

Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Jinhua Yan, Bin Yao, Hongyu Kuang, Xubin Yang, Qin Huang, Tianpei Hong, Yushu Li, Jingtao Dou, Wenying Yang, Guijun Qin, Huijuan Yuan, Xinhua Xiao, Sihui Luo, Zhongyan Shan, Hongrong Deng, Ying Tan, Fen Xu, Wen Xu, Longyi Zeng, Zhuang Kang, Jianping Weng

Περίληψη άρθρου

Προκειμένου να διερευνήσουμε την επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease -NAFLD) σε ασθενείς με τύπου 2 Σακχαρώδη Διαβήτη (Type 2 Diabetes Mellitus- T2DM), 75 ασθενείς με T2DM και NAFLD υπό ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν επιπροσθέτως (add-on) λιραγλουτίδη, σιταγλιπτίνη, ή ινσουλίνη glargine σε μια μελέτη 26 εβδομάδων. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μεταβολή του ενδοηπατικού λίπους (intrahepatic lipid -IHL) από τη βασική εκτίμηση έως την εβδομάδα 26, όπως ποσοτικοποιήθηκε με μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging–estimated proton density fat fraction (MRI-PDFF)). Ως δευτερεύοντα τελικά σημεία περιέλαβαν τις μεταβολές στο κοιλιακό λίπος (υποδόριος λιπώδης ιστός -subcutaneous adipose tissue [SAT] και σπλαγχνικός λιπώδης ιστός -visceral adipose tissue [VAT]), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, και το σωματικό βάρος από τη βασική εκτίμηση έως την εβδομάδα 26. Αναλύσαμε δεδομένα από τον πληθυσμό πρόθεσης προς θεραπεία (intent-to-treat). Οι παράμετροι MRI-PDFF, VAT, και σωματικό βάρος μειώθηκαν σημαντικά με τη λιραγλουτίδη (από $15.4\% \pm 5.6\%$ σε $12.5\% \pm 6.4\%$, $P < 0.001$; από 171.4 ± 27.8 σε 150.5 ± 30.8 , $P = 0.003$; από 86.6 ± 12.9 kg σε 82.9 ± 11.1 kg, $P = 0.005$, αντίστοιχα) και τη σιταγλιπτίνη (από $15.5\% \pm 5.6\%$ σε $11.7\% \pm 5.0\%$, $P = 0.001$; από 153.4 ± 31.5 σε 139.8 ± 27.3 , $P = 0.027$; από 88.2 ± 13.6 kg σε 86.5 ± 13.2 kg, $P = 0.005$, αντίστοιχα). Καμία σημαντική αλλαγή στην MRI-PDFF, VAT, ή το σωματικό βάρος δεν παρατηρήθηκε με την ινσουλίνη glargine. Ο SAT ελαττώθηκε σημαντικά στην

ομάδα της λιραγλουτίδης (239.9 ± 69.0 to 211.3 ± 76.1 ; $P = 0.020$), όχι όμως στις ομάδες της σιταγλιπτίνης και της ινσουλίνης glargine. Οι αλλαγές από τη βασική εκτίμηση στην MRI-PDFF, τον VAT, και το σωματικό βάρος ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στη λιραγλουτίδη έναντι της ινσουλίνης glargine, αλλά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ της λιραγλουτίδης και της σιταγλιπτίνης. *Συμπέρασμα:* σε συνδυασμό με μετφορμίνη, τόσο η λιραγλουτίδη όσο και η σιταγλιπτίνη, όχι όμως και η ινσουλίνη glargine, ελάττωσαν το σωματικό βάρος, το IHL, και τον VAT πέραν της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, σε ασθενείς με T2DM και NAFLD.

Σχόλιο άρθρου

Η μελέτη των Yan et al. που δημοσιεύτηκε στο τεύχος Ιουνίου 2019 του Hepatology στοχεύει στο να απαντήσει στο κλινικό ερώτημα της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής προσθήκης (add-on) στη μετφορμίνη (μεταξύ λιραγλουτίδης, σιταγλιπτίνης ή ινσουλίνης) σε ασθενείς με NAFLD και αρρυθμιστο Σακχαρώδη Διαβήτη. Η μελέτη τυχαιοποίησε 75 αρρυθμιστους, υπό μετφορμίνη, διαβητικούς ασθενείς με NAFLD στο να λάβουν είτε λιραγλουτίδη, σιταγλιπτίνη ή ινσουλίνη glargine για 26 εβδομάδες. Ως πρωτεύον τελικό σημείο θεωρήθηκε η μεταβολή του ενδοηπατικού λίπους όπως εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI-PDFF), ενώ δευτερεύοντα τελικά σημεία θεωρήθηκαν η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c), η μεταβολή του σωματικού βάρους του κοιλιακού λίπους (υποδόριου και σπλαγχνικού).

Και οι τρεις θεραπείες πέτυχαν ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση (μέση τιμή HbA1c <7% και στα τρία σκέλη). Ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο, τόσο η λιραγλουτίδη όσο και η σιταγλιπτίνη πέτυχαν σημαντική ελάττωση του ενδοηπατικού λίπους (σχετική ελάττωση IHTG ~20%) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση όσο και με την ομάδα της ινσουλίνης. Επιπλέον στην ομάδα της λιραγλουτίδης παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη απώλεια βάρους (~5% έναντι 2% στο σκέλος της σιταγλιπτίνης και 1% στο σκέλος της ινσουλίνης- στατιστικά σημαντική μείωση έναντι της βασικής εκτίμησης και της ινσουλίνης, όχι όμως και έναντι της σιταγλιπτίνης), καθώς και του υποδόριου και σπλαγχνικού λιπώδους ιστού. Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο

ινκρετινοθεραπείες αποτελούν συγκρίσιμες θεραπευτικές επιλογές προσθήκης στη μετφορμίνη σε διαβητικούς ασθενείς με NAFLD.

Η μελέτη ωστόσο έχει μια σειρά απο περιορισμούς που μετριάζουν τον ενθουσιασμό σε σχέση με τα αποτελέσματα των θεραπειών ινκρετινών. Ένας βασικός περιορισμός είναι η εκτίμηση της μεταβολής ενδοηπατικού λίπους με ειδική μαγνητική ακολουθία και όχι με τη βιοψία ήπατος, τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση τόσο της μεταβολής της ηπατικής στεάτωσης όσο και άλλων σημαντικών παραμέτρων στην NAFLD όπως είναι η ηπατική ίνωση. Ακόμα όμως σπουδαιότερος περιορισμός είναι απουσία σκέλους εικονικού φαρμάκου στη μελέτη προκειμένου να συγκριθούν τα αποτελέσματα των θεραπειών. Η απουσία του σκέλους του εικονικού φαρμάκου ενδεχομένως εξηγεί τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα της σιταγλιπτίνης και της βασικής ινσουλίνης στην παρούσα μελέτη σε σχέση με προηγούμενες, καθώς στα αποτελέσματα των φαρμάκων «ενσωματώνονται» και οι θετικές επιδράσεις της τροποποίησης υγιεινοδιαιτητικών παραμέτρων σε ασθενείς που εντάσσονται σε μελέτες.

Ως εκ τούτου, απαιτούνται νέες, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μελέτες για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα τόσο των ινκρετινοθεραπειών όσο και των λοιπών αντιδιαβητικών παραγόντων (SGLT2 ή πιογλιταζόνη) στην NAFLD.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30320>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας