

Το αντιδιαβητικό φάρμακο σιταγλιπτίνη, αναστολέας του ενζύμου DPP-4 βελτιώνει την κλινική έκβαση νοσηλευόμενων ασθενών με διαβήτη που προσβάλλονται από COVID-19

Μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο ιατρικό περιοδικό Diabetes Care (Solerte SB et al) επισημαίνει ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και λοίμωξη COVID-19, η θεραπεία με σιταγλιπτίνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συσχετίστηκε με σημαντικού βαθμού μείωση της θνησιμότητας και βελτίωση της κλινικής έκβασης συγκριτικά με την καθιερωμένη αντιδιαβητική αγωγή. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγήτρια **Ασημίνα Μητράκου** και η Ακαδημαϊκή Υπότροφος **Παρασκευή Καζάκου**, συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης.

Η σιταγλιπτίνη χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του ΣΔ2 ως φάρμακο χορηγούμενο από το στόμα, δρώντας μέσω αναστολής του υποδοχέα του ενζύμου διπεπτυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4). Αυξάνει με αυτόν τον τρόπο τη βιοδιαθεσιμότητα του παρόμοιου με γλυκαγόνη πετιδίου-1 (GLP-1), προάγει την έκκριση ινσουλίνης και μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Πρόσφατες έρευνες έχουν υποδείξει ότι ο ιός SARS-CoV-2 πιθανόν προσδένεται στο ένζυμο DPP-4, όταν εισέρχεται στα κύτταρα της αναπνευστικής οδού (Li Y et al, iScience 2020). Επίσης, μελέτες έχουν επισημάνει ότι το ένζυμο DPP-4 πιθανόν διευκολύνει την είσοδο του ιού SARS-CoV-2, λόγω της σημαντικής ομολογίας του με τον κορονοϊό του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (Mers-CoV) (Vankadari N et al, Emerg Microbes Infect 2020). Η αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης-ακίδας S1 του SARS-CoV-2 και του ανθρώπινου ενζύμου DPP-4 πιθανόν προάγει την τοξικότητα του ιού και συνεπώς αναστολή αυτής της αλληλεπίδρασης ίσως δρα ευεργετικά στην έκβαση της λοίμωξης COVID-19 (Qi F et al. Biochem Biophys Res Commun 2020, Raj VS et al. Nature 2013). Εκτός τούτου, έχει φανεί σε έρευνες ότι η σιταγλιπτίνη, ως εκλεκτικός αναστολέας DPP-4 έχει ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνοντας την παραγωγή κυτοκίνης IL-6, η οποία συμμετέχει στην «καταιγίδα κυτοκινών» που παρατηρείται σε βαριά νόσηση COVID-19 (Dubé MP et al. Clin Infect Dis 2019, Malvandi AM et al. Pharmacol Res 2019)

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και λοίμωξη COVID-19, Ιταλοί ερευνητές διεξήγαγαν τη συγκεκριμένη αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης (ασθενών-μαρτύρων) σε επτά Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία της Β. Ιταλίας από 1^η Μαρτίου έως 30 Απριλίου 2020. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 338 διαβητικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν εκείνη την περίοδο με πνευμονία από COVID-19 και κορεσμό οξυγόνου <95% (με ή χωρίς παροχή οξυγόνου). Κατά την εισαγωγή όλων των ασθενών έγινε αλλαγή της αντιδιαβητικής τους αγωγής σε θεραπεία με ινσουλίνη, ως καθιερωμένη νοσοκομειακή αγωγή. Από τους 338 ασθενείς οι 169 έλαβαν μόνο θεραπεία με ινσουλίνη, ενώ οι υπόλοιποι 169 έλαβαν επιπλέον θεραπεία με σιταγλιπτίνη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 69 έτη και δεν υπήρχαν δημογραφικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά τα δεδομένα για τη βαρύτητα της νόσου, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τη λοιπή θεραπευτική αγωγή για τη νόσο COVID-19 ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το εξιτήριο από το νοσοκομείο, ο θάνατος και η βελτίωση της έκβασης της νόσου, σύμφωνα με την άνοδο κατά δύο βαθμίδες σε μια κλίμακα βαρύτητας νόσου COVID-19 επτά σημείων για τη συγκεκριμένη μελέτη.

Η μελέτη έδειξε, καταρχάς, ότι η θεραπεία με σιταγλιπτίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνησιμότητας (18% στην ομάδα που έλαβε αγωγή με ινσουλίνη και σιταγλιπτίνη έναντι 37% στην ομάδα μόνο με ινσουλινοθεραπεία, $p=0.0001$), καθώς και βελτίωση της κλινικής έκβασης (60% έναντι 38%, αντίστοιχα, $p=0.0001$). Επιπλέον, μεγαλύτερος αριθμός εξιτηρίων από το νοσοκομείο καταγράφη στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (120 έναντι 89, $p=0.0008$). Η χορήγηση σιταγλιπτίνης συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο ανάγκης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής κατά 73 % (HR 0.27, $p=0.003$), καθώς και με μειωμένο κίνδυνο ανάγκης εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας κατά 49%(HR 0.51, $p=0.03$).

Εκτός τούτου, οι ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν επιδείνωση της κλινικής εικόνας σύμφωνα με την κλίμακα (26% έναντι 46%, $p=0.0005$), ενώ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης κατά δύο σημεία (52% έναντι 34%, $p= 0.0005$). Σύμφωνα, επίσης, με τα ευρήματα της μελέτης με την προσθήκη σιταγλιπτίνης στη θεραπεία με ινσουλίνη επιτεύχθηκε καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος (μέση γλυκόζη αίματος 139 mg/dl έναντι 170mg/dl στην ομάδα που έλαβε μόνο ινσουλίνη, $p=0.002$). Ακόμα και σε ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών, η σιταγλιπτίνη συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα (29% έναντι 51%) και καλύτερη έκβαση συγκριτικά με την καθιερωμένη θεραπεία μόνο με ινσουλίνη (HR 0.54, $p=0.009$). Στη μελέτη δεν καταγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη σιταγλιπτίνη.

Οι ερευνητές ήδη σχεδιάζουν μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων τους σε διαβητικούς ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Δεδομένου δε των θετικών αποτελεσμάτων στη μείωση της θνησιμότητας και στη βελτίωση της κλινικής έκβασης, προχωρούν ένα βήμα περαιτέρω προτείνοντας τη διεξαγωγή μελετών για την αποτελεσματικότητα της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 χωρίς διαβήτη.