

1. Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ
2. Μονάδα Βασικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Ειδική Μονάδα Βιοϊατρικής Έρευνας και Εκπαίδευσης, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο
4. Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών
5. Διαβητολογικό Κέντρο Α' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

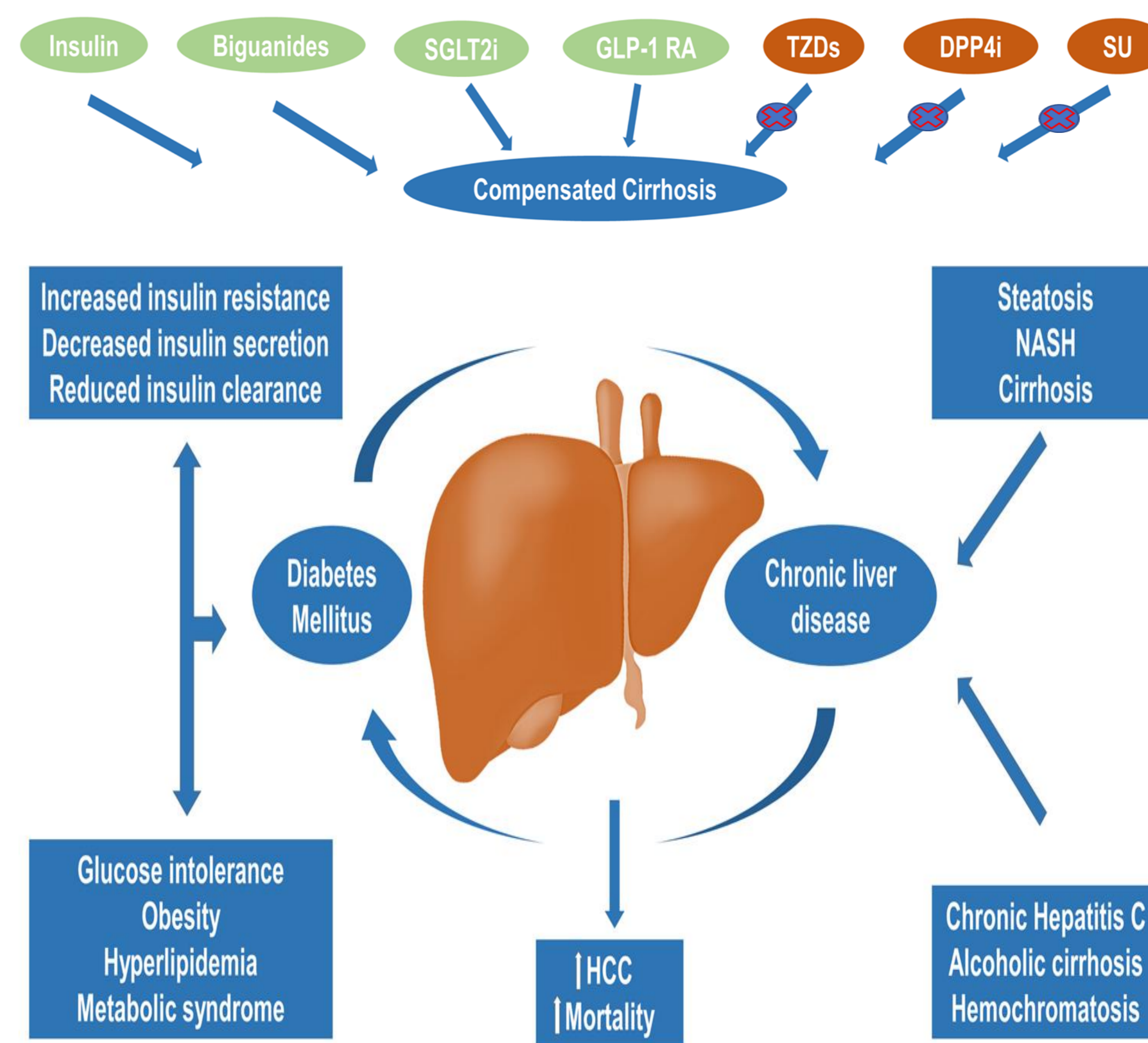
Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω του υψηλού υπογλυκαιμικού κινδύνου, των διαταραχών της φαρμακοκινητικής, αλλά και της έλλειψης ισχυρών δεδομένων σχετικά με την αναλογία οφέλους/κινδύνου των διαφόρων διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων. Ο υποβέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος επιταχύνει την εξέλιξη της κίρρωσης, ενώ η συχνή συνύπαρξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) με το ΣΔ2 υπογραμμίζει την ανάγκη για μια πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση. Ο στόχος της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί την παροχή σφαιρικής ενημέρωσης σχετικά με τη χρήση από του στόματος αντιδιαβητικών (OAD) αλλά και ενέσιμων φαρμάκων, σε ασθενείς με ΣΔ2 και αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A).

Σε αντίθεση με προηγούμενες σχετικές δημοσιευμένες ανασκοπήσεις, εστιάζει σε άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση, η οποία και αφορά τον μεγαλύτερο αριθμό κίρρωτικών ασθενών. Επιπρόσθετα, στην ανασκόπησή μας για πρώτη φορά, ρίχνουμε φως στις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της πλειοτροπικής δράσης των αντιδιαβητικών για την καταπολέμηση της επικρατούσας υπόθεσης της συστηματικής φλεγμονής, η οποία και οδηγεί στην ρήξη της αντιρρόπησης. Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Google Scholar και Scopus μέχρι τον Ιούλιο του 2023, χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις-κλειδιά για την εξαγωγή μελετών σχετικά με τη διαχείριση του ΣΔ2 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μετφορμίνη, οι αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2i) και οι αγωνιστές του υποδοχέα πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόννης (GLP-1 RA), είναι ιδιαίτερα υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ΣΔ2 και αντιρροπούμενη κίρρωση, προσφέροντας καλό γλυκαιμικό έλεγχο με ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ενώ οι πλειοτροπικές τους δράσεις προσδίδουν οφέλη στη ΜΑΛΝΗ και στη μείωση του σωματικού βάρους, ελαττώνοντας τον καρδιονεφρικό κίνδυνο. Οι σουλφονουλιδίες έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας επομένως θα πρέπει να αποφεύγονται, ενώ σε ειδικές μελέτες, οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4i), συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και κίρρωσης. Παρά τα οφέλη των θειαζολιδινεδίωνων στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ο αυξημένος κίνδυνος γενικευμένου οιδήματος και αύξησης του σωματικού βάρους, περιορίζουν τη χρήση τους στην αντιρροπούμενη κίρρωση. Η ινσουλίνη δεν έχει ηπατοτοξικές επιδράσεις και μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Ωστόσο, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία κίρρωσης-ΣΔ2



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία παρέχονται στους κλινικούς ιατρούς πρακτικές συστάσεις για τη διαχείριση του ΣΔ2 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος, η οποία αφορά και την πλειοψηφία των κίρρωτικών ασθενών. Η εισαγωγή των νέων ηπατοπροστατευτικών φαρμάκων για τον διαβήτη στην κλινική πρακτική, συμπεριλαμβανομένων των tirzepatide, SGLT2i και GLP-1 RA, θέτει το έδαφος σε μελλοντικές δοκιμές για την ανεύρεση του ιδανικού θεραπευτικού σχήματος για άτομα με ΣΔ2 και αντιρροπούμενη κίρρωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Arvanitakis K, Koufakis T, Kalopitas G, Papadakos SP, Kotsa K, Germanidis G. Management of type 2 diabetes in patients with compensated liver cirrhosis: Short of evidence, plenty of potential. *Diabetes Metab Syndr.* 2024 Jan;18(1):102935. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102935. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38163417.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Αρβανιτάκης Κωνσταντίνος, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Email: kostarvanit@gmail.com

Πίνακας 1. Σύνοψη των συστάσεων από ομάδες ειδικών για τη διαχείριση του ΣΔ2 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος

Association	Year	Recommended to use	Not recommended
AASLD Castera <i>et al.</i>	2023	Metformin, DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT2i, Insulin	Sulphonylureas, Thiazolidinediones
INASL Puri <i>et al.</i>	2022	Metformin, DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT2i, AGIs, Insulin	Thiazolidinediones, Sulphonylureas, Meglitinides
AFEF-SFD Boursier <i>et al.</i>	2021	Metformin, Thiazolidinediones, DPP-4i, AGIs, GLP-1 RA, Insulin	Sulphonylureas, Meglitinides, SGLT2i
ILBS-INSERM Elkrief <i>et al.</i>	2016	Metformin, AGIs, Insulin	Thiazolidinediones, Sulphonylureas, Meglitinides, GLP-1 RA, DPP-4i
CIRM Scheen	2014	Metformin, Thiazolidinediones, Sulphonylureas, Meglitinides, DPP-4i, GLP-1 RA, AGIs, SGLT2i, Insulin	None

Πίνακας 2. Σύνοψη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για τη διαχείριση του ΣΔ2 σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Drug Class	Mechanism of action	Efficacy	Clinical usefulness in compensated cirrhosis	Potential risks	Hypoglycemia	Weight effect	GI side-effects
Biguanides	They increase insulin sensitivity and reduce hepatic gluconeogenesis	High	High	MALA, acute renal dysfunction	No	Neutral or loss	Frequent
Thiazolidinediones	Insulin sensitization via PPAR-γ agonist effect	High	Limited data	Weight gain, fluid retention, osteoporosis	No	Gain	Neutral
Alpha-glucosidase Inhibitors	They decrease carbohydrate absorption in the gut	Intermediate	High	High withdrawal rates, hyperammonemia	No	Neutral	Frequent
Sulphonylureas and meglitinides	Stimulation of insulin release from pancreatic islet cells	High	Low	Concerns about CVD and HCC risk	Yes	Gain	Neutral
SGLT2i	They inhibit SGLT2 expressed in the early portion of the proximal renal tube	Intermediate	Potentially high	DKA, genitourinary tract mycotic infections	No	Loss	Neutral
GLP-1 RA	They increase insulin sensitivity, suppress glucagon production, delay gastric emptying, and reduce appetite	High	Potentially high	Dehydration	No	Loss	Frequent
DPP-4i	They inhibit DPP-4, thus raising endogenous GLP-1	Intermediate	Intermediate	Hepatic decompensation, variceal bleeding	No	Neutral	Rare
Insulin	Replacement of insulin deficiency	Highest	High	Carefully adjust dosing, increase in all-cause mortality	Yes	Gain	Neutral