



* Η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική αρτηριακή πίεση: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δόσης-ανταπόκρισης

Π.Ι. Γεωργιανός¹
R. Agarwal²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2i), έχει πρόσφατα εισαχθεί στη θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ)¹. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι οι SGLT-2i μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2^{2,3}. Ωστόσο, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκείται αυτό το όφελος παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Κλινικές μελέτες, επίσης, έδειξαν ότι οι SGLT-2i μειώνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)⁴, προτείνοντας μια πλειοτροπική δράση που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις καρδιο-προστατευτικές ιδιότητες αυτών των φαρμάκων.

Επομένως, ο σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης ήταν τριπλός: (α) η αξιολόγηση της επίδρασης των SGLT-2i στην περιπατητική ΑΠ, (β) η διερεύνηση της σχέσης της δόσης του SGLT-2i με την ανταπόκριση της περιπατητικής ΑΠ στη θεραπεία, και (γ) η συγκριτική αξιολόγηση της αντιυπερτασικής επίδρασης των SGLT-2i με αυτήν της χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση των

ηλεκτρονικών βάσεων PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane database of clinical trials έως τις 22 Αυγούστου 2018 για την αναζήτηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν την επίδραση των SGLT-2i στην περιπατητική ΑΠ. Η μετα-ανάλυση περιέλαβε κλινικές δοκιμές με περίοδο παρακολούθησης ≥ 4 εβδομάδων, οι οποίες συγκρίνανε έναν SGLT-2i είτε με εικονικό φάρμακο είτε με ενεργό θεραπεία με άλλα αντιδιαβητικά δισκία. Μελέτες που δε χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση. Από τις μελέτες που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, το σχεδιασμό της μελέτης και τις θεραπευτικές επιδράσεις των φαρμάκων στην περιπατητική συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των εντολών metan και metareg σε Stata 14,2 (StataCorp LLC, College Station, TX). Χρησιμοποιήθηκαν fixed-effect μοντέλα για τον υπολογισμό της σταθμισμένης μέσης διαφοράς στη μεταβολή από το baseline της περιπατητικής ΣΑΠ και ΔΑΠ μεταξύ των ομάδων ενεργού θεραπείας και εικονικού φαρμάκου. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. ² Department of Medicine, Indiana University School of Medicine and Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA.

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδων 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2313-303-844 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

χωριστά για την 24ωρη περίοδο, την περίοδο της ημέρας και την περίοδο της νύχτας. Για την αναζήτηση πιθανής δόσο-εξαρτώμενης αντιυπερτασικής επίδρασης των SGLT-2i πραγματοποιήθηκε ανάλυση, στην οποία οι μελέτες ταξινομήθηκαν σε υποομάδες ανάλογα με τη δόση του SGLT-2i (χαμηλή έναντι υψηλής δόσης). Για τη συγκριτική αξιολόγηση μεταξύ SGLT-2i και χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζιδης πραγματοποιήθηκε ανάλυση, στην οποία οι μελέτες ταξινομήθηκαν σε υποομάδες ανάλογα με το είδος της ενεργού θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 289 μελέτες που προέκυψαν από τη συστηματική αναζήτηση, μετά την αρχική αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων, 64 άρθρα ήταν πιθανά σχετιζόμενα με τα ερευνητικά ερωτήματα της μετα-ανάλυσης. Από αυτά, 57 μελέτες αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση για τους ακόλουθους λόγους: μη χρήση της μεθόδου της περιπατητικής

καταγραφής της ΑΠ (46 μελέτες), απουσία τυχαιοποίησης (8 μελέτες), πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής (1 μελέτη), διπλή δημοσίευση (2 μελέτες). Τελικώς, 7 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού περιλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση⁵⁻¹¹.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, οι 6 από τις 7 μελέτες που εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση είχαν παράλληλο σχεδιασμό^{5,7-11} και 1 μελέτη είχε σχεδιασμό διασταυρούμενης σειράς (cross-over)⁶. Από τις 7 μελέτες, οι 4 χρησιμοποίησαν νταπαγλιφλοζίνη^{6,7,10,11}, η 1 εμπαγλιφλοζίνη⁸, η 1 ερτουγλιφλοζίνη⁵ και η 1 μελέτη καναγλιφλοζίνη⁹. Όλες οι μελέτες είχαν ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο και οι 2 από αυτές τις μελέτες είχαν επιπλέον ομάδα ελέγχου που έλαβε ενεργό θεραπεία με χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζιδης^{5,7}. Η περίοδος παρακολούθησης κυμάνθηκε από 4 έως 12 εβδομάδες.

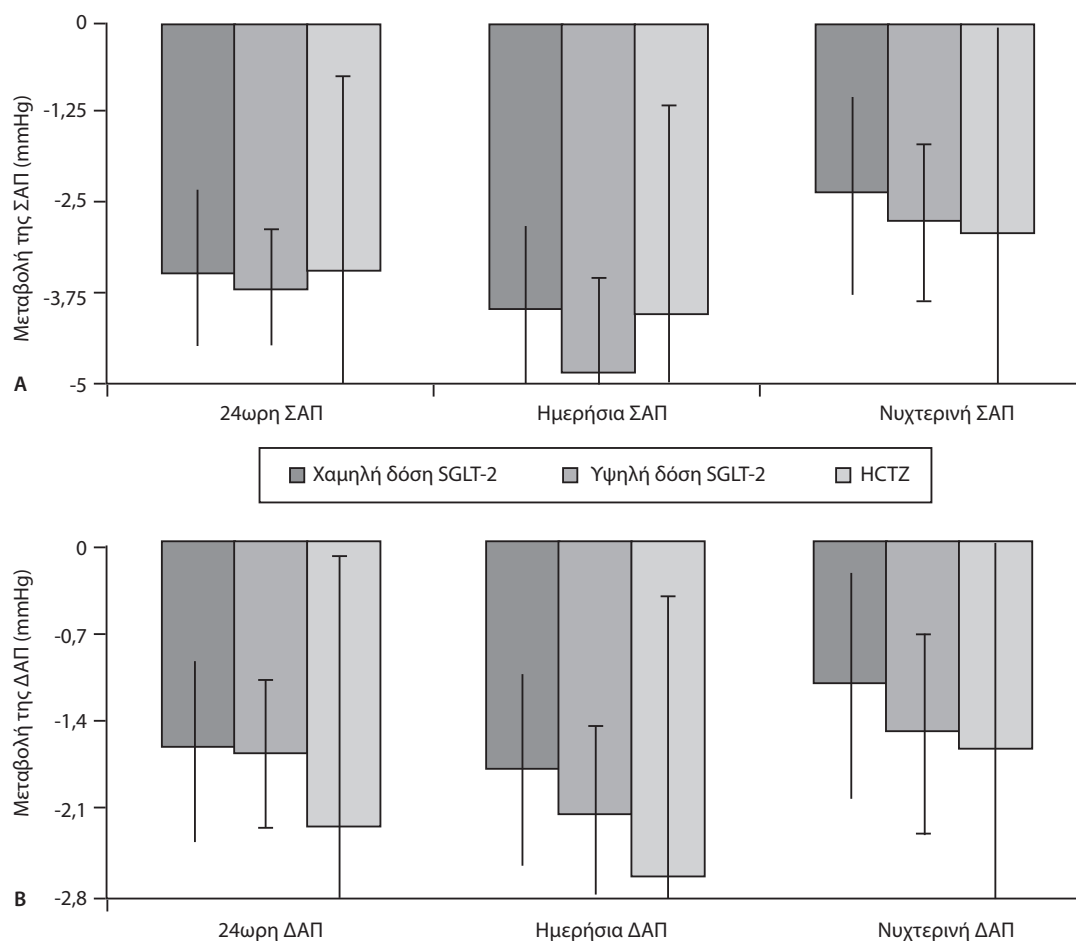
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των κλινικών δοκιμών που εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση.

Μελέτη	Έτος	Σχεδιασμός	Παρακολούθηση (εβδομάδες)	Ομάδες	N	Ηλικία (έτη)	Φύλο (Α/Γ)	Διάρκεια του ΣΔ (έτη)	HbA1c στο baseline (%)	24ωρη ΑΠ στο baseline (mmHg)
Lambers Heerspink και συν. ⁷	2013	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	12	Εικονικό φάρμακο	25	58,0	18/7	6,5	7,5	131,0/74,0
				Dapa (10 mg/ημέρα)	24	5,7	16/8	6,5	7,7	133,0/76,0
				HCTZ (25 mg/ημέρα)	26	54,8	15/11	6,0	7,4	122,0/69,0
Tikkanen και συν. ⁸	2015	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	12	Εικονικό φάρμακο	271	60,3	168/103	-	7,9	131,7/75,2
				Empa (10 mg/ημέρα)	276	60,6	171/105	-	7,9	131,3/75,1
				Empa (25 mg/ημέρα)	276	59,9	156/120	-	7,9	131,2/74,6
Weber και συν. ¹⁰	2015	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	12	Εικονικό φάρμακο	311	56,2	171/140	7,6	8,0	146,6/87,2
				Dapa (10 mg/ημέρα)	302	55,6	179/123	8,2	8,1	145,9/87,0
Amin και συν. ⁵	2015	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	4	Εικονικό φάρμακο	38	55,1	24/14	6,4	8,2	136,1/81,9
				Ertu (1 mg/ημέρα)	39	54,4	27/12	7,5	8,4	133,1/78,7
				Ertu (5 mg/ημέρα)	38	53,8	25/13	5,5	8,1	135,1/80,2
				Ertu (25 mg/ημέρα)	39	52,5	27/12	5,8	8,3	135,6/80,4
				HCTZ (12,5 mg/ημέρα)	39	56,5	28/11	8,2	8,2	139,5/82,7
Townsend και συν. ⁹	2016	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	6	Εικονικό φάρμακο	56	59,6	33/23	-	8,2	136,7/78,4
				Cana (100 mg/ημέρα)	57	57,8	34/23	-	8,1	136,5/78,0
				Cana (300 mg/ημέρα)	56	58,3	31/25	-	8,0	139,6/79,3
Weber και συν. ¹¹	2016	Διπλή-τυφλή, Παράλληλη	12	Εικονικό φάρμακο	224	57,0	129/95	7,3	8,0	149,2*
				Dapa (10 mg/ημέρα)	225	56,0	118/107	7,7	8,1	146,5*
Karg και συν. ⁶	2018	Διπλή-τυφλή, Cross-over	6	Εικονικό φάρμακο	59	60,3	36/29	5,5	6,7	129,0/77,0
				Dapa (10 mg/ημέρα)						

Συντομογραφίες: ΑΠ= αρτηριακή πίεση, HbA1c= γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HCTZ= υδροχλωροθειαζίδη, Dapa= νταπαγλιφλοζίνη, Ertu= ερτουγλιφλοζίνη, Empa= εμπαγλιφλοζίνη, Cana= καναγλιφλοζίνη, ΣΔ= σακχαρώδης διαβήτης * Δεδομένα για τη διαστολική ΑΠ δεν ήταν διαθέσιμα

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι SGLT-2i προκάλεσαν μια μέση σταθμισμένη μείωση κατά 3,62 mmHg στην 24ωρη ΣΑΠ [95% confidence interval (CI): -4,23 έως -2,94 mmHg] και κατά 1,70 mmHg στην 24ωρη ΔΑΠ (95% CI: -2,13 έως -1,26 mmHg). Στην ανάλυση υποομάδων ανάλογα με τη δόση του SGLT-2i, η 24ωρη ΣΑΠ μειώθηκε κατά 3,50 mmHg (95% CI: -4,67 έως -2,32 mmHg) στην υποομάδα της χαμηλής δόσης και κατά 3,73 mmHg (95% CI: -4,57 έως -2,88 mmHg) στην υποομάδα της μεγάλης δόσης. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε σχέση δόσης-ανταπόκρισης στην επίδραση των SGLT-2i στην 24ωρη ΔΑΠ. Στην ανάλυση υποομάδων ανάλογα με το είδος της ενεργού θεραπείας, η μείωση της

24ωρης ΣΑΠ στην υποομάδα της χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ήταν της τάξης των 3,46 mmHg (95% CI: -6,15 έως -0,77 mmHg), η οποία ήταν αριθμητικά όμοια με την παραπάνω αναφερθείσα μείωση της 24ωρης ΣΑΠ στην υποομάδα των SGLT-2i. Ομοίως, η 24ωρη ΔΑΠ μειώθηκε κατά -2,23 mmHg (95% CI: -4,34 έως -0,12 mmHg) στην υποομάδα της χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης, και η μείωση αυτή ήταν αριθμητικά όμοια με την επίδραση των SGLT-2i στην 24ωρη ΔΑΠ. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, οι μειώσεις της ΣΑΠ και της ΔΑΠ με τους SGLT-2i ήταν μεγαλύτερες αριθμητικά την περίοδο της ημέρας από ό,τι την περίοδο της νύχτας. Δε φάνηκε δοσο-εξαρτώμενη αντιυπερτασική επίδραση των SGLT-2i στις περιό-



Εικόνα 1. Μεταβολή στην περιπατητική αρτηριακή πίεση με χαμηλή δόση SGLT-2i, υψηλή δόση SGLT-2i και χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ).

Ο άξονας Ψ δείχνει τη σταθμισμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων ενεργού θεραπείας και εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή από το baseline της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης. Ο άξονας X δείχνει την περίοδο της καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (24ωρη περίοδος, περίοδος ημέρας, περίοδος νύχτας). Οι γραμμές σφάλματος απεικονίζουν τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας (95% CI) για τις αντίστοιχες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.

δους ημέρας και νύχτας. Οι μεταβολές της ΣΑΠ και ΔΑΠ με τους SGLT-2i ήταν αριθμητικά όμοιες με τις μειώσεις που προκάλεσε η χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης και στις δύο περιόδους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή η μετα-ανάλυση δείχνει ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι SGLT-2i προκαλούν μια μέση μείωση κατά 3,62 mmHg στην 24ωρη ΣΑΠ και κατά 1,70 mmHg στην 24ωρη ΔΑΠ. Αυτή η αντυπερτασική επίδραση είναι πιο ισχυρή την περίοδο της ημέρας από ό,τι την περίοδο της νύχτας και δε μεταβάλλεται από της δόση του SGLT-2i. Επίσης, η επίδραση των SGLT-2i στην περιπατητική ΑΠ είναι συγκρίσιμη με αυτήν της χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης. Εάν η αντυπερτασική δράση αυτών των 2 κατηγοριών φαρμάκων είναι πραγματικά ισότιμη, τότε η μείωση της ΑΠ αυτής καθωπτήν δεν μπορεί εξολοκλήρου να ερμηνεύσει το εντυπωσιακό καρδιο-προστατευτικό όφελος των SGLT-2i, όπως αυτό τεκμηριώθηκε σε μεγάλες τυχοποιημένες κλινικές δοκιμές καρδιαγγειακής ασφάλειας αυτών των φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134 (10): 752-72.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644-57.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117-28.
4. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (5): e005686.
5. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (6): 591-8.
6. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 5. doi: 10.1186/s12933-017-0654-z.
7. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (9): 853-62.
8. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38 (3): 420-8.
9. Townsend RR, Machin I, Ren J, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18 (1): 43-52.
10. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press* 2016; 25 (2): 93-103.
11. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (3): 211-20.