

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

INHIBITORII DE CO-TRANSPORTOR SODIU-GLUCOZĂ 2 DINCOLO DE CONTROLUL GLICEMIC

Doctorand: **BRAHA I. ADINA-IOANA**

Conducător Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. TIMAR ROMULUS-ZORIN

CUPRINS

| | | |
|--------|--|---|
| I. | INTRODUCERE - MOTIVAȚIA STUDIULUI | 2 |
| II. | PARTEA GENERALĂ | 2 |
| III. | PARTEA SPECIALĂ..... | 3 |
| 1.1. | MATERIAL | 3 |
| 1.2. | METODE..... | 3 |
| 1.3. | REZULTATE | 4 |
| 1.3.1. | Caracteristicile pacienților studiați | 4 |
| 1.3.2. | Reproductibilitatea imagistică..... | 4 |
| 1.3.3. | Analiza în dinamică a markerilor metabolici și de adipozitate în populația pacienților cu DZ tip 2 inițiați pe tratament cu iSGLT2 | 5 |
| 1.3.4. | Dinamica funcției cardiace după tratament cu Dapagliflozin | 6 |
| 1.3.5. | Impactul Dapagliflozinului pe steatoza și fibroza hepatică | 6 |
| 1.4. | DISCUȚII..... | 7 |
| IV. | CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII..... | 9 |

Cuvinte cheie: inhibitori de co-transportor sodiu-glucoză 2, protecție cardio-renală, insuficiență diastolică tip 1, adipozitate, fibroză hepatică

I. INTRODUCERE - MOTIVAȚIA STUDIULUI

Diabetul zaharat (DZ) este o boală cronică, netransmisibilă, metabolică, heterogenă din punct de vedere etiopatogenic, clinic și terapeutic, care necesită o strategie de tratament multifactorială, nu doar control glicemic. Gravitatea acestei maladii este dictată de prevalența sa crescută la nivel mondial, subdiagnosticarea ei, reducerea duratei de viață, dar și de numeroasele complicații care o însoțesc. Mai mult decât atât, DZ reprezintă un risc major de a dezvolta boală cardiovasculară, principala cauză de deces la pacienții cu DZ.

Tratamentul ideal în DZ tip 2 ar consta într-un număr minim de molecule care să acționeze pe cât mai multe mecanisme patogenice, fiind eficient pe scăderea HbA1c, fără risc de hipoglicemie, fără creștere în greutate, cu efecte benefice cardiovasculare. iSGLT2 sunt o nouă generație de medicamente, numite gliflozine, antihiperglicemiante orale, care scad glicemia prin eliminarea glucozei prin urină, independent de secreția de insulină. Comparativ cu alte molecule de tratament, iSGLT2 oferă avantajul scăderii în greutate, reduce valorile tensiunii arteriale și prezintă un risc redus de hipoglicemie. Totodată, această clasă de medicamente a dovedit protecție cardiovasculară la pacienții cu risc crescut și a încetinit progresia bolii cronice de rinichi.

Scopul actualului studiu a fost de a se observa și identifica efecte secundare pleiotrope ale tratamentului cu iSGLT2 (dapagliflozin) la pacienții cu diabet zaharat tip 2. La acești pacienți s-au urmărit în dinamică țesutul adipos visceral (epicardiac (EPI), mediastinal, intra-abdominal) și subcutanat, funcția cardiacă, renală, încărcarea grasă a ficatului, gradul de fibroză hepatică, după inițierea tratamentului cu dapagliflozin, cu dorința de a stabili existența unor asocieri între toți acești factori și evoluția parametrilor metabolici, respectiv antropometrici, sub tratament cu iSGLT2.

II. PARTEA GENERALĂ

DZ este considerat un sindrom heterogen, caracterizat prin hiperglicemie ce rezultă fie din afectarea secreției de insulină, insulinorezistența sau din amândouă. Pe termen lung, această hiperglicemie cronică determină disfuncție sau insuficiența mai multor organe. Complicațiile diabetului zaharat apar ca o consecință a bolii și sunt în strânsă legătură cu controlul glicemic, cu cât acesta este mai precar, cu atât complicațiile sunt mai frecvente și mai precoc. DZ reprezintă cauză majoră pentru apariția aterosclerozei, substratul anatomic care stă la baza macroangiopatiei diabetice manifestate clinic prin boală coronariană, boală cerebrovasculară și boală arterială periferică.

DZ este un factor de risc major în apariția insuficienței cardiace. În DZ, insuficiența cardiacă (atât cea sistolică, cât și cea diastolică) se poate dezvolta în prezența unor factori de risc precum: ateroscleroza, hipertensiunea arterială, vârsta, DZ cu o vechime îndelungată și disfuncția renală. Deși disfuncția diastolică este rară la persoanele non-diabetice, studii recente au demonstrat că între 40 și 75% dintre persoanele cu DZ tip 2, fără semne clinice de insuficiență cardiacă, au prezentat disfuncție de ventricul stâng la ecocardiografiile de screening, în absența unor factori de risc. Disfuncția diastolică este o stare patologică premergătoare insuficienței cardiace stângi, deseori asimptomatică și insuficient diagnosticată și se caracterizează prin alterarea relaxării și complianței miocardului ventriculului stâng. Metoda de aur pentru diagnosticul acesteia este ecocardiografia doppler transtoracică, la nivelul valvei mitrale.

Timp de câteva decenii, terapia în DZ tip 2 a fost centrată pe reducerea glicemiei, bazându-se pe ideea că un control glicemic intensiv va aduce beneficii micro și

macrovasculare. Studii clinice, care au cuprins un număr mare de pacienți cu DZ, au demonstrat legătura dintre nivelul glicemiei exprimat prin HbA1c și apariția complicațiilor cronice, evidențiind pe de o parte efectul benefic al controlului glicemic strict asupra complicațiilor microangiopate. iSGLT2 reprezintă o nouă clasă de medicamente antidiabetice orale cu un mecanism de acțiune unic, independent de secreția de insulină. Prin mecanismul său unic de acțiune, iSGLT2 determină efecte pleiotrope. Studii recente cu obiective cardiovasculare au dovedit că iSGLT2 reduc riscul de evenimente cardiovasculare, în mod particular insuficiența cardiacă, la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară sau multipli factori de risc cardiovasculari. Mecanismele care stau la baza acestor beneficii cardiovasculare induse de iSGLT2 sunt independente de efectele sale pe HbA1c, tensiunea arterială sau colesterolemie.

III. PARTEA SPECIALĂ

1.1. MATERIAL

Am efectuat un studiu prospectiv observațional pe o perioadă de un an, în care au fost incluși 53 de pacienți, la care medicul curant a decis introducerea a 10mg dapagliflozin în tratamentul diabetologic. Aceștia au fost evaluați clinic, imagistic și biologic înainte și după 6 luni de terapie cu iSGLT2.

1.2. METODE

Au fost obținute date clinice precum vârsta, durata de evoluție a diabetului, istoricul medical precum și informații antropometrice și s-au recoltat analize de laborator în cursul unei spitalizări de zi.

S-a evaluat țesutul adipos al pacienților prin tomografie computerizată nativ de la apertura toracică până la nivelul bazinului (Philips MX 16). Ulterior imaginile au fost prelucrate cu ajutorul unui software de analiză digitală 3D Slicer versiunea 481. Pentru selecția țesutului adipos s-a folosit un prag de densitate între -30 și -190 Unități Hounsfield. S-au obținut volumele de grăsime EPI, abdominală la nivelul vertebrei L4, viscerală și subcutanată. Rezultatele au fost corectate în funcție de suprafața corporală a pacientului. S-au măsurat grosimile adipozității EPI și mediastinale la nivel retrosternal, anterior, grosimea țesutului adipos visceral abdominal paravertebral stâng, la nivelul vertebrei L4, între mușchiul psoas și fascia internă a musculaturii, de către un medic radiologic cu experiență.

Ecografia cardiacă transtoracică s-a efectuat în dinamică, la includerea în studiu, apoi la 6 luni, respectiv la 1 an de tratament cu iSGLT2, de către un medic primar cardiolog, cu ajutorul unui echipament Aloka SSD 4000. Am efectuat screening pentru disfuncția diastolică tip 1 (DD1) pe care am definit-o ca raport E/A subunitar și E/e' > 15.

Pentru aprecierea gradului de fibroză și steatoză hepatică s-a utilizat un echipament FibroScan® (EchoSens, Paris, Franța) care măsoară prin unde vibratorii tranzitorii controlate rezistența hepatică și cuantifică încărcarea hepatică cu grăsimi printr-un parametru controlat de atenuare (CAP). Investigația a fost efectuată tuturor pacienților incluși în studiu, în condiții de post alimentar, de către un medic gastroenterolog.

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) și Microsoft Office Excel 2019. Pentru a vedea cum sunt distribuite variabilele numerice s-a aplicat testul Kolmogorov-Smirnov. S-au calculat indicatorii tendinței centrale și de dispersie ale parametrilor numerici. Variabilele numerice continue sunt prezentate ca medie \pm deviație standard, iar variabilele numerice cu distribuție neparametrică sunt prezentate ca mediană [interval intercuartile]. Variabilele calitative/nominale sunt descrise ca număr de indivizi în clasă și procent din totalul subgrupului. Pentru a evalua diferențele

dintre indicatorii tendinței centrale dintre grupuri, am folosit: •teste t-student (pereche/nepereche), •teste ANOVA, •teste post-hoc (Bonferroni), •teste Friedman, •testele Mann-Whitney-U.

Pentru a testa semnificația statistică a diferențelor dintre procente/proporții/prevalențe, am folosit teste chi-square și chi-square pentru tendință. Pentru evaluarea reproductibilității intraoperator am calculat corelația între valorile indicilor cardiaci obținute la același pacient, de către un cardiolog care a repetat de 2 ori ecocardiografia, cu ajutorul testului „intraclass correlation coefficient (ICC)” și am considerat un rezultat excelent dacă ICC a fost mai mare de 0,75. Pentru a compara corelația dintre două teste de diagnostic (măsurarea grăsimii epicardiace) am utilizat testul statistic Bland Altman plot și coeficientul de corelație Pearson.

Tăria asocierilor între variabilele numerice analizate a fost evaluată cu ajutorul coeficienților de corelație: al lui Pearson, respectiv, al lui Spearman. În cazul regresii bivariate, am calculat coeficientul de determinare (R^2) pentru a verifica în ce proporție variația variabilei dependente este generată de variația variabilei independente.

Pentru a studia impactul unor variabile numerice și continue asupra unor evenimente de tip dihotomic, am construit modele de regresie logistică univariate și multivariate. Variația riscului de apariție a evenimentului dihotomic a fost interpretată prin intermediul exponentului coeficientului B al ecuației de regresie, exponent care poate fi echivalat cu modificarea procentuală, în valoare relativă a riscului, raportat la o creștere cu o unitate de măsură în scara predictorului. Cu ajutorul pseudo-coeficientul de determinare al lui Nagelkerke am arătat în ce proporție modelul de regresie construit explică apariția evenimentului dihotomic.

Pentru a evalua forța dintre un potențial factor etiologic și apariția unui eveniment am calculat riscul relativ, odds ratio și coeficientul de corelație, iar semnificația statistică a asocierii dintre factorul de expunere și efect este descrisă prin valoarea lui p și intervalul de încredere 95%.

În vederea evaluării capacității de predicție a unui diagnostic pozitiv în funcție de o valoare a unei variabile continue, am efectuat analize de tip „Receiver-Operating Characteristics”. Performanța de predicție este descrisă prin intermediul sensibilității, specificității și a valorilor predictive (pozitive și negative). Valoarea prag optimă a predictorului a fost considerată egală cu indicele Youden. Pentru a analiza semnificația statistică a capacității de predicție am comparat aria de sub curba ROC a modelului creat cu nediscriminanta (aria de sub curba ROC=0,5).

În studiu am calculat intervalul de încredere 95% și am considerat o valoare p mai mică de 0,05 ca fiind semnificativă pentru analizele statistice.

1.3. REZULTATE

1.3.1. Caracteristicile pacienților studiați

Din cei 53 de pacienți care au participat la studiu, 32 (60,3%) au fost bărbați. Caracteristicile generale ale acestora au fost: vârsta medie $57,6 \pm 10,3$ ani, durata de evoluție a diabetului a variat de la 0 până la 24 de ani, cu o mediană de 7 ani, IMC mediu de $34,5 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$, 43,4% dintre aceștia au avut grade de obezitate moderat sau severe, femeile au depășit circumferința abdominală (CFA) recomandată mai mult decât bărbații ($p=0,009$).

1.3.2. Reproductibilitatea imagistică

Analiza diferențelor dintre valorile grăsimii EPI obținute prin ultrasonografie cardiacă și prin tomografie computerizată cardiacă ne-a arătat că există o asociere semnificativă, dar

moderată între acestea, coeficientul de corelație Pearson fiind $r=0,35$, $p=0,009$. Conform testului Bland-Altman media diferențelor rezultatelor celor două investigații a fost $-0,72 \pm 2,72$ mm. Limitele de 95% de concordanță superioară și inferioară (LOA) au fost 4,2 mm și -5,5 mm.

1.3.3. Analiza în dinamică a markerilor metabolici și de adipozitate în populația pacienților cu DZ tip 2 inițiați pe tratament cu iSGLT2

După 6 luni de tratament cu Dapagliflozin, depășirea CFA față de recomandări nu s-a ameliorat semnificativ statistic decât în rândul bărbaților ($20,5 [3;53]$ mm versus $18 [-1;46]$ mm, $p=0,02$). Rezultatele sugerează o îmbunătățire semnificativă a greutateii în dinamică, atât la femei (inițial $94,5 \pm 15,3$ kg versus la 6 luni $90,2 \pm 15,7$ kg, $p=0,0002$; respectiv inițial versus 1 an $90,8 \pm 16,1$ kg, $p=0,0007$; respectiv 6 luni versus 1 an, $p=0,03$), cât și la bărbați (inițial $102,2 \pm 15,8$ kg versus 6 luni $96,8 \pm 13,6$ kg, $p<0,0001$, inițial versus 1 an $97,9 \pm 14,3$ kg, $p<0,0001$, respectiv 6 luni versus 1 an, $p=0,01$). Factorii implicați în scăderea în greutate au fost: diferența CFA și greutatea inițială.

Analiza imagistică a țesutului adipos a evidențiat o reducere semnificativă a grăsimii viscerale EPI după 6 luni, la ambele sexe, atât ca volum (la femei $35,6 \pm 16,7$ cm³ versus $19,7 \pm 5,1$ cm³, $p<0,001$; la bărbați $39 \pm 17,5$ cm³ versus $21,4 \pm 8,1$ cm³, $p<0,001$), cât și ecocardiatic măsurat subcostal posterior, ca distanța suprafeței hipoecogene dintre peretele ventriculului drept și ficat (la femei $5 [5;9]$ mm versus $4 [2;6]$ mm, $p<0,001$; la bărbați $5,8 [4;10]$ mm versus $4 [0;7]$ mm, $p<0,001$). Reducerea procentuală a volumului de grăsime EPI s-a corelat negativ și semnificativ cu depășirea valorilor CFA față de recomandările în funcție de sex, atât înainte cât și după tratament și cu scăderea procentuală a volumului de grăsime abdominală la nivel L4, respectiv cu volumul de grăsime la nivelul L4 inițial. Nu s-a corelat cu scăderea în greutate la 6 luni, nici cu hemoglobina A1c, vârsta sau vechimea diabetului. Am găsit asocieri pozitive și semnificative statistic între scăderea volumului adipos EPI și valorile trigliceridelor atât cele inițiale, cât și cele la 6 luni, respectiv volumul inițial de grăsime EPI și volumul inițial al atriului stâng.

Grăsimea mediastinală nu s-a redus, dimpotrivă, a prezentat o incrementare semnificativă statistic la bărbați ($24,8 \pm 7,2$ mm versus $29,2 \pm 6,7$ mm, $p=0,01$).

Spre deosebire de grăsimea viscerală EPI, țesutul visceral abdominal măsurat atât ca grosime (la femei $68,5 \pm 13,8$ mm versus $68,7 \pm 13,9$ mm, iar la bărbați $59,3 \pm 15,6$ mm versus $62,2 \pm 13,6$ mm) cât și ca volum (femeile au avut $35,5 \pm 27,7$ cm³ versus $46 \pm 17,4$ cm³, iar bărbații $43,9 \pm 29,6$ cm³ versus $41,4 \pm 19,1$ cm³), nu au existat modificări semnificative. Volumul grăsimii abdominale la nivelul vertebrei L4 la femei a avut o tendință crescătoare, iar la bărbați o tendință descrescătoare, fără a atinge însă semnificație statistică. La analiza regresiei multivariate am găsit un model de predicție a scăderii volumelor de grăsime viscerală L4 cu acidul uric la 6 luni, respectiv CFA inițială ca variabile independente, cu semnificație statistică ($R^2=0,32$, $p<0,0001$).

La analiza descriptivă a pacienților, stratificați după predominanța țesutului visceral, față de cel subcutanat, am observat că 27,4% (14/51) dintre pacienți au prezentat un raport al țesutului subcutanat/visceral subunitar, toți fiind bărbați. În acest subgrup am observat o reducere semnificativă a volumului de grăsime EPI ($p=0,002$) și o creștere a perimetrului grăsimii mediastinale la 6 luni ($p=0,02$). Trendul volumului de grăsime la nivelul vertebrei L4 a fost de scădere în subgrupul cu predominanța țesutului visceral (inițial $49,4 \pm 32,9$ cm³ ulterior $43,2 \pm 20,7$ cm³, $p=0,5$) și de creștere în subgrupul cu țesut adipos subcutanat predominant ($34,1 \pm 26,3$ cm³ versus $43,8 \pm 17,6$ cm³, $p=0,007$).

În studiul „hipertrigliceridemiei abdominale” au fost incluși pacienții care au îndeplinit două criterii: valoarea inițială a trigliceridelor >150 mg/dl și CFA crescută peste valoarea

recomandată pentru fiecare gen, respectiv >94 cm la bărbați și >80 cm la femei. La acești pacienți depășirea CFA față de recomandări, în funcție de gen, a fost în medie $29,7 \pm 13,4$ cm inițial, iar după 6 luni nu au fost modificări semnificative $27,8 \pm 13,6$ cm ($p=0,6$). Procentual femeile au avut cu $41,7 \pm 24,7\%$ ($p=0,0002$) mai puțin volum de grăsime EPI iar bărbații au avut o scădere similară a volumului, respectiv $43 \pm 17,8\%$ ($p=0,0001$). În acest subgrup femeile au prezentat o creștere mediană de 65,1% a volumului de grăsime la nivel L4 față de bărbați, unde volumul a scăzut cu o mediană de 19% ($p=0,04$).

1.3.4. Dinamica funcției cardiace după tratament cu Dapagliflozin

În studiul funcției cardiace au fost incluși 84,9% (45/53) din totalul pacienților ce au participat în cercetare, care nu prezentau valvulopatii sau modificări structurale miocardice importante și au avut fracție de ejeție a ventriculului stâng peste 40%. Dintre aceștia 53,3% (24/45) au fost bărbați. În grupul de studiu 73,3% (33/45) din pacienți au fost diagnosticați cu DD1 pe baza a două criterii: raportul $E/A < 1$ și raportul $E/e' > 15$. După 6 luni de tratament cu dapagliflozin prevalența DD1 a fost de 71,1% iar după 1 an doar 24,4% (11/53) pacienți au mai avut DD1 ($p < 0,001$). Pentru a vedea în ce măsură dinamica valorilor markerilor biochimici și paraclinici au influențat rezultatul urmărit, remisiunea DD1 la 1 an de tratament cu iSGLT2, am efectuat regresii binare univariate, apoi multivariate. La analiza regresiei binare univariate s-au găsit asocieri cu ameliorarea fibrozei, creșterea RFG-ului, scăderea HbA1c. În analiza univariată volumul de grăsime EPI și volumul atriului stâng s-au asociat cu corecția DD1 ($\text{Exp}(\beta)=1,09$, $p=0,02$, respectiv $\text{Exp}(\beta)=1,06$, $p=0,04$).

Conform unui model de regresie logistică univariată realizat, am observat că diferența scorului de fibroză hepatică după 6 luni de tratament este un factor predictiv, semnificativ statistic ($\text{Exp}(\beta)=1,24$, $p=0,04$). Diferența scorului CAP nu s-a asociat semnificativ cu remisiunea DD1 ($\text{Exp}(\beta)=0,99$; $p=0,4$, $R^2=0,000016$). Scăderea în greutate după un an nu a influențat semnificativ corecția DD1 ($\text{Exp}(\beta)=0,85$; $p=0,08$, $R^2=0,02$). Vârsta pacienților nu s-a asociat semnificativ statistic cu evoluția DD1 ($\text{Exp}(\beta)=0,96$; $p=0,3$, $R^2=0,0009$). Pacienții care au avut o evoluție îndelungată a DZ, au avut un risc mai mare de a nu se remite DD1 pentru fiecare an de evoluție a diabetului, $\text{Exp}(\beta)=0,81$; $p=0,01$. O vechime a DZ ≤ 8 ani reprezintă un factor predictiv semnificativ statistic pentru remisiunea DD1, cu sensibilitate 68,7% și specificitate 81,8%, conform curbei ROC. După 1 an de tratament, DD1 s-a remis într-un procent de 75,6%, în mod egal la femei și bărbați, în procent de 58% la pacienții care au fost tratați doar cu iSGLT2, comparativ cu pacienții care au necesitat intensificarea tratamentului, cu o asociere de dapagliflozin și saxagliptin (inhibitori de dipeptidil-peptidaza 4), la care remisiunea a fost de 100%, cu semnificație statistică $p=0,04$.

1.3.5. Impactul Dapagliflozinului pe steatoza și fibroza hepatică

Din punct de vedere a severității steatozei hepatice, toți pacienții au avut steatoză moderată (12%) spre severă (88%) la includerea în studiu. La evaluarea de 6 luni, severitatea steatozei hepatice în funcție de grade a fost semnificativ ameliorată ($p=0,01$) astfel: steatoză ușoară (S1) 5,8%, steatoză moderată (S2) 25%, severă (S3) 69,2%. Scorul CAP mediu s-a redus semnificativ statistic după tratamentul cu dapagliflozin, la ambele sexe (la femei $363,6 \pm 31,7$ Db/m versus $316,1 \pm 52$ Db/m, $p=0,001$, iar la bărbați $346,4 \pm 54,3$ Db/m versus $315,6 \pm 54,1$ Db/m, $p=0,02$). În analiza multivariată ameliorarea steatozei hepatice s-a asociat cu vârsta și volumul de grăsime EPI după 6 luni de tratament cu iSGLT2.

Fibroza hepatică apreciată prin fibroscan a fost ameliorată la ambele sexe, însă medianele valorilor nu au atins semnificație statistică. Femeile au prezentat în dinamică un scor median de 6,9 kPa versus 6,4 kPa ($p=0,3$), iar bărbații un scor median de 7,4 kPa versus 7,3 kPa ($p=0,1$). În ceea ce privește gradele de severitate, distribuția acestora inițială

a fost următoarea: F0/1 - 51%, F2 – 17%, F3 – 10,7%, F4 – 21,3%. Pentru a vedea cum s-au redistribuit gradele de fibroză în cohortă am aplicat testul Chi-Square pentru tendință și am obținut o semnificație statistică marginală ($p=0,057$), distribuția acestora după 6 luni de tratament fiind astfel: F0/1 – 60,8%, F2 – 23,5%, F3 – 9,8%, F4 – 5,9%. Cazurile cu fibroză hepatică severă au prezentat o reducere procentuală cu 15,4% ($p=0,8\%$, IC 95% -56,3% - 51,5%).

Valoarea AST s-a redus cu o mediană de 5 U/L (IC 95% 1.6-7.3), valori minime -9 U/L, respectiv maxime 57 U/L. Valoarea ALT a scăzut cu mediană de 9 U/L (IC 95% 2.7-13), minim -13 U/L, maxim 139 U/L. Scorul APRI s-a ameliorat față de valoarea inițială, cu semnificație statistică (0,25 versus 0,2, $p=0,005$).

Pentru a investiga relația de cauzalitate specifică între diferența fibroscanului după iSGLT2 ca variabilă dependentă și diferențele de valori între fracțiunile lipidice, volumele de grăsime EPI, respectiv viscerală la nivel lombar L4, diferențele greutăților la 6 luni și 1 an după iSGLT2, diferența CFA, a scorului de steatoză și cu valorile inițiale ale glicemiei a jeun, respectiv HbA1c, ca variabile independente, am construit modele de regresie univariată. Dintre toate variabilele independente, doar diferențele HDLc și ale LDLc au influențat cum s-a modificat fibroscanul după dapagliflozin, într-un procent de 20% ($R^2=0,2$), respectiv 16% ($R^2=0,16$). Astfel o creștere a deviației standard a diferenței HDLc va crește diferența fibroscanului cu 0,45 ($p=0,001$), iar o deviație standard a diferenței LDLc o va crește cu 0,41 ($p=0,004$).

1.4. DISCUȚII

Datele noastre au arătat o scădere ponderală medie de 4,9kg, mai accentuată la bărbați (cu semnificație statistică) după 6 luni de tratament, iar după 1 an de doar 4kg, evidențiindu-se o incrementare semnificativă statistic, față de controlul de 6 luni. Această descreștere ponderală nu a fost influențată de vârstă sau de vechimea diabetului, nici de impactul iSGLT2 pe hemoglobinele A1c ale subiecților cercetați. În schimb numărul de centimetri cu care au scăzut în CFA, greutatea, respectiv gradul de obezitate pe care le-au avut la includerea în studiu au fost factori asociați cu obiectivul nostru pe greutate.

Studiul nostru a demonstrat că dapagliflozinul a indus o scădere importantă a volumului EPI după o perioadă de doar 6 luni de tratament. Majoritatea pacienților (~75%) au prezentat o reducere a volumului EPI cu >10%, 15% dintre ei au avut o creștere cu >10% la a doua evaluare tomografică, iar la restul subiecților s-au evidențiat modificări <10%. Acest rezultat s-a observat la ambele sexe și s-a corelat cu scăderea în greutate (analizată ca eveniment dihotomic), dar nu și cu scăderea CFA. Reducerea procentuală a volumului L4 a fost invers proporțională cu reducerea în procente a volumului de grăsime EPI la 9% dintre pacienți.

Volumul țesutului adipos visceral de la nivelul celei de-a patra vertebră lombară nu s-a redus, dimpotrivă, femeile din studiu au prezentat o incrementare a volumului, cu semnificație statistică marginală. Procentul acestui volum adipos s-a corelat în dinamică într-o manieră directă, dependentă de vârstă și de modul cum a evoluat greutatea, CFA și gradul obezității după iSGLT2.

Similar cu alte studii, în grupul nostru de pacienți evaluați, 73% au fost diagnosticați cu disfuncție diastolică. Însă cercetarea noastră a efectuat screening în mod particular pentru DD1, pe care am considerat-o de interes științific tocmai pentru că reprezintă o alterare a relaxării active a ventriculului stâng, fără a exista afectări structurale miocardice, disfuncție care precede alterarea sistolică. Experimentul nostru a arătat o îmbunătățire a funcției diastolice după 6 luni de tratament dar mai ales după o durată de 1 an de terapie cu

dapagliflozin, de la un procent inițial de 73%, DD1 a mai fost prezentă doar la 24,4% dintre pacienți, la ultima evaluare ecocardiografică. Această ameliorare diastolică ar putea fi atribuită efectului de reducere a presarcinii și postsarcinii secundar scăderii volumului plasmatic prin inhibiția SGLT2.

Cel mai mare beneficiu privind corectarea disfuncției diastolice l-au avut pacienții care pe parcursul cercetării au necesitat intensificarea terapiei antidiabetice și au fost tratați cu o moleculă ce are asociat pe lângă iSGLT2- dapagliflozin, un inhibitor al DPP4-saxagliptin. La pacienții din acest subgrup remisiunea DD1 a fost semnificativă statistic, în proporție de 100%, spre deosebire de grupul care a fost tratat doar cu dapagliflozin, pe toată durata studiului, în care remisiunea DD1 s-a produs într-un procent de 58%. Se consideră că asocierea dintre iSGLT2 și DPP4 este benefică funcției diastolice probabil datorită faptului că iSGLT2 ar neutraliza anumite efecte ale inhibitorilor de DPP4 asupra sistemului cardiovascular și datorită controlului glicemic îmbunătățit.

În studiul pe care l-am efectuat majoritatea pacienților au prezentat steatoză hepatică moderată spre severă și a fost puternic asociată cu vârsta acestora. După 6 luni de terapie cu dapagliflozin încărcarea grasă hepatică s-a ameliorat semnificativ statistic la ambele sexe. Nu s-au găsit asocieri între rezultatul CAP și ceilalți indici imagistici de adipozitate. Însă dacă e să analizăm orice reducere a scorului CAP, acest eveniment dihotomic a fost influențat de vârsta subiecților și de valoarea volumului de grăsime EPI restantă după tratamentul cu dapagliflozin. Pacienții cu o vârstă mai înaintată care au avut o reducere mai importantă a volumului de grăsime EPI au avut șanse mai mari de a se ameliora și steatoza hepatică.

Scorul de fibroză a prezentat o descreștere, dar nu a atins semnificație statistică. Analizate după gradul de fibroză, datele inițiale ale pacienților au indicat o prevalență de 49% de fibroză hepatică în studiul nostru, împărțită în grade de severitate astfel: 17%- F2, 10%- F3, 22%- F4. După tratamentul cu dapagliflozin doar 5,9% au mai prezentat gradul 4 de fibroză, pacienții cu gradul 3 au staționat, iar 23,5% dintre subiecți au avut gradul 2. Valoarea fibroscanului s-a redus cu mediană 0,4 kPa la femei, respectiv 2,4 kPa, la bărbați. În cazul indicilor de fibroză APRI, respectiv FIB-4 femeile au avut o reducere semnificativă statistic. Per ansamblu, scorul APRI în lotul studiat a avut o valoare mediană de 0,25 inițial, cu aceeași mediană la ambele genuri, ulterior, la evaluarea de 6 luni, mediana APRI în grup a fost 0,20, fără diferențe statistic semnificative între femei (0,18) și bărbați (0,21). Indicele de fibroză FIB-4 s-a redus în general de la $1\pm 0,4$ la $0,8\pm 0,3$ cu semnificație statistică marginală.

Pacienții care au avut o hemoglobină glicată A1c mai crescută înainte de dapagliflozin, au prezentat o reducere semnificativ mai mare a scorului fibroscan, la aproximativ 13% din pacienții analizați. Într-un mod similar, diferența volumului de grăsime EPI a crescut direct proporțional cu diferența fibroscanului, relație observată în 9% din cazuri. Cu cât valoarea RFG-ului a crescut după iSGLT2, cu atât diferența fibroscanului între cele 2 evaluări a fost mai mare la ~10% dintre pacienți. La 15% dintre pacienți valoarea ALT-ului a crescut în același timp cu diferența rezultatului de la fibroscan.

Relațiile de cauzalitate specifice cu semnificație din punct de vedere statistic, dintre diferențele de valori ale fibroscanului și HDLc, respectiv LDLc au fost evidențiate în analiza regresiei liniare care explică în procent de 20% creșterea simultană a diferenței HDL-colesterolului și a fibroscanului, iar în 16% din cazuri creșterea concomitentă a diferenței LDLc și a scorului de la fibroscan. Ameliorarea steatozei hepatice nu s-a asociat cu scăderea în greutate a pacienților, ceea ce sugerează existența altor mecanisme prin care iSGLT2 influențează reducerea încărcării grase hepatice.

iSGLT2 au dovedit eficiență, nu doar ca tratament antihiperglicemiant, ci și pe scăderea în greutate, reducerea valorilor tensiunii arteriale, respectiv reducerea riscului de spitalizare pentru insuficiența cardiacă și protecție renală.

IV. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

- după 6 luni pacienții scad în greutate în medie cu 4,9kg dar după un an se observă o recuperare a greutății pierdute de 0,9kg; pacienții care au avut valori ale trigliceridelor >150mg/dl și au depășit CFA față de recomandări au avut o adipozitate predominant subcutanată iar la 1 an versus 6 luni au prezentat o incrementare a greutății de 1,3kg
- bărbații sunt mai predispuși decât femeile la reducerea obezității abdominale exprimată prin CFA
- scăderea ponderală generală este mai marcată la bărbați decât la femei
- pacienții care au un indice de masă corporală mai crescut prezintă o scădere ponderală mai rapidă
- indivizii cu un raport al țesutului adipos subcutanat/visceral <1 (toți bărbați în cercetarea de față) au avut o CFA staționară
- volumul EPI s-a redus semnificativ după 6 luni indiferent de sex, la femei s-a redus de la 35,6 la 19,7 cm³ iar la bărbați de la 39 la 21,4 cm³
- grăsimea EPI măsurată ecocardiografic s-a redus progresiv la femei de la un interval de 5-9 mm la 2-6 mm iar la bărbați de 4-10 mm la 0-7 mm după 6 luni, diferența medie a măsurătorilor la 1 an fiind de -2,8 mm
- grăsimea viscerală mediastinală prezintă o tendință crescătoare la ambele sexe, semnificativ statistic în rândul bărbaților de la 24,8 la 29,2 mm; evoluția a fost similară indiferent de țesutul adipos predominant
- în schimb bărbații au staționat în volumul de grăsime abdominală la nivelul L4, spre deosebire de femei care au prezentat o tendință de creștere în volum de la 35,5 la 46 cm³
- volumul la L4 a fost mai mic în dinamică la pacienții cu predominanța țesutului visceral dar nesemnificativ statistic și mai crescut semnificativ la cei cu adipozitate subcutanată predominantă
- volumul EPI s-a redus în medie cu 39,5% indiferent de vârstă, vechimea diabetului sau de cum s-au modificat valorile HbA1c, respectiv ale greutății. Această reducere a fost mai mare la pacienții cu o scădere în procente mai mică a volumului adipos la L4 la 9% dintre pacienți
- scăderea volumului EPI depinde într-o proporție de 28% de volumele inițiale ale EPI, respectiv de volumul atriului stâng
- variația valorilor trigliceridelor influențează într-o pondere de 75-79% evoluția volumului de grăsime EPI
- diferența volumului adipos la nivelul L4 a fost influențat într-o manieră directă de valoarea acidului uric după tratament și de CFA inițială; cu cât CFA la includere și acidul uric la 6 luni au fost mai crescute, cu atât volumul a scăzut mai mult;
- cu cât diferența acidului uric a fost mai mare volumul la L4 s-a redus procentual mai puțin
- bărbații încadrați în grupul cu hipertrigliceridemie abdominală au prezentat o scădere a volumul adipos L4 cu mediană de 19%, spre deosebire de femei la care s-a observat o incrementare statistic semnificativă cu mediană de 65%
- prevalența DD1, după 6 luni de inhibiție SGLT2 a fost de 71,1%, iar după 1 an de doar 24,4% față de momentul începerii studiului 73,3%

- remisiunea DD1 a fost asociată cu ameliorarea fibrozei hepatice într-un procent de 74%, cu creșterea RFG-ului în 75% din cazuri și în 78% cu scăderea HbA1c. Într-un procent mai mic s-a asociat cu volumul EPI și al atriului stâng
- scădere a fibroscanului cu 1 kPa crește probabilitatea de a se remite DD1 cu 24%
- diferență a scorului de la fibroscan mai mare de 0,4kPa reprezintă un factor de predicție a corecției DD1 cu o sensibilitate de 71% și specificitate de 70%
- evoluția hemoglobinei A1c în dinamică a crescut probabilitatea remisiunii DD1 cu 85% pentru fiecare reducere procentuală cu 1%. Având în vedere că iSGLT2 a scăzut în medie cu 0,7% în subgrupul analizei DD1, impactul A1c în această situație a fost de 37%
- scăderea RFG-ului cu 1 ml/min după 6 luni de iSGLT2 ne așteptăm să scadă probabilitatea de a se remite DD1 cu 9%
- vârsta, IMC-ul sau greutatea pacienților după un an nu au influențat obiectivul urmărit pe DD1, în schimb durata de evoluție a diabetului scade probabilitatea remisiunii, pentru fiecare an vechime; putem prezice cu o sensibilitate de 68,7% și specificitate de 81,8% remisiunea DD1 la pacienții cu o vechime a DZ ≤8 ani
- la 1 an de tratament DD1 s-a remis în procent de 75,6%, în mod egal la ambele sexe; într-un procent de 58% la cei tratați doar cu dapagliflozin și în 100% din cazurile tratate cu asociere de iSGLT2 și iDPP4
- steatoza hepatică se ameliorează semnificativ după doar 6 luni, la ambele sexe (femeile 363 db/m versus 316 db/m, bărbații 346 db/m versus 315 db/m)
- ameliorarea steatozei hepatice a fost mai frecventă la pacienții mai în vârstă, care au avut o valoare mai mică a volumului EPI după 6 luni
- indivizii cu fibroză hepatică severă au prezentat o reducere a scorului fibroscan cu 15,4%; per general, după iSGLT2 am observat la femei un scor de fibroză de 6,9 versus 6,4 kPa, cu o diferență medie de 0,4 iar la bărbați 7,4 versus 7,3 kPa, cu o diferență în medie de 2,4, rezultate fără semnificație statistică
- scorul APRI s-a redus de la 0,25 la 0,20 semnificativ statistic, similar la ambele sexe
- diferența dintre valorile colesterolului total s-a corelat semnificativ cu ameliorarea fibrozei hepatice
- există asocieri pozitive între diferența scorului fibroscan și nivelul hemoglobinei glicate inițiale, valoarea ALT, respectiv diferența volumului EPI și a LDLc
- există o relație inversă între diferența RFG-ului și diferența fibroscanului

Rezultatele obținute în această cercetare vin să susțină recomandările autorităților de a include iSGLT2 chiar înainte de metformin la pacienții cu DZ tip 2 care prezintă sau au risc de boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă și boală cronică de rinichi. Pe baza acestor rezultate propunem introducerea iSGLT2 ca primă linie de tratament în viitorul ghid național de tratament al DZ.

CONTRIBUȚII PROPRII

Studiul a demonstrat ca tratamentul cu dapagliflozin are beneficii diferențiate pe țesutul adipos, în funcție de localizarea sa. Astfel grăsimea epicardiacă, steatoza și fibroza hepatică s-au redus semnificativ, fără ca țesutul adipos visceral din alte localizări să fie redus (subcapitolele 1.3.3, 1.3.5). Altfel spus, scăderea în greutate la pacienții tratați cu iSGLT2 nu este generalizată, ci se datorează reducerii unor volume specifice de grăsime ectopică. Rezultatele obținute au demonstrat pentru prima dată efectul benefic al dapagliflozinului pe DD1, concomitent cu reducerea țesutului adipos epicardiac la pacienții cu DZ tip 2, independent de controlul glicemic (subcapitolul 1.3.4.).