλης.²⁶ Σε ενδιαφέρουσα, μικρή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από τους Fadini και συν. τεκμηριώθηκε πως η χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα της HDL-χοληστερόλης, κυρίως όπως εκφράζεται από τη δραστηριότητα ενζύμων που εμπλέκονται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητές της.²⁷

Αναγνωρίζονται ως μείζονες περιορισμοί της παρούσας μελέτης παρατήρησης ο τύπος της μελέτης και το μικρό μέγεθος δείγματος. Φυσικά, βασικός περιορισμός της μελέτης είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου

για τη συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στην αρτηριακή σκληρία. Δεδομένου του μικρού αριθμού συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη, δεν καθίσταται εφικτό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τη συγκριτική επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης και της νταπαγλιφλοζίνης στην περιπατητική αρτηριακή σκληρία. Τέλος, πιθανό περιορισμό στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης, αποτελεί το γεγονός ότι αυτή διεξήχθη εν μέσω πανδημίας COVID-19, η οποία επέφερε μία σειρά μεταβολών τόσο στη φυσική δραστηριότητα των ασθενών όσο και στον τρόπο ζωής και τη γενικότερη υγεία τους, ενώ αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα στη στρατολόγηση περισσότερων ασθενών.

Συμπέρασμα

Συνολικά, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση τόσο της εμπαγλιφλοζίνης όσο και της νταπαγλιφλοζίνης σε παραμέτρους εκτίμησης της περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μετά από μακρά περίοδο χορήγησης. Συνεπώς, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν υποστηρίζουν την άποψη πως η καρδιο-προστασία που παρατηρείται με τους SGLT-2 αναστολείς οφείλεται εν μέρει στη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας. Επιπρόσθετα, ακόμα και στις μελέτες που καταδείχτηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, το εύρημα ήταν πολύ μικρό, ώστε να έχει ουσιαστική κλινική αξία και σημασία.

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμία.

Abstract

Patoulias D, Zografou I, Katsimardou A, Toumpourleka M, Stavropoulos K, Imprialos K, Damianidis G, Bakatselos S, Papadopoulos C, Karagiannis A, Doumas M. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ambulatory arterial stiffness indices in patients with type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 27-39.

Objective: The aim of the present observational study was to assess the effect of long-term SGLT-2 inhibitor treatment on ambulatory arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods: The present study was conducted from August 2019 to August 2021 in the Diabetes Centre of the Second Propaedeutic Department of

Internal Medicine in General Hospital of Thessaloniki “Ippokrateio”. In total, 46 adult subjects with T2DM and stable antidiabetic and antihypertensive medication for the last 6 months were enrolled. Patients were informed about the research protocol and relevant examinations and participated after providing a written informed consent. Patients were prescribed either empagliflozin or dapagliflozin, according to treating physician’s clinical discretion. Follow-up visit was planned 6 months after the initiation of treatment with a SGLT-2 inhibitor.

Results: Forty-six patients with T2DM, with a mean age of 62.89 ± 8.53 years and a mean T2DM duration of 9.72 ± 6.37 years were recruited. Mean duration of treatment was 9.98 ± 3.27 months. Thirty patients received dapagliflozin, while 16 patients received empagliflozin. It was demonstrated that SGLT-2 inhibitors resulted in a non-significant decrease in PWV (treatment change = -0.022 m/s, $p=0.65$); SGLT-2 inhibitors produced a non-significant decrease in daytime PWV (treatment change = -0.03 m/s, $p=0.7$) and a non-significant increase in nighttime PWV (treatment change = 0.03 m/s, $p=0.32$). History of established cardiovascular disease did not significantly affect the observed effects. Other markers of ambulatory arterial stiffness, such as augmentation index and central pulse pressure, were also not significantly affected, despite being numerically decreased.

Concerning the rest efficacy outcomes of interest, a significant increase in hematocrit and hemoglobin levels, along with a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol levels were observed after treatment with SGLT-2 inhibitors. However, SGLT-2 inhibitors treatment did not have a significant effect on other parameters of interest, such as 24-h and office blood pressure levels, along with the remaining lipid parameters, 24-h urine protein excretion, serum uric acid and C-reactive protein levels. No serious adverse events were observed.

Conclusion: The present study failed to demonstrate a significant effect of empagliflozin and dapagliflozin on ambulatory arterial stiffness indices among patients with T2DM and either established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors.

Βιβλιογραφία

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
2. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse

- wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636-46.
3. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
 4. *Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al; French Study Group on Arterial Stiffness.* Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension* 2018; 72: 796-805.
 5. *Mansour AS, Yannoutsos A, Majahalme N, et al.* Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2013; 31(8): 1584-92.
 6. *Cardoso CRL, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF.* Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3772-8.
 7. *Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, Nystrom FH.* Aortic pulse wave velocity predicts incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated in primary care. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1223-8.
 8. *Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 5; 393(10166): 30]. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
 9. *Cowie MR, Fisher M.* SGLT2 inhibitors: Mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 761-72.
 10. *Li X, Chang P, Wang Q, et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020: 7056184.
 11. *Sakima A, Arima H, Matayoshi T, Ishida A, Ohya Y.* Effect of mineralocorticoid receptor blockade on arterial stiffness and endothelial function: A meta-analysis of randomized trials. *Hypertension* 2021; 77: 929-37.
 12. *Peng F, Pan H, Wang B, Lin J, Niu W.* The impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness: A meta-analysis. *Hypertens Res* 2015; 38: 613-20.
 13. *Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A.* Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017; 227: 338-41.
 14. *Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al.* Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 138.
 15. *Kario K, Okada K, Murata M, et al.* Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 1585-93.
 16. *Hidalgo Santiago JC, Maraver Delgado J, Cayón Blanco M, López Saez JB, Gómez-Fernández P.* Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2020; 154: 171-4.
 17. *Striepe K, Jumar A, Ott C, et al.* Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 136: 1167-9.
 18. *Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA.* Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: Blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019; 37: 636-42.
 19. *Ott C, Jumar A, Striepe K, et al.* A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 26.
 20. *Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al.* Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1180-93.
 21. *Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al.* Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
 22. *Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015716.
 23. *Kolwelter J, Bosch A, Jung S, et al.* Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 5327-37.
 24. *Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, et al.* Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 827-41.
 25. *Lund SS, Sattar N, Salsali A, Neubacher D, Ginsberg HN.* Potential contribution of haemoconcentration to changes in lipid variables with empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of pooled data from four phase 3 randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2763-74.

26. *Jojima T, Sakurai S, Wakamatsu S, et al.* Empagliflozin increases plasma levels of campesterol, a marker of cholesterol absorption, in patients with type 2 diabetes: Association with a slight increase in high-density lipoprotein cholesterol. *Int J Cardiol* 2021; 331: 243-8.

27. *Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al.* Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 42.

Λέξεις-κλειδιά:

SGLT-2 αναστολείς
αρτηριακή σκληρία
εμπαγλιφλοζίνη
νταπαγλιφλοζίνη
καρδιαγγειακή νόσος
σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Key words:

SGLT-2 inhibitors
arterial stiffness
empagliflozin
dapagliflozin
cardiovascular disease
type 2 diabetes mellitus

Διερεύνηση κλινικών και γενετικών παραγόντων που προβλέπουν επιτυχή απάντηση στη λιραγλουτίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Α. Κυριακίδου¹
Α. Κυριάζου¹
Θ. Κουφάκης¹
Ι. Βασιλόπουλος²
Ι. Αβραμίδης³
Σ. Μπαλταγιάννης⁴
Δ.Γ. Γουλής⁵
Κ. Κώτσα¹

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7202877 (T>G) στο γονίδιο *CTRB1/2* και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη – αναφορικά τόσο με τη γλυκαιμική ρύθμιση όσο και με τη μείωση του σωματικού βάρους (ΣΒ) – σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

Υλικό και Μέθοδοι: Εξετάσαμε αναδρομικά τα αρχεία 116 ασθενών οι οποίοι ήταν σε θεραπεία με λιραγλουτίδη για τουλάχιστον 6 μήνες και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τη φορία του πολυμορφισμού. Ως καλή γλυκαιμική ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε: 1. Επίτευξη ή διατήρηση HbA1c <7% ή 2. Μείωση της HbA1c > 1%. Καλή ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση του ΣΒ ορίστηκε η απώλεια >3% αυτού. Τα δεδομένα αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη της αγωγής με λιραγλουτίδη, στους 3 και 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου βρέθηκε 16%. 81 (70%) και 77 (66%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως καλοί απαντητές σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία και το ΣΒ, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μία μη σημαντική τάση για καλύτερη ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη των φορέων του πολυμορφισμού σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία (OR: 1,25, 95%CI: 0,4-3,8, $p=0,69$) και το ΣΒ (OR: 1,12, 95% CI: 0,4-3,2, $p=0,84$). Υψηλότερη HbA1c (OR: 1,45, 95% CI: 1,05-2,1, $p=0,048$) και χαμηλότερο ΣΒ (OR: 0,97, 95% CI: 0,94-0,99, $p=0,011$) κατά την έναρξη της θεραπείας συσχετίστηκαν με καλύτερη γλυκαιμική ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη. Αντίθετα, το υψηλότερο ΣΒ σχετίστηκε με χειρότερη ανταπόκριση στην απώλεια βάρους (OR: 0,97, 95% CI: 0,95-0,99, $p=0,027$).

Συμπεράσματα: Τα ευρήματά μας δεν υποστηρίζουν σημαντικό ρόλο του πολυμορφισμού *CTRB1/2* rs7202877 στην ανταπόκριση στην αγωγή με λιραγλουτίδη. Ωστόσο, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικούς δείκτες για τη μελλοντική ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση της γλυκαιμίας και την απώλεια ΣΒ.

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

² Τμήμα Βιολογίας, Τομέας Γενετικής Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Πανεπιστήμιο Πατρών

³ Διαβητολογικό Κέντρο, Παθολογική Κλινική, ΓΝ Παπανικολάου Θεσσαλονίκης

⁴ Εξωτερικό Ιατρείο Σακχαρώδη Διαβήτη, ΓΝ Καστοριάς

⁵ Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ

Εισαγωγή

Οι αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 Receptor Agonists – GLP-1 RAs) αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων, που έχει προσφάτως προστεθεί στη φαρέτρα αντιμετώπισης του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Οι GLP-1 RAs ρυθμίζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος κατά γλυκοζοεξαζωμένο τρόπο, με αποτέλεσμα τον ελάχιστο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Παράλληλα, μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω των αντι-αθηροσκληρωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους, προωθούν την απώλεια σωματικού βάρους (ΣΒ), ενώ η χορήγησή τους φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.¹

Η λιραγλουτίδη είναι ένας μακράς δράσης GLP-1 RA που έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με τη χορήγηση μετφορμίνης σε δοσολογία 1,2 mg, η οποία μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι τα 1,8 mg.² Σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με ΣΔτ2, όπως ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η λιραγλουτίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπευτική αντιδιαβητική αγωγή ή τη γλυκαιμική ρύθμιση.³ Στη μελέτη LEADER, η χορήγηση λιραγλουτίδης συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου.⁴ Επιπλέον, χρησιμοποιείται για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στη δοσολογία των 3 mg, ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔτ2.⁵

Παρ' όλη την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2, έχει διαπιστωθεί μεταβλητότητα στην απόκριση των ασθενών στην αγωγή με GLP-1 RAs, καθώς ένα υψηλό ποσοστό ασθενών δεν μπορεί να πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους.⁶ Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες και την καθημερινή κλινική πράξη, ένα ποσοστό 10%-25% των ατόμων με ΣΔτ2 δεν ανταποκρίνεται θετικά στη θεραπεία με GLP-1 RA, κυρίως όσον αφορά τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), το οποίο πιθανόν να μπορεί να προ-

βλεφθεί βάσει του γενετικού προφίλ του εκάστοτε ασθενή και της ύπαρξης δεικτών που συσχετίζονται είτε με τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου είτε με παραμέτρους της παθοφυσιολογίας της ασθένειας.^{7,8}

Η ιατρική ακριβείας αναζητά γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που θα μπορούσαν να ενισχύσουν το όφελος μιας παρέμβασης, όταν αυτή εφαρμόζεται σε κάποιο άτομο με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η βασική διαφορά της ιατρικής ακριβείας από την καθιερωμένη ιατρική προσέγγιση είναι η χρήση σύνθετων δεδομένων, ώστε να χαρακτηριστεί η κατάσταση της υγείας ενός ατόμου, η προδιάθεση για τη νόσο, η πρόγνωση και η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Η φαρμακογενετική αποτελεί ένα ερευνητικό πεδίο της ιατρικής ακριβείας, το οποίο μελετά την επίδραση γενετικών πολυμορφισμών στην απόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία, υποθέτοντας πως η ετερογενής γενετική αρχιτεκτονική των ατόμων με ΣΔτ2 μπορεί να συσχετισθεί με τη μεταβλητότητα στην απάντηση στην εκάστοτε αγωγή.^{7,8} Λαμβάνοντας υπόψη τη σύνθετη παθοφυσιολογία του ΣΔτ2 και την ποικιλία των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, καθίσταται απαραίτητο να αναγνωριστεί ποια θεραπεία λειτουργεί καλύτερα στον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Έχει υποτεθεί πως συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί παρουσιάζουν συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη. Οι κλινικές εφαρμογές του γενετικού μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs7202877 (T>G) στο γονίδιο *C-TRB1/2* δεν έχουν ερευνηθεί εκτενώς.⁹ Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη σχετικά με τη γλυκαιμική ρύθμιση και με τη μείωση του ΣΒ. Επιπλέον, εξετάστηκε μια σειρά κλινικών παραμέτρων, προκειμένου να εντοπιστούν πιθανοί προβλεπτικοί παράγοντες απόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη.

Υλικό – Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, στην οποία αξιολογήθηκαν τα αρχεία 200 ασθενών με ΣΔτ2 από το Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτε-

λείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, το Διαβητολογικό Κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου» και από τα εξωτερικά ιατρεία ΣΔ του Γενικού Νοσοκομείου Καστοριάς. Οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφο συγκατάθεσης εγκεκριμένο από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης πριν από την έναρξη της μελέτης.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα εξής: α) διάγνωση ΣΔτ2, που καθορίστηκε με τα κριτήρια της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ),¹⁰ β) ηλικία ≥ 18 ετών και γ) θεραπεία με λιραγλουτίδη για τουλάχιστον 6 συνεχόμενους μήνες πριν από την έναρξη της μελέτης. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: διάγνωση άλλων τύπων διαβήτη, θεραπεία με κάποιο διαφορετικό GLP-1 RA, οποιαδήποτε προηγούμενη έκθεση σε GLP-1 RA, καθώς και ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες μείωσης ΣΒ. Ασθενείς εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη σε περίπτωση που τα απαιτούμενα κλινικά, εργαστηριακά ή γονοτυπικά δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα κατά την έναρξη ή 3 ή 6 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης της λιραγλουτίδης.

Πρωτόκολλο της μελέτης

Καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά δεδομένα και εργαστηριακές δοκιμές για κάθε συμμετέχοντα σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία: α) τις πιο πρόσφατες τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας με λιραγλουτίδη, β) 3 και γ) 6 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία, την ηλικία διάγνωσης του ΣΔτ2, την προηγούμενη και ταυτόχρονη θεραπεία με υπογλυκαιμικούς παράγοντες, το βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το ύψος, τη γλυκόζη νηστείας και την HbA1c. Καταγράφηκε επίσης ο γονότυπος του κάθε συμμετέχοντα όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs7202877 στο γονίδιο *CTRB1/2*. Η προηγούμενη θεραπεία των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε σε τέσσερις ομάδες: ασθενείς υπό θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, ασθενείς υπό θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες και ινσουλίνη, ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με ινσουλίνη και ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία.

Οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν αρχικά σε α-

παντητές και μη απαντητές στη θεραπεία με λιραγλουτίδη, όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη: α) επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου που ορίζεται ως επίπεδο HbA1c $<7\%$ είτε στους 3 είτε στους 6 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, β) μείωση των αρχικών επιπέδων της HbA1c κατά $\geq 1\%$ μετά από 3 ή 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και γ) διατήρηση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c $<7\%$) που είχε ένας ασθενής πριν από τη μετάβαση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη, μετά από 3 ή 6 μήνες θεραπείας. Ασθενείς, οι οποίοι δεν κατάφεραν να εκπληρώσουν οποιοδήποτε από αυτά τα κριτήρια, χαρακτηρίστηκαν ως μη απαντητές. Η επιλογή αυτών των κριτηρίων βασίστηκε στην αξιολόγηση των κατευθυντήριων οδηγιών του National Institute of Health and Care Excellence (NICE)¹¹ και της ADA¹² σύμφωνα με τις οποίες ο θεραπευτικός στόχος για τους περισσότερους ενήλικες είναι η τιμή της HbA1c $<7\%$. Η επίτευξη ενός τέτοιου στόχου, καθώς και η μείωση κατά 1% της τιμής της HbA1c, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών στον ΣΔτ2.¹²⁻¹⁴ Στη συνέχεια, οι ασθενείς χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο ομάδες, ανάλογα με την απώλεια ΣΒ, ανεξάρτητα από την ανταπόκρισή τους στη γλυκαιμική ρύθμιση. Καλή ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση του ΣΒ ορίστηκε η απώλεια $\geq 3\%$ αυτού μετά από 3 ή 6 μήνες χορήγησης λιραγλουτίδης.¹¹

Γονοτύπηση του πολυμορφισμού rs7202877

Η γονοτύπηση του πολυμορφισμού rs7202877 πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, στο Πανεπιστήμιο Πατρών. Το γονιδιακό DNA πάρθηκε από δείγμα φλεβικού αίματος κάθε ασθενούς και στη συνέχεια διεξήχθη γονοτύπηση στο DNA κάθε συμμετέχοντα μέσω της τεχνικής της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (Real-Time PCR). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η Two-Step RT-PCR, με εφαρμογή του πρωτοκόλλου FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) για τη δημιουργία ανιχνευτών (probes), χρησιμοποιώντας το QuantiFast ProbePCR + 33 ROX Vial Kit (παρέχεται από την QIAGEN® Sample and Assay Technologies, Hilden, Γερμανία).

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών και για την κάθε υπό μελέτη παράμετρο ανταπόκρισης ξεχωριστά. Ο μέσος όρος και η μέση τυπική απόκλιση (SD) ή η διάμεση τιμή και το διατεταρτημοριακό διάστημα (IQR) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών, ενώ οι συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν την κατανομή των ποιοτικών μεταβλητών. Η σύγκριση της κατανομής του γονότυπου μεταξύ των απαντητών και των μη απαντητών στη θεραπεία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λογιστική παλινδρόμηση, υπολογίζοντας τους σχετικούς λόγους αναλογιών (Odds Ratio – ORs) και των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (Confidence Intervals – CIs). Οι συγκρίσεις των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων πραγματοποιήθηκαν με Student t-test για τις παραμετρικές μεταβλητές ή με Mann-Whitney test για τις μη παραμετρικές μεταβλητές, ενώ για τις συγκρίσεις των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test ή το Fisher's exact test. Τα προγνωστικά μοντέλα αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας λογιστική παλινδρόμηση για τις κατηγορικές εξαρτημένες μεταβλητές. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές, με p value $<0,2$, στη μονοπαραγοντική ανάλυση θεωρήθηκαν ως υποψήφιες για το πολυπαραγοντικό μοντέλο. Το χ^2 test πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ισορροπίας Hardy-Weinberg της κατανομής του γονότυπου. Το επικρατές γενετικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις. Ο γονότυπος TT ήταν η μία ομάδα, ενώ ο συνδυασμός των γονοτύπων TG και GG η δεύτερη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $\alpha=0,05$. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρησιμοποίηση του στατιστικού προγράμματος RStudio (version 1.1.463, RStudio, Inc., Boston, MA).

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισαγωγής, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 116 ασθενείς (51% γυναίκες), με μέσο όρο ηλικίας και ΔΜΣ $68,3 \pm 10,9$ έτη και $35,4 \pm 6,4$ kg/m^2 , αντίστοιχα. 78% των ασθενών βρισκόταν σε θεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικό δισκίο πριν την έναρξη με λιραγλουτίδη. Όσον αφορά τον γονότυπο, 97 (84%)

ασθενείς ήταν ομόζυγοι για τον άγριο τύπο (TT) και 19 (16%) έφεραν ένα πολυμορφικό G αλληλίο (TG), ενώ δεν υπήρξε κάποιος ασθενής, ο οποίος να φέρει δύο πολυμορφικά G αλληλία. Η κατανομή του γονότυπου ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης

81 (70%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως απαντητές στη θεραπεία βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης και 35 (30%) ως μη απαντητές. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι απαντητές παρουσίασαν μια σημαντικά υψηλότερη τιμή της HbA1c (μέση διαφορά: 0,6%, 95% CI: 0,2-1, $p=0,007$) και σημαντικά χαμηλότερο ΣΒ (μέση διαφορά: -9,8 kg, 95% CI: -16,6 έως -2,9, $p=0,005$) κατά την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με τους μη απαντητές.

Η κατανομή του γονότυπου σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται στον Πίνακα 2. Οι ετεροζυγώτες του *CTRB1/2 rs7202877* πολυμορφισμού είχαν παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο με τους ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για τον άγριο τύπο (OR: 1,25, 95% CI: 0,4-3,8, $p=0,69$).

Τα ανθρωπομετρικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των απαντητών και μη στην αρχή της θεραπείας, στους 3 και στους 6 μήνες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Και στις δύο ομάδες καταγράφηκε μια σημαντική μείωση του ΣΒ και του ΔΜΣ από την αρχή της θεραπείας στους 6 μήνες ($p<0,0001$). Οι απαντητές είχαν σημαντικά χαμηλότερο ΣΒ σε σχέση με τους μη απαντητές στους 3 (μέση διαφορά: -8,4 kg, 95% CI: -14,8 έως -2,1, $p=0,009$) και στους 6 μήνες θεραπείας (μέση διαφορά: -11,2 kg, 95% CI: -18,0 έως -4,4, $p=0,001$).

Οι απαντητές είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή HbA1c πριν από την έναρξη της λιραγλουτίδης συγκριτικά με τους μη απαντητές, αλλά παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c στους 3 (μέση διαφορά: -0,8%, 95% CI: -1,2 έως -0,3, $p<0,0001$) και στους 6 μήνες (μέση διαφορά: -1,2%, 95% CI: -1,5 έως -0,8, $p<0,0001$) μετά από τη χορήγηση λιραγλουτίδης σε σχέση με τους μη απαντητές. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c από την αρχή στους 3 μήνες (μέση διαφορά: -1,2%, 95% CI: -1,5 έως -0,8, $p<0,0001$) και από την αρχή στους 6 μήνες (μέση

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των απαντητών και μη απαντητών στη θεραπεία βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης κατά την έναρξη της μελέτης.

	Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81)	Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35)	P value
Ηλικία (έτη)	67,6±10,8	69,7±11,0	0,34
Φύλο (Γυναίκες/Ανδρες)	44/37 (54/46)	15/20 (43/57)	0,26
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	15 (8,8)	16 (7,5)	0,17
Βάρος (kg)	92,9±15,9	102,7±19,5	0,01
Ύψος (m)	1,64±0,11	1,67±0,08	0,18
ΔΜΣ (kg/m ²)	34,7±6,2	36,9±6,7	0,09
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	169±62	160±54	0,45
HbA1c (%)	7,9±1,6	7,3±0,7	0,01
Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας	2,4±1,1	2±1	0,08
Προηγούμενη αγωγή (%)			
Δισκία	62 (77)	28 (80)	0,68
Δισκία και ινσουλίνη	11 (14)	5 (14)	1,00
Ινσουλίνη	5 (6)	1 (3)	0,67
Χωρίς αγωγή	3 (3)	1 (3)	1,0

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ του *CTRB1/2* rs7202877 πολυμορφισμού και της γλυκαιμικής απάντησης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη.

Γονότυπος	Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81)	Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35)	OR (95% CI)	P value
TG	14	5	1,25 (0,4, 3,8)	0,69
TT	67	30		

OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

διαφορά: -1,3%, 95% CI: -1,7 έως -0,9, $p < 0,0001$), ενώ η διαφορά από τους 3 στους 6 μήνες δεν ήταν σημαντική ($p = 0,19$). Η τιμή της HbA1c αυξήθηκε σημαντικά από την αρχή στους 6 μήνες στην ομάδα των μη απαντητών (μέση διαφορά: 0,5%, 95% CI: 0,1-0,8, $p = 0,006$).

Η πολυπαράγοντική ανάλυση (Πίνακας 4) έδειξε πως η πιθανότητα για κάποιον ασθενή να ανταποκριθεί στη λιραγλουτίδη όσον αφορά τη γλυκαιμία ήταν 45% υψηλότερη, όταν η αρχική τιμή της HbA1c αυξάνεται κατά 1% (προσαρμοσμένο για το φύλο και το αρχικό ΣΒ OR: 1,45, 95% CI: 1,05-2,1, $p = 0,04$). Επίσης, αύξηση του αρχικού ΣΒ κατά 10 kg συσχετίστηκε με 26% μειωμένη πιθανότητα για καλύτερη

ανταπόκριση (προσαρμοσμένο για το φύλο και την αρχική HbA1c OR: 0,97, 95% CI: 0,94-0,99, $p = 0,01$).

Ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη βάσει της απώλειας ΣΒ

77 (66%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως απαντητές στη θεραπεία βάσει της απώλειας ΣΒ και 39 (34%) ως μη απαντητές. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 5. Το αρχικό ΣΒ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα της ανταπόκρισης (μέση διαφορά: 7,8 kg, 95% CI: -14,5 έως -1,1, $p = 0,02$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που δεν σημείωσαν απώλεια ΣΒ βρισκόνταν υπό θεραπεία με συνδυασμό από του στόματος αντι-

Πίνακας 3. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά στην έναρξη, στους 3 και στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη στους απαντητές και μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας.

Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81)				Προσαρμοσμένη P value			
	Έναρξη	3 μήνες	6 μήνες	Συνολική P value	Έναρξη στους 3 μήνες	Έναρξη στους 6 μήνες	3 από 6 μήνες
Βάρος (kg)	92,9±15,9	88,6±14,9	87,9±15,5	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,17
ΔΜΣ (kg/m²)	34,7±6,2	33,2±5,6	32,8±5,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,03
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	169±62	141±35	136±32	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,42
HbA1c (%)	7,9±1,6	6,7±1	6,6±0,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,19
Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35)				Προσαρμοσμένη P value			
	Έναρξη	3 μήνες	6 μήνες	Συνολική P value	Έναρξη στους 3 μήνες	Έναρξη στους 6 μήνες	3 από 6 μήνες
Βάρος (kg)	102,7±19,5*	97,1±15,9*	99,1±20*	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,01
ΔΜΣ (kg/m²)	36,9±6,7	35,1±5,7	35,6±6,6*	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,03
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	160±54	164±42*	156±34*	0,73	0,90	0,84	0,64
HbA1c (%)	7,3±0,7*	7,5±0,8*	7,8±1*	0,006	0,20	0,01	0,24

Η συνολική P value δείχνει τη σημαντικότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στην κάθε ομάδα απάντησης και η προσαρμοσμένη P value δείχνει τη σημαντικότητα μεταξύ των χρονικών σημείων μετά το τεστ Tukey για πολλαπλές συγκρίσεις. ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. * P<0,05 για συγκρίσεις στις διαφορετικές ομάδες απάντησης την ίδια χρονική στιγμή.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης σχετικά με την απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη βάσει της γλυκαιμίας.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	OR (95% CI)	P value παρακολούθησης	OR (95% CI)	Προσαρμοσμένη P value
Ηλικία (έτη)	0,98 (0,95, 1,02)	0,34		
Φύλο*	0,63 (0,28, 1,4)	0,20	0,73 (0,3, 1,7)	0,46
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	0,99 (0,95, 1,04)	0,73		
Γονότυπος**	1,25 (0,41, 3,8)	0,69		
Αρχικό ΣΒ (kg)	0,97 (0,94, 0,99)	0,008	0,97 (0,94, 0,99)	0,01
Αρχικός ΔΜΣ (kg/m ²)	0,95 (0,89, 1,01)	0,09		
Αρχική γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	1 (0,99, 1,01)	0,45		
Αρχική HbA1c (%)	1,43 (1, 2,04)	0,04	1,45 (1,05, 2,1)	0,04
Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας	1,41 (0,94, 2,1)	0,09		
Προηγούμενη αγωγή***				
Δισκία και ινσουλίνη	0,99 (0,32, 3,13)	0,99		
Ινσουλίνη	2,26 (0,25, 20,24)	0,47		
Χωρίς αγωγή	1,35 (0,13, 13,6)	0,79		

*Το φύλο Γυναίκα χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. **Ο γονότυπος TT χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

***Η προηγούμενη θεραπεία με δισκία χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των απαντητών και μη απαντητών στη θεραπεία βάσει της απώλειας σωματικού βάρους κατά την έναρξη της μελέτης.

	Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77)	Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39)	P value
Ηλικία (έτη)	68,5±11	67,9±10,6	0,77
Φύλο (Γυναίκες/Άνδρες)	41/36 (53/47)	18/21 (46/54)	0,47
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	16 (9)	15 (10)	0,79
Βάρος (kg)	93,2±16,3	101±19	0,02
Ύψος (m)	1,64±0,1	1,68±0,1	0,03
ΔΜΣ (kg/m ²)	35,1±6,5	35,9±6,3	0,51
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	170±63	158±52	0,35
HbA1c (%)	7,8±1,6	7,4±1,1	0,17
Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας	2,3±1	2,2±1,1	0,93
Προηγούμενη αγωγή (%)			
Δισκία	62 (81)	28 (72)	0,29
Δισκία και ινσουλίνη	6 (8)	10(26)	0,01
Ινσουλίνη	5 (6)	1 (2)	0,66
Χωρίς αγωγή	4 (5)	0 (0)	0,29

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ του *CTRB1/2* rs7202877 πολυμορφισμού και της απώλειας σωματικού βάρους μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη.

Γονότυπος	Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77)	Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39)	OR (95% CI)	P value
TG	13	6	1,12 (0,4, 3,2)	0,84
TT	64	33		

ΣΒ: Σωματικό Βάρος, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

διαβητικού δισκίου και ινσουλίνης σε σύγκριση με τους απαντητές (OR: 0,25, 95% CI: 0,07-0,84, $p=0,01$).

Η κατανομή του γονότυπου σε σχέση με την απώλεια ΣΒ φαίνεται στον **Πίνακα 6**. Η πιθανότητα για έναν ασθενή να μειώσει το ΣΒ μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη αυξήθηκε κατά 12% όταν ήταν φορέας ενός πολυμορφικού G αλληλίου, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (OR: 1,12, 95% CI: 0,4-3,2, $p=0,84$).

Τα ανθρωπομετρικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των απαντητών και μη στην αρχή της θεραπείας, στους 3 και στους 6 μήνες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Οι απαντητές μείωσαν σημαντικά το ΣΒ και τον ΔΜΣ κατά τη διάρκεια της μελέτης

($p<0,0001$). Συγκεκριμένα, το ΣΒ στην ομάδα της ανταπόκρισης μειώθηκε κατά 5,9 kg (95% CI: -6,9 έως -4,9, $p<0,0001$) από την αρχή στους 3 μήνες και κατά 6,4 kg (95% CI: -8 έως -4,9, $p<0,0001$) από την αρχή στους 6 μήνες. Ωστόσο, η μεταβολή του ΣΒ στην ομάδα των απαντητών παρέμεινε μη σημαντική από τους 3 στους 6 μήνες ($p=0,49$). Επίσης μη σημαντική ήταν και η συνολική μεταβολή του ΣΒ στην ομάδα των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,37$). Οι απαντητές διατήρησαν το χαμηλότερο αρχικό ΣΒ συγκριτικά με τους μη απαντητές στους 3 (μέση διαφορά: -11,1 kg, 95% CI: -16,9 έως -5,2, $p<0,0001$) και στους 6 μήνες (μέση διαφορά: -13,3 kg, 95% CI: -19,9 έως -6,9, $p<0,0001$).

Πίνακας 7. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά στην έναρξη, στους 3 και στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη στους απαντητές και μη απαντητές βάσει της απώλειας σωματικού βάρους.

Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77)					Προσαρμοσμένη P value		
	Έναρξη	3 μήνες	6 μήνες	Συνολική P value	Έναρξη στους 3 μήνες	Έναρξη στους 6 μήνες	3 από 6 μήνες
Βάρος (kg)	93,2±16,3	87,3±13,9	86,8±15,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,49
ΔΜΣ (kg/m ²)	35,1±6,5	32,9±5,4	32,7±5,9	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,28
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	170±63	143±36	141±36	<0,0001	0,002	0,002	0,94
HbA1c (%)	7,8±1,6	6,9±1,2	6,9±1,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,00
Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39)					Προσαρμοσμένη P value		
	Έναρξη	3 μήνες	6 μήνες	Συνολική P value	Έναρξη στους 3 μήνες	Έναρξη στους 6 μήνες	3 από 6 μήνες
Βάρος (kg)	101±19*	98,4±16,3*	100,1±19,2*	0,37	<0,0001	0,03	<0,0001
ΔΜΣ (kg/m ²)	35,9±6,3	35,3±5,9*	35,6±6,2*	0,37	<0,0001	0,03	0,09
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	158±52	158±41	145±30	0,20	0,99	0,08	0,11
HbA1c (%)	7,4±1,1	7±0,7	6,9±0,7	0,008	0,03	0,04	0,98

Η συνολική P value δείχνει τη σημαντικότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στην κάθε ομάδα απάντησης και η προσαρμοσμένη P value δείχνει τη σημαντικότητα μεταξύ των χρονικών σημείων μετά το τεστ Tukey για πολλαπλές συγκρίσεις.

ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

* P<0,05 για συγκρίσεις στις διαφορετικές ομάδες απάντησης την ίδια χρονική στιγμή.

Και οι δυο ομάδες ασθενών μείωσαν σημαντικά την τιμή της HbA1c κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p<0,0001$ και $p=0,008$, αντίστοιχα). Η μείωση από την αρχή στους 6 μήνες ήταν 0,9% (95% CI: -1,3 έως -0,4, $p<0,0001$) για τους ασθενείς με απώλεια ΣΒ και 0,5% (95% CI: -1 έως -0,1, $p=0,04$) για τους ασθενείς που δεν έχασαν ΣΒ.

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο συμπεριέλαβε το αρχικό ΣΒ και την αρχική τιμή της HbA1c (Πίνακας 8). Η αρχική HbA1c δεν φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με την πρόβλεψη της απώλειας ΣΒ. Η πιθανότητα ενός ασθενούς να χάσει ΣΒ μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 26% για κάθε αύξηση 10 kg στο αρχικό ΣΒ (προσαρμοσμένο OR: 0,97, 95% CI: 0,95-0,99, $p=0,02$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα πιλοτική μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με GLP-1 RAs στον ελληνικό πληθυσμό. 30% των

ασθενών χαρακτηρίστηκε ως μη απαντητής στη γλυκαιμία και 34% στην απώλεια ΣΒ. Τα ποσοστά αυτά συμπίπτουν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, τονίζοντας την κλινική σημασία των προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης στη θεραπεία.¹⁵⁻¹⁸

Οι φορείς του G αλληλίου του rs7202877 στο γονίδιο *CTRB1/2* δεν παρουσίασαν καλύτερη απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης των T' Hart et al,⁹ όπου δεν φάνηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου γενετικού πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη χορήγηση GLP-1 RAs, παρ' όλο που η φορεία του G αλληλίου του rs7202877 είχε θετική επίδραση στην επαγόμενη από GLP-1 έκκριση ινσουλίνης σε μη διαβητικούς. Ωστόσο, στους φορείς του G αλληλίου παρατηρήθηκε χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (dipeptidylpeptidase-4 – DPP-4 αναστολείς). Επιπρόσθετες μελέτες γονδιακής έκφρασης έδειξαν πως ο πολυμορφισμός rs7202877 στο

Πίνακας 8. Αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης σχετικά με την απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτιδίη βάσει της απώλειας σωματικού βάρους.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	Προσαρμοσμένη P value
Ηλικία (έτη)	1 (0,97, 1,04)	0,77		
Φύλο*	0,75 (0,35, 1,63)	0,47		
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)	0,99 (0,95, 1,04)	0,75		
Γονότυπος**	1,12 (0,4, 3,2)	0,84		
Αρχικό ΣΒ (kg)	0,97 (0,95, 1)	0,02	0,97 (0,95, 0,99)	0,02
Αρχικός ΔΜΣ (kg/m ²)	0,98 (0,92, 1,04)	0,50		
Αρχική γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	1 (0,99, 1,01)	0,35		
Αρχική HbA1c (%)	1,23 (0,91, 1,67)	0,17	1,23 (0,91, 1,68)	0,18
Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας	1,02 (0,7, 1,48)	0,93		
Προηγούμενη αγωγή***				
Δισκία και ινσουλίνη	0,27 (0,09, 0,82)	0,02		
Ινσουλίνη	2,26 (0,25, 20,24)	0,47		
Χωρίς αγωγή	7068356 (0, ∞)	0,99		

*Το φύλο Γυναίκα χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. **Ο γονότυπος TT χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. ***Η προηγούμενη θεραπεία με δισκία χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

CTRB1/2 συσχετίστηκε με αυξημένη δραστηριότητα της χυμοθρυψίνης στα κόπρανα.⁹ Το γονίδιο *CTRB1/2* είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του χυμοθρυψινογόνου B1 και B2, που εκκρίνονται από το πάγκρεας στον γαστρεντερικό σωλήνα και αποτελούν τις ανενεργές πρόδρομες μορφές του πρωτεολυτικού ενζύμου χυμοθρυψίνη.⁹ Έχει υποθεθεί πως η αυξημένη έκφραση της χυμοθρυψίνης και η αυξημένη ενζυμική δραστηριότητά της στον γαστρεντερικό σωλήνα που παρατηρείται στους φορείς του G αλληλίου οδηγούν σε αυξημένη πέψη θρεπτικών συστατικών, που με τη σειρά της πιθανώς να προκαλεί αλλαγές στη διέγερση των L-κυττάρων και της γαστρικής κινητικότητας.^{9,19} Αυτή η ρύθμιση της συγκέντρωσης του GLP-1 θα μπορούσε να βελτιώσει την ευαισθησία των β-κυττάρων του παγκρέατος στις ινκρετίνες και να οδηγήσει σε μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης μετά την κατανάλωση γεύματος, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 στους φορείς του G αλληλίου.²⁰

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η γλυκαιμική ρύθμιση και η απώλεια ΣΒ αποτελούν

δύο διαφορετικές παραμέτρους της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτιδίη. Επιπλέον, σύμφωνα με την ανάλυση των τριών διαφορετικών χρονικών σημείων, η απάντηση προκύπτει κυρίως στους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Η ίδια ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε μία άλλη μελέτη, που πρότεινε τη χρήση της ποσοστιαίας μεταβολής στην τιμή της HbA1c μετά από 3 μήνες θεραπείας με εξενατίδη ως προγνωστικό δείκτη της απάντησης στους 6 μήνες.²¹ Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν επίσης με την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης SCALE, η οποία έδειξε πως η απώλεια ΣΒ $\geq 4\%$ στους 4 μήνες είναι ένα κριτήριο για την πρόγνωση απώλειας ΣΒ $\geq 5\%$ στις 56 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτιδίη στα 3 mg.²²

Στο προγνωστικό μοντέλο του γλυκαιμικού ελέγχου, η υψηλότερη τιμή της HbA1c και το χαμηλότερο αρχικό ΣΒ συσχετίστηκαν με καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή. Η υψηλή τιμή της HbA1c κατά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί τον πιο αξιόπιστο προβλεπτικό παράγοντα καλής ανταπό-

κρίσης στη λιραγλουτίδη στη βιβλιογραφία.^{21,23-25} Οι Agoda et al. αναγνώρισαν μία ομάδα ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως αρχική HbA1c <8,5%, γυναικείο φύλο και μικρή διάρκεια ΣΔ (<5 έτη), οι οποίοι είχαν την υψηλότερη πιθανότητα να επιτύχουν τιμή HbA1c <7%, με ταυτόχρονη απώλεια ΣΒ χωρίς υπογλυκαιμία, υπογραμμίζοντας τη σημασία της αξιολόγησης πολλών παραγόντων στον κάθε ασθενή ώστε να εκτιμηθεί η επιθυμητή ανταπόκρισή του στη χρήση GLP-1 RAs.²⁶

Σχετικά με την πρόγνωση της απώλειας ΣΒ, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Κάποιες έχουν δείξει πως η μείωση του ΣΒ μετά από θεραπεία με GLP-1 RAs είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλό αρχικό ΣΒ,^{25,27-28} ενώ άλλες δεν αναφέρουν κάποια επίδραση.^{17,29} Στην παρούσα μελέτη, το μεγάλο ποσοστό των ασθενών που ήταν υπό θεραπεία με ινσουλίνη πριν από την έναρξη της λιραγλουτίδης θα μπορούσε να αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για το υψηλό αρχικό ΣΒ που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που δεν μείωσαν το ΣΒ τους.³⁰⁻³¹

Μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος είναι απαραίτητο προκειμένου να αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του rs7202877 πολυμορφισμού στο γονίδιο *CTRB1/2* και της μεταβλητότητας της ανταπόκρισης στη χρήση λιραγλουτίδης. Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγεται ο αναδρομικός σχεδιασμός της, καθώς και η απουσία αλληλούχησης του γονότυπου. Οι ασθενείς προήλθαν από τρία διαφορετικά κέντρα, επομένως δεν ήταν εφικτό να ελαχιστοποιηθεί η ετερογένεια των εργαστηριακών τιμών λόγω των διαφορών στις αναλύσεις του κάθε κέντρου. Αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταγράφηκαν. Τέλος, η μελέτη εστίασε σε έναν συγκεκριμένο γονιδιακό πολυμορφισμό, ενώ είναι πολύ πιθανό πως διαφορετικοί πολυμορφισμοί σε πληθώρα άλλων γονιδίων παίζουν ρόλο στη θεραπευτική ανταπόκριση στους GLP-1 RAs. Παρά τους περιορισμούς, η μελέτη ενσωμάτωσε δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο, παρέχοντας κάποια αποτελέσματα που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματά μας δείχνουν πως συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της

θεραπείας μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικούς δείκτες για την ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση της γλυκαιμίας και την απώλεια ΣΒ.

ABSTRACT

Kyriakidou A, Kyriazou A, Koufakis T, Vasilopoulos Y, Avramidis I, Baltagiannis S, Goulis DG, Kotsa K. Association between genetic and clinical factors and glycaemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 40-51.

Background: Evidence suggests a heterogeneous response to therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of this study was to investigate the association between rs7202877 (T>G) genetic variant in *CTRB1/2* and response to treatment with liraglutide in terms of glycaemic control and weight loss in Greek patients with T2DM.

Methods: The medical records of 116 adults with T2DM, who had been on treatment with liraglutide for at least 6 months and were genotyped for *CTRB1/2* rs7202877 (T>G) polymorphism were evaluated. The good glycaemic response was defined as one of the following: i) achievement or maintenance of glycated hemoglobin (HbA1c) <7% or ii) reduction of the baseline HbA1c by $\geq 1\%$. Weight loss responders were defined as subjects who lost $\geq 3\%$ of their baseline weight. Clinical and laboratory parameters were measured at baseline, 3 and 6 months after initiating liraglutide treatment.

Results: Minor allele frequency was 16%. 81 (70%) and 77 (66%) individuals were classified as glycaemic control and weight loss responders, respectively. Carriers of the rs7202877 polymorphic allele had similar responses to liraglutide treatment in terms of glycaemic control (OR: 1.25, 95% CI: 0.4-3.8, $p=0.69$) and weight loss (OR: 1.12, 95% CI: 0.4-3.2, $p=0.84$). Higher baseline HbA1c (adjusted OR: 1.45, 95% CI: 1.05-2.1, $p=0.04$) and lower baseline weight (adjusted OR: 0.97, 95% CI: 0.94-0.99, $p=0.01$) were associated with better glycaemic response to liraglutide, while higher baseline weight was associated with worse weight response (adjusted OR: 0.97, 95% CI: 0.95-0.99, $p=0.02$).

Conclusion: The findings of the study do not suggest a role of *CTRB1/2* rs7202877 variant in explaining the inter-individual variability in response to treatment with liraglutide. However, specific patient features at baseline can predict glycaemic and weight loss response to liraglutide in individuals with T2DM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferrari F, Scheffel RS, Martins VM, Santos RD, Stein R. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: The Past, Present, and Future. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 27: 1-21.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45; (Suppl. 1): S125-43.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1): S144-74.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
5. Zobel EH, von Scholten BJ, Goldman B, Persson F, Hansen TW, Rossing P. Pleiotropic effects of liraglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment: Individual effects of treatment. *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21: 1261-5.
6. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: Data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 47-56.
7. Kyriakidou A, Koufakis T, Goulis DG, Vasilopoulos Y, Zebekakis P, Kotsa K. Pharmacogenetics of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A step towards personalized type 2 diabetes management. *Curr Pharm Des* 2020; 27: 1025-34.
8. Karras SN, Rapti E, Koufakis T, Kyriazou A, Goulis DG, Kotsa K. Pharmacogenetics of glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Clin Pharmacol* 2018; 12: 202-9.
9. Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; 62: 3275-81.
10. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. 1. Ορισμός, ταξινόμηση και διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη ΕΔΕ 2023.
11. Type 2 diabetes in adults: Management, NICE Guidelines [Internet]. [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#blood-glucose-management-2>
12. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1): S83-96.
13. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
14. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
15. Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1519-28.
16. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 4-11.
17. Deng H, Lin S, Yang X, et al. Effect of baseline body mass index on glycemic control and weight change with exenatide monotherapy in Chinese drug-naïve type 2 diabetic patients. *J Diabetes* 2019; 11: 509-18.
18. Song SO, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Tolerability, effectiveness and predictive parameters for the therapeutic usefulness of exenatide in obese, Korean patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 554-62.
19. Florez JC. Pharmacogenetic perturbations in humans as a tool to generate mechanistic insight. *Diabetes* 2013; 62: 3019-21.
20. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981-90.
21. Khan M, Ouyang J, Perkins K, Nair S, Joseph F. Determining predictors of early response to exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2015; 162718.
22. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity* 2016; 24: 2278-88.
23. Anderson SL, Trujillo JM, McDermott M, Saseen JJ. Determining predictors of response to exenatide in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2012; 52: 466-71.
24. Shin J, Chang JS, Kim HS, et al. Effects of a 6-month exenatide therapy on HbA1c and weight in Korean patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 364-70.
25. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 1-12.
26. Aroda VR, Brett J, Khutoryansky N, Ratner R. Identifying predictors of response to liraglutide in type 2 diabetes using recursive partitioning analysis. *Can J Diabetes* 2012; 36: S45.
27. 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.
28. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH, Mulder DJ, Hoogenberg K. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating

- behaviour. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 144-51.
29. *Nathan BM, Rudser KD, Abuzzahab MJ, et al.* Predictors of weight-loss response with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment among adolescents with severe obesity. *Clin Obes* 2016; 6: 73-8.
30. *Russell-Jones D, Khan R.* Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obes and Metab* 2007; 9: 799-812.
31. *Carver C.* Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2006; 32: 910-7.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
Φαρμακογενετική
Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1
Λιραγλουτίδη
CTRB1/2
Εξατομικευμένη ιατρική

Key words:

Type 2 Diabetes Mellitus
Pharmacogenetics
GLP-1 RAs
Liraglutide
CTRB1/2
Personalized medicine

Η επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση παρουσίας συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση*

Π. Αναγνώστης¹
Ρ.Α. Παπαρόδης²
Ι.Κ. Μπόσδου³
Χ. Μπόθου⁴
D. Macut⁵
Δ.Γ. Γούλης¹
Σ. Λιβαδάς⁶

Περίληψη

Θεωρητικό Υπόστρωμα / Σκοπός της μελέτης: Σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Ωστόσο, τα δεδομένα αναφορικά με το μέγεθος αυτού του κινδύνου δεν είναι επαρκή. Επιπλέον, δεδομένης της θετικής επίδρασης του αυξημένου σωματικού λίπους στην δυσγλυκαιμία και με βάση το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΩ είναι παχύσαρκες, εξετάσαμε συστηματικά τη βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ ΣΠΩ, παχυσαρκίας και κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε μια εκτενής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, CENTRAL και Scopus μέχρι τις 31/10/2020. Τα δεδομένα εκφράζονται ως σχετικός κίνδυνος (RR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI). Ο δείκτης I² χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση του ποσοστού ετερογένειας. Τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν μας επέτρεψαν να αναλύσουμε τον αντίκτυπο της κατάστασης βάρους ως φυσιολογικό, υπέρβαρο και παχύσαρκο άτομο και κατά συνέπεια τα υπάρχοντα δεδομένα ομαδοποιήθηκαν ως ασθενείς παχύσαρκες [δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 kg/m²] και μη παχύσαρκες (ΔΜΣ <30 kg/m²).

Αποτελέσματα: Είκοσι τρεις μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας, παρέχοντας δεδομένα για 319.780 γυναίκες, εκ των οποίων οι 60.336 έπασχαν από ΣΠΩ και 8.847 από ΣΔτ2. Οι γυναίκες με ΣΠΩ είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό [σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) 3,45, 95% CI, 2,95-4,05, $p < 0,001$, I² 81,6%]. Όσον αφορά στην επίδραση του ΣΔ, ο ΣΚ για την ανάπτυξη ΣΔτ2 σε παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ ήταν 3,24 (95% CI 2,25-4,65, $p < 0,001$, I² 30,9%) σε σύγκριση με παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Αντιθέτως, οι μη παχύσαρκες ασθενείς δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο, συγκριτικά με τις γυναίκες με ΣΠΩ και φυσιολογικό ΔΜΣ (ΣΚ 1,62, 95% CI 0,14-18,50, $p = 0,70$, I² 89,9%). Επιπλέον, ο ΣΚ ανάπτυξης ΣΔτ2 σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ ήταν 3,85 (95% CI 1,99-7,43, $p < 0,001$, I² 46,2%) σε σύγκριση με μη παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ.

Συμπεράσματα: Οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε σύγκριση με γυναίκες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο. Πλην όμως, αυτός ο κίνδυνος επάγεται σημαντικά από την παρουσία παχυσαρκίας και ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος δεν διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο.

- ¹ Μονάδα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας, Α΄ Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
- ² Center for Diabetes and Endocrine Research, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, OH, USA
- ³ Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Α΄ Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
- ⁴ Department of Endocrinology, Diabetology and Clinical Nutrition, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland
- ⁵ Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- ⁶ Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

* Η εργασία βραβεύτηκε στο πλαίσιο του 34ου Πανελληνίου Ετήσιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-14/11/2021, Θεσσαλονίκη.

Συντομογραφίες

ΣΠΩ: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
AI: Αντίσταση στην ινσουλίνη
IGT: Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη
BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος.

Εισαγωγή

Στη σημερινή εποχή βιώνουμε μια επιδημία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), καθιστώντας ως ζήτημα πρωταρχικής σημασίας την αναγνώριση ομάδων του πληθυσμού που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, προκειμένου να εφαρμοστούν εγκαίρως μέτρα πρόληψης με απώτερο στόχο τόσο τη μείωση του κόστους για το σύστημα υγείας αλλά και την καλύτερη έκβαση για τους ασθενείς. Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) θεωρείται ότι αποτελούν έναν τέτοιο πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη (AI) και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, των δύο δηλαδή προϋποθέσεων ανάπτυξης ΣΔτ2,¹ παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΩ.² Ο επιπολασμός της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και ΣΔτ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ υπολογίζεται σε 23%-35% και 4%-10%, αντίστοιχα.² Επιπρόσθετα, η υπερανδρογοναιμία, ως θεμελιώδες χαρακτηριστικό του ΣΠΩ, ενδέχεται να ενισχύει την AI, συντελώντας στην αύξηση του κινδύνου για ΣΔτ2.³

Παρ' όλα αυτά, παραμένει ακόμα ασαφές αν ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔτ2 αφορά όλες τις γυναίκες με ΣΠΩ ή αν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου και προγνωστικοί δείκτες που να καταδεικνύουν τις ασθενείς υψηλού κινδύνου. Όπως είναι κατανοητό, αυτή η πληροφορία έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, λαμβάνοντας υπόψη ότι το ΣΠΩ εμφανίζεται στο 8%-15% γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με το ποσοστό να διαφοροποιείται με βάση τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση.³ Επιπλέον, η παραγωγή ανδρογόνων, η οποία είναι αυξημένη στις γυναίκες με ΣΠΩ κάτω των 30 ετών,³ ελαττώνεται προοιούσης της ηλικίας.⁴ Τέλος, νέα δεδομένα δείχνουν επίσης βελτίωση της AI με την αύξηση της ηλικίας μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ αλλά με φυσιολογικό βάρος σώματος,⁵ ενδεχομένως ελαττώνοντας τον αυξημένο κίνδυνο για ΣΔτ2 σε γυναίκες αυτού του υποπληθυσμού.

Κύριο στόχο της μελέτης μας αποτέλεσε η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών που να αφορούν στην επίδραση του ΣΠΩ στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2. Δευτερεύοντα στόχο αποτέλεσε η ανάλυση της μεταβολής ή μη του ρίσκου αυτού στις γυναίκες με ΣΠΩ, με βάση το σωματικό βάρος.

Ασθενείς και μέθοδοι

Κατευθυντήριες οδηγίες

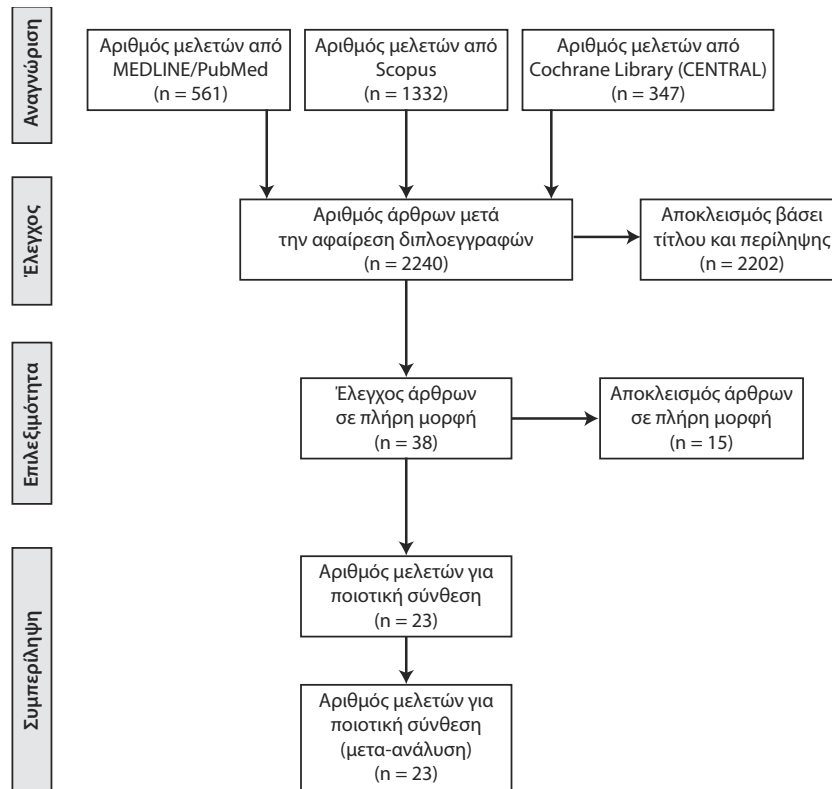
Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology).⁶ Το διάγραμμα ροής (flow chart) παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Η παρούσα μελέτη καταχωρήθηκε στο σύστημα Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) με αριθμό (PROSPERO ID: CRD42020219205).

Στρατηγική αναζήτησης

Για να αναγνωριστούν οι έγκυρες μελέτες, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ως τις 31 Οκτωβρίου του 2020 σε τρεις ηλεκτρονικές βάσεις: MEDLINE, Scopus, και Cochrane (CENTRAL). Η ανασκόπηση των μελετών που εντοπίστηκαν πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο από τους συγγραφείς (P.Π. και Χ.Μ.). Οποιαδήποτε ασυμφωνία διευθετήθηκε από τρίτο συμβουλευτικό ερευνητή (Π.Α., Σ.Λ.).

Επιλογή μελετών

Ακολουθώντας τα στοιχεία PECO (Population, Exposure, Comparator and Outcome) θέσαμε τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: (i) Population (Πληθυσμός): προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, (ii) Exposure (Έκθεση): διάγνωση ΣΠΩ, (iii) Comparison- (Σύγκριση): απουσία ΣΠΩ, (iv) Outcome (Έκβαση): ανάπτυξη ΣΔτ2. Οι μελέτες εξαιρέθηκαν εάν: (i) δεν συμπεριλάμβαναν ομάδα φυσιολογικών γυναικών (μη ΣΠΩ), (ii) ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της Αγγλικής, (iii) συμπεριλάμβαναν ασθενείς με γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2, (iv) ήταν περιλήψεις σε συνέδρια και όχι πλήρη άρθρα. Η «γκρίζα βιβλιογραφία» (grey literature) αναζητήθηκε μέσω των αντίστοιχων διαθέσιμων πηγών



Εικόνα 1. Το διάγραμμα ροής της παρούσας ανασκόπησης.

δεδομένων, π.χ. <http://www.opengrey.eu> και <https://clinicaltrials.gov>. Σε περίπτωση ελλειπόν δεδομένων ή ασαφειών σχετικά με τον τρόπο σχεδιασμού ή διεξαγωγής των μελετών, επικοινωνήσαμε με τους συγγραφείς των μελετών μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και ζητήσαμε περισσότερες πληροφορίες.

Εξαγωγή δεδομένων

Από κάθε μελέτη καταγράφηκαν οι παρακάτω πληροφορίες: (i) επίθετο πρώτου συγγραφέα, (ii) έτος δημοσίευσης, (iii) χώρα διεξαγωγής της μελέτης, (iv) τρόπος διεξαγωγής της μελέτης, (v) αριθμός γυναικών με ΣΠΩ, (vi) αριθμός γυναικών χωρίς ΣΠΩ, (vii) αριθμός περιστατικών ΣΔτ2 σε καθεμιά από τις παραπάνω κατηγορίες καθώς και καταγραφή περιστατικών με παχυσαρκία ή μη, (viii) μέση ηλικία και δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) στις ομάδες με και χωρίς ΣΠΩ. Η επίδραση των συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΠΩ, ο σχεδιασμός της μελέτης και η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση μελετήθηκαν μέσω της ενδεικνυόμενης μεθοδολογίας (pre-planned subgroup analyses).

Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ποιότητας των μελετών. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί τρία κριτήρια: (i) επιλογή συμμετεχόντων (μέγιστο τέσσερα αστέρια), (ii) δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των μελετών (μέγιστο δύο αστέρια) και (iii) προσδιορισμός έκβασης ή έκθεσης (μέγιστο τρία αστέρια).⁷

Στατιστική ανάλυση

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ελέγχθηκε με το Cochrane chi-squared τεστ, και οι βαθμοί της ετερογένειας υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη I^2 στατιστικά. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effect model) χρησιμοποιήθηκε για $I^2 < 40\%$, ενώ το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effect model) χρησιμοποιήθηκε για $I^2 \geq 40\%$. Το Egger test χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης σφαλμάτων μικρών μελετών (τιμές $p > 0,1$ συνεπάγονται απουσία πληθυσμιακού σφάλματος). Οι συσχετίσεις παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

(CI). Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η μετα-ανάλυση του σταθμισμένου μέσου μεγέθους αποτελεσμάτων (weighted average effect sizes) πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος STATA έκδοση v14.0 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP).

Αποτελέσματα

Επιλογή μελετών και περιγραφικά δεδομένα

Η αρχική μελέτη περιέλαβε 2.240 άρθρα, αφού εξαιρέθηκαν τα διπλά αποτελέσματα, 38 εκ των οποίων επιλέχθηκαν για ανάγνωση του πλήρους κειμένου (Εικόνα 1). Από αυτά 15 μελέτες εξαιρέθηκαν. Είκοσι τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική και ποσοτική ανάλυση.⁸⁻³⁰ Το άρθρο των Glintborg και συνεργατών³¹ θεωρήθηκε ότι περιλαμβάνει δεδομένα από την ίδια μελέτη με το άρθρο Rubin και συνεργατών²⁵ και αποκλείστηκε. Η ποιότητα των μελετών παρατίθεται στον Πίνακα 2.

Οι μελέτες δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1999 και 2020. Οι χώρες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν συμπεριλάμβαναν τις: Ηνωμένες Πολιτείες (8), Αυστραλία (3), Σουηδία (3), Ηνωμένο Βασίλειο (2), Κίνα (1), Τσεχία (1), Δανία (1), Φινλανδία (1), Ιράν (1), Ολλανδία (1), Τουρκία (1). Ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μεταξύ 121 και 108.670, οδηγώντας στον συνολικό αριθμό των 319.780 συμμετεχόντων (60.336 με ΣΠΩ και 8.847 με ΣΔτ2).

Αναφορικά με τη διάγνωση του ΣΠΩ, έξι μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του Εθνικού Οργανισμού Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health – NIH),^{8,13,19,20,24,29} επτά τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγής και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, γνωστά και ως Rotterdam Criteria (American Society of Reproductive Medicine / European Society of Human Reproduction and Embryology – ASRM/ESHRE),^{9-11,15,16,23,26} ενώ σε δέκα μελέτες^{12,14,17,18,21,22,25,27,28,30} η διάγνωση του ΣΠΩ βασίστηκε είτε στο ιατρικό ιστορικό, είτε σε ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν από τους ασθενείς, είτε στον συνδυασμό χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας και κλινικής ή βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας.

Η διάγνωση του ΣΔτ2 ορίστηκε ως γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L)^{8,11,28,29} ή σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής

Εταιρείας^{32,10,19,20,23-25} ή σύμφωνα με το ιστορικό των ασθενών και το Διεθνές Σύστημα Κατηγοριοποίησης Διαγνώσεων (International Classification of Diseases – ICD)^{13,16,21,22,25,29,30} ή με κριτήριο τη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων^{11-13,16,19,25,28} ή βάσει ερωτηματολογίου που απαντήθηκε από ασθενείς.^{12,13,16,28} Σε τέσσερις μελέτες, η μέθοδος διάγνωσης ΣΔτ2 δεν περιγράφοταν.^{9,14,15,27}

Σχετικά με την αντιδιαβητική αγωγή, τα διαθέσιμα δεδομένα προήλθαν από τέσσερις μελέτες.^{13,16,25,26} Σε δύο εξ αυτών^{16,26} δεν παρατηρήθηκε διαφορά με και χωρίς ΣΠΩ, αναφορικά με τα αντιδιαβητικά δισκία και τη χορηγούμενη ινσουλίνη. Στη μελέτη των Rubin και συνεργατών²⁵ περιγράφεται υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΣΠΩ να λαμβάνει αντιδιαβητικά δισκία σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΣΠΩ (4% vs 1%, $p < 0,001$). Στη μελέτη των Forslund και συνεργατών¹³ οι ασθενείς με ΣΠΩ λάμβαναν μετροφομίνη σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τις αντίστοιχες χωρίς ΣΠΩ (11% vs 1%, $p = 0,03$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ του ποσοστού χορήγησης ινσουλίνης μεταξύ των ασθενών (11% vs 2%, $p = 0,07$).

Πέντε μελέτες περιείχαν επίσης δεδομένα υπογονιμότητας.^{14,16,25,27,30} Σύμφωνα με αυτές, υπογονιμότητα παρατηρήθηκε συχνότερα σε γυναίκες με ΣΠΩ (3,1%-66%) σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο (0,1%-13%). Δύο μελέτες περιείχαν δεδομένα αναφορικά με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη των Joham και συνεργατών¹⁷ 21,4% των γυναικών με ΣΠΩ χρησιμοποίησε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σχέση με 15,7% των γυναικών χωρίς ΣΠΩ ($p < 0,001$). Τα αντίστοιχα ποσοστά στη μελέτη των Hart και συνεργατών¹⁴ ήταν 17,2% και 2% ($p < 0,001$) αντίστοιχα. Τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2

Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2 σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (ΣΚ 3,45, 95% CI 2,95-4,05, $p < 0,001$, I^2 81,6%)⁸⁻³⁰ (Εικόνα 2). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) σύμφωνα με το τεστ κατά Egger, όσον αφορά την πρωτογενή έκβαση ($p = 0,53$).

Η κατεύθυνση ή το μέγεθος της παραπάνω επί-

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός μελέτης	Κριτήρια διάγνωσης ΣΠΩ	Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ2	Σύνολο ατόμων που μελετήθηκαν (n)	ΣΠΩ (n)	ΣΔ2 (n)	Ηλικία ΣΠΩ (έτη)	Ηλικία μη ΣΠΩ (έτη)	BMI ΣΠΩ (kg/m ²)	BMI μη ΣΠΩ (kg/m ²)
Legro, 1999	Προοπτική	NIH	WHO/ADA	334	254	19	27,5 ± 5,6	30 ± 7	33,3 ± 8,5	32,7 ± 8,8
Cibula, 2000	Χρονικής στιγμής	ASRM/ESHRE	WHO	780	28	69	51,9 ± 4,6	51,0 ± 4,2	28,0 ± 5,2	28,2 ± 5,4
Wild, 2000	Αναδρομική	Αρχαία	Αρχαία	1.379	319	54	56,7	Δ/Υ	27,1	26,2
Eiting, 2001	Χρονικής στιγμής	Αρχαία	Αυτοαναφορά	9.295	345	97	38,7	Δ/Υ	24,4	Δ/Υ
Boudreaux, 2006	Προοπτική	NIH	WHO	192	97	15	38,0 ± 5,9	39,9 ± 5,2	31,5 ± 9,5	26,2 ± 6,0
Lo, 2006	Χρονικής στιγμής	ICD	Αρχαία	66.210	11.035	2.124	30,7 ± 7,2	30,8 ± 7,5	Δ/Υ	Δ/Υ
Talbot, 2007	Αναδρομική	Αρχαία	WHO	315	149	25	47,3 ± 5,6	49,4 ± 5,8	32,6 ± 8,8	28,3 ± 6,1
Hudecova, 2011	Προοπτική	ASRM/ESHRE	Ασαφή	171	84	8	43,0 ± 5,8	43,7 ± 6,2	26,5 ± 4,9	Δ/Υ
Schmidt, 2011	Προοπτική	ASRM/ESHRE	Αρχαία	127	32	20	70,4 ± 5,0	70,7 ± 5,6	27,1 ± 5	26,4 ± 4,8
Ifthikhar, 2012	Αναδρομική	ASRM/ESHRE	Αρχαία	652	309	11	44,4 ± 12,9	48,8 ± 10,2	29,4 ± 7,8	28,3 ± 7,5
Wang, 2011	Προοπτική	NIH	WHO	1.127	53	149	26,8 ± 3,6	27,4 ± 5,6	Δ/Υ	Δ/Υ
Morgan, 2012	Αναδρομική	Αρχαία	Αρχαία	108.670	21.734	1.682	27,1 ± 7,1	27,1 ± 7,1	28,7 ± 8,2	25,5 ± 5,8
Celik, 2014	Προοπτική	ASRM/ESHRE	ADA	129	84	2	24,7 ± 6,5	27,4 ± 5,6	27,2 ± 6,5	24,5 ± 5,3
Joham, 2014	Χρονικής στιγμής	Ασαφή	Αυτοαναφορά	8.612	478	48	30,5 ± 1,4	30,6 ± 1,5	28,0 ± 7,2	25,1 ± 5,6
Sirmans, 2014	Χρονικής στιγμής	ICD	Ασαφή	6.756	1.689	534	25,2	25,2	Δ/Υ	Δ/Υ
Hart, 2015	Αναδρομική	Αρχαία	Ασαφή	28.226	2.566	1.301	35,8 (30,0-39,9)	36,6 (32,1-40,5)	Δ/Υ	Δ/Υ
Boumosleh, 2017	Χρονικής στιγμής	ASRM/ESHRE	Ασαφή	489	145	29	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Kazemi, 2017	Προοπτική	NIH	ADA	1.702	178	97	26,4 ± 8,5	28,9 ± 8,6	26,1 ± 5,1	25,1 ± 4,7
Ollila, 2017	Προοπτική	NIH	ADA	1.355	185	73	46	Δ/Υ	28,6 ± 6,3	26,3 ± 5,3
Rubin, 2017	Προοπτική	ICD	ADA	74.319	19.639	2.205	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Kakoly, 2019	Προοπτική	Αυτοαναφορά	Αυτοαναφορά	8.378	707	186	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ	Δ/Υ
Ng, 2019	Προοπτική	ASRM/ESHRE	ADA	441	199	93	41,2 ± 6,4	54,1 ± 6,8	26,9 ± 5,8	23,9 ± 4,1
Forslund, 2020	Προοπτική	NIH	Αρχαία	121	27	6	52,4 ± 5,4	52,4 ± 6,3	30,7 ± 7,4	25,5 ± 3,9

Πίνακας 2. Ποιότητα μελετών σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.

ID	Μελέτη	Επιλογή	Συγκρισιμότητα	Έκθεση / Έκβαση	Συνολική ποιότητα
1.	Legro, 1999	***		**	Μέτρια
2.	Cibula, 2000	****	**	***	Καλή
3.	Wild, 2000	****	**	***	Καλή
4.	Elting, 2001	**		*	Πτωχή
5.	Boudreaux, 2006	****	**	**	Καλή
6.	Lo, 2006	***	**	**	Καλή
7.	Talbott, 2007	***	*	**	Μέτρια
8.	Hudecova, 2011	***	**	***	Καλή
9.	Schmidt, 2011	***	**	**	Καλή
10.	Iftikhar, 2012	**	*	**	Μέτρια
11.	Wang, 2011	****	**	***	Καλή
12.	Morgan, 2012	**	*	***	Μέτρια
13.	Celik, 2014	***	**	**	Καλή
14.	Joham, 2014	**	**	*	Πτωχή
15.	Sirmans, 2014	**	**	**	Μέτρια
16.	Hart, 2015	**	*	**	Μέτρια
17.	Boumosleh, 2017	***	**	**	Καλή
18.	Kazemi Jaliseh, 2017	****	**	***	Καλή
19.	Ollila, 2017	***	*	**	Καλή
20.	Rubin, 2017	****	*	***	Καλή
21.	Kakoly, 2019	****	**	**	Καλή
22.	Ng, 2019	**	*	**	Μέτρια
23.	Forslund, 2020	****	**	***	Καλή

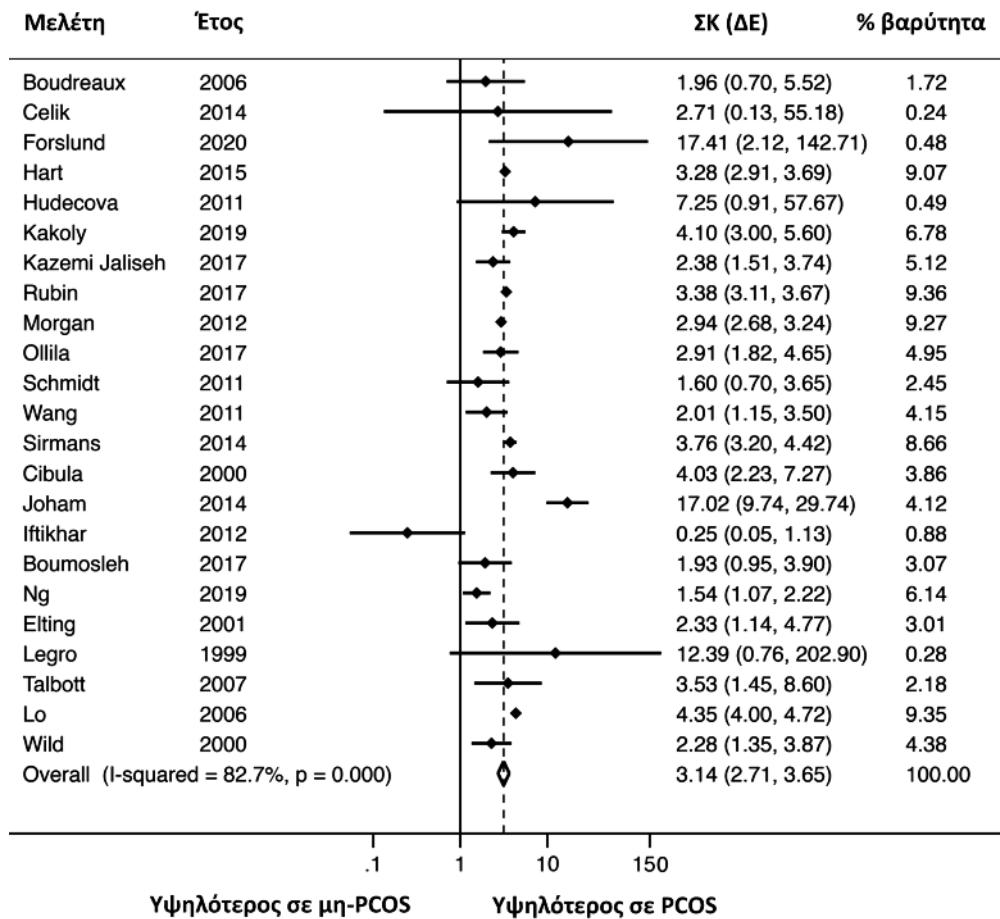
δρασης παρέμεινε στατιστικά σημαντικό ακόμα και όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες οι οποίες συμπεριλάμβαναν συγκρινόμενους πληθυσμούς σταθμισμένους για την ηλικία (13 μελέτες, ΣΚ 3,57, 95% CI 3,07-4,14, $p < 0,001$, I^2 85,8%)^{11,14,15,17,18,21,22,24-27,29,30} ή σε μελέτες με δεδομένα μόνο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (11 μελέτες, ΣΚ 3,68, 95% CI 2,93-4,62, $p < 0,001$, I^2 87,1%).^{8,10,17-22,24,27,29}

Επίδραση της παχυσαρκίας στη σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου για ΣΔ2

Επτά μελέτες περιείχαν δεδομένα αναφορικά με την κατηγορία σωματικού βάρους και τον κίνδυνο ΣΔ2 και συμπεριλάμβαναν συνολικά 2.359 γυναίκες με ΣΠΩ και 17.705 χωρίς.^{8,9,12,13,17,24,31} Το διαγνωστικό του ΔΜΣ για τον ορισμό της παχυσαρκίας διέφερε μεταξύ των μελετών. Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες των Forslund και συν.¹³ και Joham και συν.¹⁷

το όριο ορίστηκε στα 30 kg/m², οι Boudreaux και συν. χρησιμοποίησαν το 35 kg/m²,⁸ οι Elting και συν. το 27 kg/m²,¹² ενώ στη μελέτη των Ollila και συν.²⁴ και Grintborg και συν.³¹ χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 25 kg/m² με στόχο να διαφοροποιήσει παχύσαρκες ή μη ασθενείς με ΣΠΩ. Στη μελέτη των Boumosleh και συν.⁹ ως κριτήριο διαφοροποίησης χρησιμοποιήθηκε το λιγότερο ή περισσότερο από 35% ποσοστό λίπους σώματος, με αποτέλεσμα όλες οι μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ να έχουν ΔΜΣ < 25 kg/m² και οι παχύσαρκες με ΣΠΩ > 30 kg/m².⁹

Ο ΣΚ εκδήλωσης ΣΔ2 σε παχύσαρκες και μη παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ σε σχέση με τις αντίστοιχες χωρίς το σύνδρομο ήταν 3,24 (95% CI 2,25-4,65, $p < 0,001$, I^2 30,9%) και 1,62 (95% CI 0,14-18,50, $p = 0,70$, I^2 89,9%) αντίστοιχα.^{8,9,13,17,24} Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔ2 μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ ήταν 3,85 (95% CI



Εικόνα 2. Σχέση μεταξύ ΣΠΩ και κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2.

1,99-7,43, $p < 0,001$, I^2 46,2%)^{8,9,12,13,17,24,31}

Τρεις μελέτες περιείχαν δεδομένα για γυναίκες φυσιολογικού βάρους σώματος ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$) και υπέρβαρες/παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) γυναίκες με και χωρίς ΣΠΩ^{17,24,31}. Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔτ2 σε υπέρβαρες/παχύσαρκες και γυναίκες φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ σε σύγκριση με αυτές χωρίς ΣΠΩ υπολογίστηκε 5,75 (95% CI 1,20-27,42, $p = 0,03$, I^2 92,4%) και 3,34 (95% CI 0,03-400,52, $p = 0,62$, I^2 90,3%), αντίστοιχα (17,24). Ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔτ2 στις υπέρβαρες/παχύσαρκες με ΣΠΩ όταν συγκρίθηκαν με τις γυναίκες φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ ήταν 3,96 (95% CI 1,22-12,83, $p = 0,02$, I^2 72,8%)^{17,24,31}

Επιπλέον, ο ΣΚ για εκδήλωση ΣΔτ2 σε παχύσαρκες και μη ασθενείς με ΣΠΩ και τις αντίστοιχες χωρίς ΣΠΩ υπολογίστηκε 3,94 (95% CI 2,30-6,75, $p < 0,001$, I^2 29,5%) και 2,33 (95% CI 0,15-35,87, $p = 0,54$, I^2 91,9%), αντίστοιχα. Ο ΣΚ για εκδήλωση

ΣΔτ2 στις ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΠΩ σε σχέση με ασθενείς φυσιολογικού ΔΜΣ με ΣΠΩ ήταν 2,95 (95% CI 1,72-5,06, $p < 0,001$, I^2 25,4%)^{8,9,12,13,17}

Ανάλυση υποομάδων

Η ανάλυση υποομάδων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον τρόπο σχεδιασμού των μελετών αλλά και με βάση τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΠΩ. Ο κίνδυνος για ΣΔτ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ παρέμεινε υψηλότερος ακόμα και όταν η ανάλυση περιελάβε μόνο είτε τις προοπτικές μελέτες ($n = 12$, ΣΚ 2,67, 95% CI 2,07-3,49)^{8,10,13,15,18-20,23-26,29} είτε μόνο αναδρομικές μελέτες πληθυσμού ($n = 5$, ΣΚ 2,87, 96% CI 2,31-3,56)^{14,16,22,28,30} ή μόνο μελέτες χρονικής στιγμής ($n = 6$, ΣΚ 4,30, 95% CI 3,14-5,88)^{9,11,12,17,21,27}. Όταν η ανάλυση συμπεριελάβε μόνο μελέτες που χρησιμοποίησαν ASRM/ESHRE κριτήρια διάγνωσης ($n = 7$)^{9-11,15,16,23,26} ο ΣΚ για ΣΔτ2 ήταν 1,87 (95% CI 1,07-3,26), ενώ ο ΣΚ αυξήθηκε στο 2,55 (95% CI

1,86-3,51) σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του NIH (n=6).^{8,13,19,20,24,29} Σε 10 μελέτες στις οποίες η διάγνωση βασίστηκε είτε στο ιατρικό ιστορικό, είτε σε ερωτηματολόγια ασθενών ο ΣΚ ήταν 3,73 (95% CI 3,18-4,37).^{12,14,17,18, 21,22,25,27,28,30}

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέδειξε τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με γυναίκες χωρίς το σύνδρομο, ανεξαρτήτως ηλικίας. Ωστόσο, ο αυξημένος αυτός κίνδυνος διαπιστώθηκε μόνο μεταξύ υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ, όταν αυτές συγκρίθηκαν με υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ ή με γυναίκες με ΣΠΩ αλλά φυσιολογικό ΔΜΣ.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που κατηγοριοποιεί τον κίνδυνο ΣΔτ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ, με βάση τον ΔΜΣ. Ένα επιπλέον ισχυρό χαρακτηριστικό της παρούσας μελέτης αποτελεί η συγκέντρωση μεγάλου δείγματος, του μεγαλύτερου ως τώρα (>300.000 γυναίκες). Αυτό αυξάνει την ευαισθησία της μελέτης και δίνει τη δυνατότητα για αναλύσεις στις επιμέρους υπο-ομάδες, όπως διαμορφώνονται με βάση τον σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης και τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης ΣΠΩ που εφαρμόζονται.

Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Wekker και συν.³³ ανέλυσε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με ΣΠΩ και συμπεριέλαβε τον ΣΔτ2, τη δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην παραπάνω μελέτη συμπεριλήφθηκαν αποτελέσματα από 23 μελέτες. Συνολικά αναδείχθηκε αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρων (ΣΚ 1,75, 95% CI 1,42-2,15) και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ΣΚ 1,41, 95% CI 1,02-1,94) σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο.³³ Όσον αφορά τον ΣΔτ2, οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 13 (4 προοπτικές) μελέτες κοόρτης^{11,14-16,19,21,22,24-26,28-30} για τον συνολικό προσδιορισμό, ανευρίσκοντας ΣΚ 3,00 (95% CI 2,56-3,51) στις γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με αυτές χωρίς το σύνδρομο. Στη μελέτη αυτή δεν πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση του κινδύνου με βάση τον ΔΜΣ. Οι μελέτες κοόρτης των Legro,²⁰ Boudreaux,⁸ Celik,¹⁰ Kakoly,¹⁸ Ng,²³ Forslund¹³ και

έξι μελέτες χρονικής στιγμής^{9,11,12,17,21,27} συμπεριλήφθηκαν επίσης στην παρούσα μετα-ανάλυση. Όπως προαναφέρθηκε, η υπο-ανάλυση με βάση τον σχεδιασμό της μελέτης δεν διαφοροποίησε ποιοτικά ή ποσοτικά τα κύρια ευρήματα.

Μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Zhu και συν. μελέτησε τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών μεταξύ μη παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ και εκείνων χωρίς ΣΠΩ.³⁴ Σε αντίθεση με την παρούσα μετα-ανάλυση, η μελέτη των Zhu και συν. ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 στον πληθυσμό με ΣΠΩ [n=5, λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) 1,47, 95% CI 1,11-1,93].³⁴ Επιπλέον, η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση ανέδειξε αυξημένη πιθανότητα για AI, IGT και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία.³⁴ Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς δεν συμπεριέλαβαν τις μελέτες των Boudreaux,⁸ Boumosleh,⁹ Forslund,¹³ και Joham.¹⁷ Αντιθέτως, συμπεριέλαβαν τη μελέτη των Morgan²² και Wang,²⁹ οι οποίες παρουσίαζαν υπολογισμούς σχετικού λόγου επικινδυνότητας και λόγων πιθανοτήτων, αντίστοιχα, αλλά όχι απόλυτους αριθμούς παρουσίας ΣΔτ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ και τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Οι συγγραφείς επίσης συμπεριέλαβαν τη μελέτη των Copway και συν.³⁵ η οποία όμως δεν περιείχε δεδομένα για μη παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΠΩ και, ως εκ τούτου, δεν πληρούσε τα κριτήρια για την παρούσα συστηματική μελέτη. Τέλος, η μελέτη των Dahan και συν.³⁶ εξαιρέθηκε, καθώς πρόκειται για περιήληψη συνεδρίου και όχι δημοσιευμένο πλήρες άρθρο.

Τα ευρήματά μας που αφορούν σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 στην υπο-ομάδα των παχύσαρκων ή υπέρβαρων γυναικών με ΣΠΩ αναδεικνύουν την ιδιαίτερη επίπτωση του σπλαχνικού λίπους στον κίνδυνο αυτό. Πιο συγκεκριμένα, αν και AI και δυσλειτουργία του β-κυττάρου μπορούν να παρατηρηθούν και σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσιολογικές χωρίς το σύνδρομο και στην ίδια κατηγορία ΔΜΣ,³⁷ η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους φαίνεται να λειτουργεί ως το απαραίτητο έναυσμα για την εκδήλωση ΣΔτ2. Σύμφωνα με μια μεγάλη μετα-ανάλυση, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται κατά 27% στο ΣΠΩ, ανεξαρτήτως ΔΜΣ.³⁸ Αυτή η δυσλειτουργία στην ομοιόσταση της γλυκόζης φαίνεται να συμβαίνει νωρίς στη ζωή, εφόσον το ένα τρίτο των εφήβων με ΣΠΩ πληροί τα κρι-

τήρια για μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης κεντρικής παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης, αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και IGT.³⁹ Πράγματι, η παχυσαρκία επιδεινώνει την ΑΙ κατά 15% στις γυναίκες με ΣΠΩ,³⁸ επιταχύνοντας, με τον τρόπο αυτό, την εκδήλωση ΣΔ2, μέσω τόσο της αύξησης της συστηματικής φλεγμονής όσο και της μείωσης της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης.⁴⁰ Αντιστρόφως, 10% απώλεια σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση της ΑΙ και καλύτερο μεταβολικό προφίλ.⁴¹ Επιπλέον, ο ρόλος των ανδρογόνων πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς η αυξημένη συγκέντρωση τεστοστερόνης συντελεί στη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και στην ΑΙ, αναστέλλοντας τη διαδικασία της λιπόλυσης και προωθώντας τη λιπογένεση.⁴² Μάλιστα, στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, το φαινόμενο αυτό ενισχύεται από την μείωση της ηπατικής παραγωγής της δεσμεύουσας τις φυλετικές ορμόνες σφαιρίνης (SHBG) ως αποτέλεσμα της αυξημένης ινσουλίνης, που συντελεί στην περαιτέρω αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι ΑΙ και υπεργλυκαιμία βελτιώνονται με την ηλικία, ειδικά στις γυναίκες με ΣΠΩ και φυσιολογικό ΔΜΣ.⁵ Ωστόσο, εάν ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔ2 στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ παραμένει με την αύξηση της ηλικίας, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση, μένει να αποκαλυφθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Παρά ταύτα, η μελέτη μας ενέχει και κάποιους περιορισμούς. Πιο συγκεκριμένα, ο ορισμός του ΣΔ2 και του ΣΠΩ δεν ήταν ομοιογενής μεταξύ των διαφορετικών μελετών. Επίσης, μόνο μικρός αριθμός μελετών συμπεριλάμβανε δεδομένα για ΣΔ2 με βάση την κατηγορία ΔΜΣ. Επιπλέον, ένας άλλος περιορισμός είναι ότι, αν και οι μελέτες προέρχονταν από διαφορετικές ηπείρους, κατά κύριο λόγο τα έγκυρα δεδομένα προέρχονται από την καυκάσια φυλή και η γενίκευση στους υπόλοιπους πληθυσμούς δεν συνιστάται. Επιπλέον, η συμπεριλήψη μελετών χρονικής στιγμής (cross-sectional) επηρεάζει την αξιοπιστία των ευρημάτων, διότι δεν καθιστά ξεκάθαρη τη διάκριση μεταξύ έκθεσης και έκβασης.

Συμπερασματικά, οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν πάνω από τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2 κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ανεξαρτήτως της ηλικίας, του σχεδιασμού της μελέτης ή των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του ΣΠΩ. Ωστόσο, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος αφορά

αποκλειστικά την ομάδα των παχύσαρκων και υπέρβαρων γυναικών και όχι όσων έχουν φυσιολογικό ΔΜΣ. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τόσο τη σημασία έγκαιρης διάγνωσης του ΣΠΩ, όσο και την αξία της παρέμβασης στην αλλαγή του τρόπου ζωής με στόχο τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2. Εντούτοις, περαιτέρω μελέτες στο πεδίο είναι απαραίτητες προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα παραπάνω αποτελέσματα και να προσδιοριστεί η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

Abstract

Anagnostis P, Paparodis R, Bosdou J, Bothou C, Macut D, Goulis D, Livadas S. The effect of obesity on the association between type 2 diabetes mellitus risk and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 52-62.

Background/Aims: Although the increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) has been well-documented, the exact effect of body mass index (BMI) on this association is not clear. The aim of this study was to systematically review and synthesize the best available evidence regarding the association between PCOS and T2DM, stratified according to obesity status.

Methods: A comprehensive search was conducted in PubMed, CENTRAL and Scopus databases up to October 31, 2020. Data are expressed as relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI). The I² index was used for heterogeneity.

Results: Twenty-three observational studies were eligible for quantitative analysis, yielding a total of 319,780 participants (60,336 with PCOS and 8,847 with T2DM). A higher risk of T2DM was found in women with, than in those without PCOS (RR 3.45, 95% CI, 2.95-4.05, $p < 0.001$; I² 81.6%). Age did not affect this association. However, this risk was only evident in obese than in non-obese PCOS women [RR 3.24 (95% CI 2.25-4.65; $p < 0.001$; I² 30.9%) and 1.62 (95% CI 0.14-18.50; $p = 0.70$; I² 89.9%), respectively, compared with their non-PCOS counterparts]. Furthermore, in women with PCOS, the presence of obesity increased almost 4-fold the risk of T2DM [RR 3.85 (95% CI 1.99-7.43; $p < 0.001$; I² 46.2%)]. This was also the case for overweight compared with lean women with PCOS.

Conclusions: The presence of obesity significantly modifies the risk of T2DM in women with PCOS, since it is increased only in obese/overweight patients.

Βιβλιογραφία

- Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1165-71.
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism* 2018; 86: 33-43.
- Teede HJ, Misso, ML, Costello, MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33: 1602-18.
- Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 749-55.
- Livadas S, Macut D, Bothou C, et al. Insulin resistance, androgens, and lipids are gradually improved in an age-dependent manner in lean women with polycystic ovary syndrome: Insights from a large Caucasian cohort. *Hormones (Athens)* 2020; 19: 531-9.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Διαθέσιμο στο: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. (2014).
- Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks, MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: Results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 77-83.
- Boumosleh JM, Grundy SM, Phan J, Neeland IJ, Chang A, Vega GL. Metabolic concomitants of obese and nonobese women with features of polycystic ovarian syndrome. *J Endocr Soc* 2017; 1: 1417-27.
- Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: A controlled follow-up study. *Fertil Steril* 2014; 101: 1123-8.
- Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785-9.
- Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2000; 16: 556-60.
- Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: Importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open* 2020; hoz042.
- Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 911-9.
- Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundström-Poromaa I. Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome – a long term follow-up. *Hum Reprod* 2011; 26: 1462-8.
- Ifikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012; 70: 74-80.
- Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E447-52.
- Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2019; 42: 560-7.
- Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: A long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril* 2017; 108: 1078-84.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357-63.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: A retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3251-60.
- Ng NY, Jiang G, Cheung LP, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002953.
- Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus – a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017; 32: 423-31.
- Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3848-57.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: A 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3794-803.
- Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med* 2014; 62: 868-74.
- Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Kip KE, Xu X, Orchard TJ. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): A significant contributor to the overall burden of type 2 diabetes in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 191-7.
- Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, et al. Polycystic

- ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 6-13.
30. *Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.* Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: A retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600.
31. *Glintborg D, Rubin KH, Abrahamsen B, Andersen M.* Response to letter to the editor: "Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 362-3.
32. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2011; 44: (Suppl 1): S15-S33.
33. *Wekker V, van Dammen L, Konig A, et al.* Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 942-60.
34. *Zhu S, Zhang B, Jiang X, et al.* Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019; 111: 168-77.
35. *Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS.* Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-25.
36. *Dahan M, Morris D.* The impact of body mass index (BMI) on the incidence of type 2 diabetes (DMII) in women with and without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2013; 100: S348-9.
37. *Dunaif A, Finegood DT.* Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
38. *Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK.* Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2619-31.
39. *Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, Goulis DG.* Polycystic ovary syndrome in adolescents: Pitfalls in diagnosis and management. *Curr Obes Rep* 2020; 9: 193-203.
40. *Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP.* Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 122-35.
41. *Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ.* Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
42. *Rosenfield RL, Ehrmann DA.* The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016; 37: 467-520.

Λέξεις-κλειδιά:

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
ΣΠΩ
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔτ2
Παχυσαρκία

Key words:

polycystic ovary syndrome
PCOS
type 2 diabetes mellitus
DMT2
obesity

Ευχαριστίες στους κριτές από τη Διεύθυνση Σύνταξης του περιοδικού *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*

Ευχαριστούμε θερμά τους κριτές των εργασιών του περιοδικού
«*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*» οι οποίες κρίθηκαν το 2021-2022.

Η συμβολή τους υπήρξε πραγματικά πολύτιμη,
διότι συνέβαλαν στο υψηλό επίπεδο του περιοδικού.

Τα ονόματα των κριτών αναφέρονται κατωτέρω:

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος
Ανυφαντή Παναγιώτα
Αυγερινός Ιωάννης
Δημητρούλας Θεόδωρος
Καζάκος Κυριάκος
Καραγιάννης Θωμάς
Κίτσιος Κωνσταντίνος
Λαμπαδιάρη Βάια
Λιακόπουλος Βασίλειος
Λιάκος Άρης
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος
Μακρυλάκης Κωνσταντίνος
Παπάνας Νικόλαος
Σαραφίδης Παντελής
Τουλής Κωνσταντίνος
Χλίχλια Αικατερίνη

Εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής

Ο Διευθυντής Σύνταξης

Απόστολος Γ. Τσάπας

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

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

- 08-11 Νοεμβρίου 2023, **Θεσσαλονίκη**
36^ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”
- 12 Νοεμβρίου 2023, **Θεσσαλονίκη**
Ενημερωτική Εκδήλωση για το κοινό
με θέμα τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”

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