

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους με αντιδιαβητικά δισκία, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη

T. Διδάγγελος
Z. Κοντονίνας
K. Τζιόμαλος
X. Μαργαριτίδης
I. Στεργίου
Σ. Τσοτουλίδης
E. Καρλάφτη
A. Μουρουγλάκης
A. Χατζητόλιος

Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΠΓΝΘ
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Σκοπός: Να διερευνηθεί η κλινική έκβαση – σε πραγματικές συνθήκες – ασθενών με μακρά διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, έπειτα από χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (IDegLira), ενώ προηγουμένως ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία, ή/και GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη παρατήρησης, συμμετείχαν τριάντα πέντε διαδοχικοί ασθενείς, 42,9% άνδρες, μέσης ηλικίας $63,9 \pm 9,7$ έτη και μέση διάρκεια τύπου 2 σακχαρώδους διαβήτη $15,8 \pm 8,5$ έτη. Οι ασθενείς πριν τη χορήγηση IDegLira ελάμβαναν μετφορμίνη, αναστολείς DPP-4, σουλφονουλορίες, αναστολείς SGLT-2, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη (βασική ή σχήμα βασικής-γευματικών ή μείγματα ινσουλινών). Μετά την έναρξη της θεραπείας με IDegLira, οι ασθενείς ελάμβαναν επιπλέον αντιδιαβητικά δισκία ή γευματική ινσουλίνη σε λίγες περιπτώσεις. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ο συνδυασμός IDegLira επί τρίμηνο τουλάχιστον. Τα δεδομένα που αφορούσαν τον γλυκαιμικό έλεγχο, το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση, τον μετρούμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τη συνολική δόση του IDegLira, καθώς και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού, συλλέχθηκαν από τα ιατρικά αρχεία και τις αναφορές των ασθενών κατά τις επισκέψεις τους στο Διαβητολογικό Κέντρο.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της HbA_{1c} (από $8,9\% \pm 1,6\%$ σε $7,3\% \pm 0,7\%$, $p < 0,001$), του σωματικού βάρους (από $97,4 \pm 18,4$ kg σε $94,4 \pm 18,4$ kg, $p < 0,001$) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (από $135,6 \pm 19,4$ mmHg σε $130,7 \pm 16,4$ mmHg, $p < 0,05$) μετά τη χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης. Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ($80,3 \pm 7,8$ mmHg και $79,3 \pm 7,4$ mmHg στην αρχή και στο τέλος της μελέτης αντίστοιχα, $p = NS$). Ο μετρούμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με ραδιονουκλίδιο δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ($74,7 \pm 17,4$ ml/min/1,73m² και $72,6 \pm 22,8$ ml/min/1,73m² στην αρχή και στο τέλος της μελέτης αντίστοιχα, $p = NS$). Η μέση δόση του IDegLira ήταν $35,9 \pm 13,8$ δοσολογικά βήματα. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συμπεράσματα: Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira) βελτίωσε σημαντικά τον μεταβολικό έλεγχο

σε πραγματικές συνθήκες ενηλίκων ασθενών με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μακρά διάρκεια νόσου, κυρίως σε άτομα που προηγουμένως ελάμβαναν ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία. Επιπλέον, ο IDegLira οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού ήταν αντίστοιχο με προηγούμενες έρευνες.

Εισαγωγή

Η εξελικτική πορεία του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) οδηγεί συνήθως σε εντατικοποίηση της θεραπείας σε πολλούς ασθενείς, ώστε να διατηρηθεί ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος. Η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπογλυκαιμικών επεισοδίων έχει δείξει ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών ή/και καθυστερεί την εξέλιξη αυτών^{1,2,3}. Η ινσουλίνη παραμένει η πιο αποτελεσματική αντιδιαβητική αγωγή και συνήθως χορηγείται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, αντιδιαβητικά δισκία και αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 (GLP-1 RAs)⁴. Οι GLP-1 RAs μειώνουν αποτελεσματικά τη HbA_{1c}, προκαλούν σημαντική απώλεια βάρους, με χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας⁵. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει κλινικό όφελος με τη συγχορήγηση βασικής ινσουλίνης και GLP-1 RAs^{6,7,8}, ενώ η προσθήκη GLP-1 RAs σε βασική ινσουλίνη μετά τη μη επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου μετά τη χορήγηση της τελευταίας προτείνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες³.

Ο έτοιμος συνδυασμός σε μία ένεση ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (IDegLira) είναι ο πρώτος ο οποίος αποτελείται από μία βασική ινσουλίνη και έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 μακράς δράσης. Η αθροιστική δράση των δύο δραστικών ουσιών του συνδυασμού μπορεί να επιτύχει τον έλεγχο τόσο της γλυκόζης νηστείας, όσο και των μεταγευματικών επιπέδων του σακχάρου αίματος. Η IDegLira διατίθεται σε μορφή πέννας που ενίεται υποδοριώς μία φορά την ημέρα, ανεξαρτήτως γευμάτων, κατά προτίμηση την ίδια ώρα, αν και θεωρητικά μπορεί να δοθεί οποτεδήποτε. Τιτλοποιείται σε δοσολογικά βήματα, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης Degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης. Η μέγιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί σε 1 φορά είναι 50 μονάδες ινσουλίνης Degludec και 1,8 mg λιραγλουτίδης⁹.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η

αποτελεσματικότητα, σε πραγματικές συνθήκες, του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης στον γλυκαιμικό έλεγχο ενηλίκων ασθενών με μακρά διάρκεια ΣΔΤ2, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ρύθμιση και ελάμβαναν προηγουμένως αντιδιαβητικά δισκία ή/και ινσουλίνη (βασική ή μείγματα ή σχήμα βασικής/γευματικών) ή/και GLP-1 RAs σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Επίσης, η αναζήτηση ευνοϊκής επίδρασης του συνδυασμού στο σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, καθώς και η ασφάλεια του IDegLira συγκρινόμενη με την προηγούμενη συμβατική αντιδιαβητική θεραπεία.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη παρατήρησης έλαβαν μέρος τριάντα πέντε (35) διαδοχικοί ασθενείς, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΧΕΠΑ» της Θεσσαλονίκης, για το χρονικό διάστημα μεταξύ Μαΐου 2016 και Ιουλίου 2017. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις ηθικές αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι¹⁰, τις αρχές βιοηθικής του Α.Π.Θ. και μετά από έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, ήταν ≥ 18 ετών και είχαν HbA_{1c} $> 7\%$, ενώ ελάμβαναν ως θεραπεία αντιδιαβητικά δισκία ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 ή/και ινσουλίνη (βασική ή μείγματα ή σχήμα βασικής/γευματικών), σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς, για 90 ημέρες τουλάχιστον πριν τη χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης. Δεν έγινε καμία αλλαγή στην αντιυπερτασική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 ml/min/1,73 m² αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε κλινική εξέταση, οπότε και μετρήθηκαν το βάρος σώματος, η αρτηριακή πίεση, ενώ η HbA_{1c} προσδιορίστηκε στο εργαστήριο βιοχημείας με τη μέθοδο HPLC. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μετρήθηκε στο εργαστήριο πυρηνικής ιατρικής με το ραδιονουκλίδιο ⁵¹Cr.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (100 units/mL insulin degludec and 3.6 mg/mL liraglutide) χορηγήθηκε στους ασθενείς

υποδορίως με έτοιμη πένα των 3 mL, μία φορά ημερησίως, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, κατά προτίμηση όμως βραδινή ώρα και την ίδια ώρα κάθε μέρα. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετφορμίνη, ενώ σε λίγες περιπτώσεις και γευματική ινσουλίνη. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τρεις (3) μήνες τουλάχιστον και στη συνέχεια επαναξιολογήθηκαν κλινικά και υποβλήθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις.

Συμμετείχαν δεκαπέντε (15) άνδρες (42,9%) και είκοσι (20) γυναίκες (57,1%), με μέσο όρο ηλικίας $63,9 \pm 9,7$ έτη και εύρος ηλικιών από 44 έως 87 έτη. Η διάρκεια του Σακχαρώδους Διαβήτη ήταν $15,8 \pm 8,5$ έτη (εύρος 1 έως 40 έτη), ενώ η μέση τιμή της HbA_{1c} βάρσης ήταν $8,9\% \pm 1,6\%$. Αρχικά, το μέσο βάρος σώματος ήταν $97,4 \pm 18,4$ kg, η μέση συστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στα $135,6 \pm 19,4$ mmHg, η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στα $80,3 \pm 7,8$ mmHg και ο μέσος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν $74,7 \pm 17,4$ ml/min/1,73 m². Πριν την έναρξη στη μελέτη, δεκατρις (13) ασθενείς ελάμβαναν μόνο αντιδιαβητικά δισκία, δεκατέσσερις (14) αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη (βασική ή σε έτοιμα μείγματα), σε τρεις (3) ασθενείς χορηγούνταν αντιδιαβητικά δισκία και GLP-1 RAs, σε τέσσερις (4) αντιδιαβητικά δισκία και GLP-1 RAs και ινσουλίνη (βασική ή έτοιμα μείγματα), ενώ ένας (1) ασθενής υποβαλλόταν σε σχήμα με μία ένεση βασικής και τριών γευματικών ινσουλινών. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών πριν τη χορήγηση του IDegLira απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών πριν τη χορήγηση του IDegLira.

Σύνολο ασθενών	35
Γυναίκες / Άνδρες, %	57,1 / 42,9
Ηλικία, έτη	$63,9 \pm 9,7$
Διάρκεια διαβήτη, έτη	$15,8 \pm 8,5$
HbA _{1c} , %	$8,9 \pm 1,6$
Βάρος σώματος, kg	$97,4 \pm 18,4$
Συστολική ΑΠ, mmHg	$135,6 \pm 19,4$
Διαστολική ΑΠ, mmHg	$80,3 \pm 7,8$
GFR, ml/min/1,73 m ²	$74,7 \pm 17,4$
Αντιδιαβητικά δισκία, ασθενείς	13
Αντιδιαβητικά δισκία+ Ινσουλίνη (Μείγματα ή βασική), ασθενείς	14
Αντιδιαβητικά δισκία + GLP-1, ασθενείς	3
Αντιδιαβητικά δισκία + GLP-1 + Ινσουλίνη, ασθενείς	4
Ινσουλίνη (basal-bolus), ασθενείς	1

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αλλαγή στη HbA_{1c} από την τιμή βάσης μετά από τρεις (3) μήνες θεραπείας τουλάχιστον. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν αλλαγές από τις τιμές βάσης στο σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

Οι μεταβλητές ασφαλείας περιελάμβαναν τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκλήθηκαν από τη θεραπεία με IDegLira και τα επιβεβαιωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία ορίστηκε ως η τιμή γλυκόζης πλάσματος <56 mg/dL ή τιμή γλυκόζης στο τριχοειδικό αίμα <70 mg/dL κατά τον αυτοέλεγχο γλυκόζης αίματος από τον ασθενή. Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίστηκε αυτή κατά την οποία απαιτήθηκε η συμβολή τρίτου προσώπου για την ανάπτυξή της.

Οι αναφορές των ασθενών και τα ευρήματα από την κλινική εξέταση καταγράφηκαν στα ιατρικά αρχεία των ασθενών κατά τις επισκέψεις τους στο εξωτερικό ιατρείο του Διαβητολογικού Κέντρου.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέση και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία chi-square (χ^2).

Οι διαφορές σε συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων στην αρχή και στο τέλος της εξέτασης, πραγματοποιήθηκαν με independent samples t-test.

Two-tailed $p < 0,05$ ορίστηκε ως στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

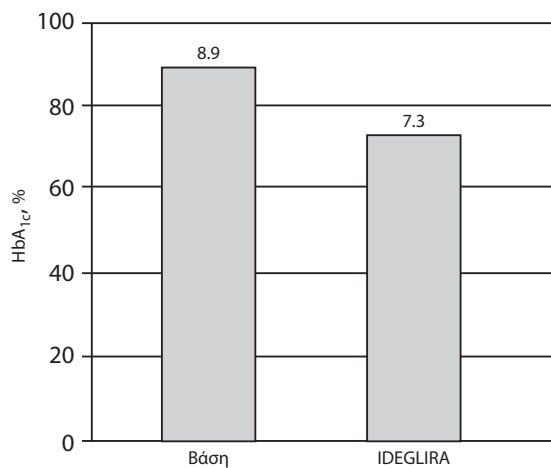
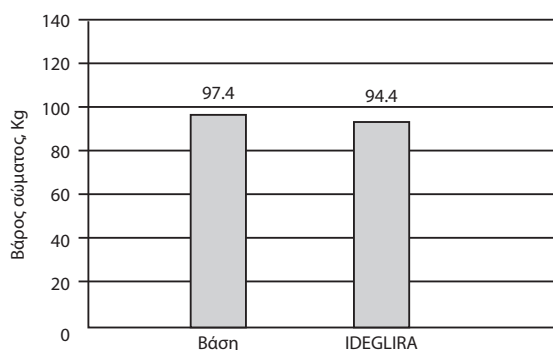
Μετά από τουλάχιστον τρεις (3) μήνες θεραπείας με τον έτοιμο συνδυασμό ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης, η μέση τιμή της HbA_{1c} ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά από την τιμή βάσης 8,9% στο 7,3% ($p < 0,001$). Η μέση ελάττωση της HbA_{1c} ήταν δηλαδή 1,6% (Πίνακας 2, σχήμα 1).

Η παρατηρούμενη μέση τιμή του βάρους σώματος των ασθενών μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 3 kg από την τιμή βάσης, ήτοι από 97,4 kg στα 94,4 kg ($p < 0,001$) μετά από τρεις (3) τουλάχιστον μήνες θεραπείας με IDegLira (Πίνακας 2, σχήμα 2).

Σημαντική επίσης ήταν η μείωση της συστολικής

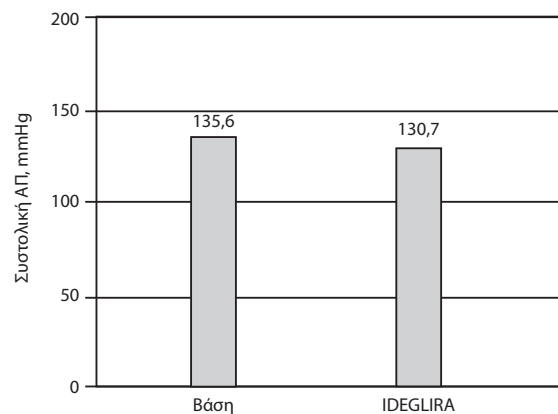
Πίνακας 2. Μεταβολές προ και μετά την χορήγηση του συνδυασμού IDegLira.

Παράμετροι	Προηγούμενη θεραπεία	IDegLira	P value
HbA _{1c} , %	8,9±1,6	7,3±0,7	p<0,001
Σωματικό Βάρος, kg	97,4±18,4	94,4±18,4	p<0,001
Συστολική ΑΠ, mmHg	135,6±19,4	130,7±16,4	p<0,05
Διαστολική ΑΠ, mmHg	80,3±7,8	79,3±7,4	p=NS
GFR, ml/min/1,73 m ²	74,7±17,4	72,6±22,8	p=NS
ΔΟΣΗ IDegLira, δοσολογικά βήματα		35,9±13,8	
Σοβαρή υπογλυκαιμία, επεισόδια	3	0	p<0,05
Ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, άτομα	1	2	p=NS

**Σχήμα 1.** Αλλαγή στη HbA_{1c}.**Σχήμα 2.** Αλλαγή στο βάρος σώματος.

αρτηριακής πίεσης στους 35 ασθενείς της μελέτης μετά τη θεραπεία με IDegLira. Η μέση τιμή της ελαττώθηκε από την τιμή βάσης των 135,6 mmHg στα 130,7 mmHg (p<0,05) (Πίνακας 2, σχήμα 3).

Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή μετά τη χορήγηση IDegLira. Η μέση τιμή βάσης ήταν 80,3 mmHg, ενώ μετά τη θεραπεία ανήλθε στα 79,3 mmHg (p=NS) (Πίνακας 2).

**Σχήμα 3.** Αλλαγή στη συστολική ΑΠ.

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) επίσης δεν έδειξε σημαντική μεταβολή μετά τη λήψη του IDegLira, αφού αρχικά η μέση τιμή του μετρήθηκε στα 74,7 ml/min/1,73 m² και έπειτα στα 72,6 ml/min/1,73 m² (p=NS) (Πίνακας 2).

Η μέση δόση IDegLira που χορηγήθηκε ήταν 35,9 δοσολογικά βήματα.

Ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές παρατηρήθηκαν σε δύο (2) ασθενείς (5,7%) κατά τον πρώτο μήνα της χορήγησης του έτοιμου συνδυασμού ισοουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής και υποχώρησαν στη συνέχεια (p=NS). Ένας (1) ασθενής (2,8%) είχε ναυτία με την προηγούμενη θεραπεία (Πίνακας 2).

Πριν τη θεραπεία με IDegLira, έξι (6) ασθενείς (17,1%) ανέφεραν συνολικά εννέα (9) υπογλυκαιμικά επεισόδια (3 ανέφεραν 1 υπογλυκαιμικό επεισόδιο και 3 ανέφεραν 2 υπογλυκαιμικά επεισόδια) το τελευταίο τρίμηνο. Σοβαρή υπογλυκαιμία σημειώθηκε σε δύο (2) ασθενείς, συνολικά τρία (3) επεισόδια. Με τον έτοιμο συνδυασμό μόνο ένας (1) ασθενής (2,8%) ανέφερε ένα (1) υπογλυκαιμικό

επεισόδιο. Καμία σοβαρή υπογλυκαιμία δεν αναφέρθηκε με το IDegLira ($p < 0,05$) (Πίνακας 2).

Συζήτηση

Η εξελικτική φύση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 οδηγεί στην ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας, με σκοπό τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Πολλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν το όφελος του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 για τη θεραπεία της νόσου^{11,12}.

Η έλευση των αναλόγων βασικής ινσουλίνης, όπως η ινσουλίνη degludec, στη θεραπευτική του σακχαρώδους διαβήτη έχει ελαττώσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη, συγκριτικά με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ινσουλίνη degludec επέδειξε μικρότερο κίνδυνο νυκτερινής υπογλυκαιμίας, σοβαρής υπογλυκαιμίας και επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμικών επεισοδίων συνολικά, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine, σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και στους οποίους χορηγήθηκε πρώτη φορά ινσουλίνη¹³.

Σε μία πολύπλοκη παθοφυσιολογία, όπως αυτή του τύπου 2 διαβήτη, θεραπείες με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν σημαντική μείωση της HbA_{1c}, και ελάττωση των μεταγευματικών σακχάρων αίματος. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν ινσουλινοεκκριτική δράση (β-κύτταρα), μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος με γλυκοζοεξαρτώσιμο τρόπο και συνεπώς μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Παρ' όλο που αρχικά υπήρχε ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας από τη χρήση τους, εντούτοις περαιτέρω μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν τον παραπάνω κίνδυνο¹⁴. Η λιραγλουτίδη, ειδικότερα, είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των υποδοχέων GLP-1, που εκτός των άλλων προσφέρει καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο¹⁵. Σε αυτούς τους ασθενείς η λιραγλουτίδη πρέπει να προτιμάται στη θεραπεία έναντι των άλλων φαρμάκων σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) του 2018¹⁶.

Συνδυάζοντας συνεπώς ένα ανάλογο βασικής ινσουλίνης με έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 σε έναν έτοιμο συνδυασμό, όπως είναι το IDegLira

(ινσουλίνη Degludec/λιραγλουτίδη), είναι μία λογική προσέγγιση για να λάβει ο ασθενής με διαβήτη τύπου 2, τα πλεονεκτήματα της συνεισφοράς των δύο επιμέρους δραστικών ουσιών. Το IDegLira κυκλοφορεί σε σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης degludec 100 μονάδων/mL με 3,6 mg/mL λιραγλουτίδης. Η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται σε δοσολογικά βήματα, όπου 1 βήμα αντιστοιχεί σε 1 μονάδα degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης. Ο έτοιμος συνδυασμός χορηγείται υποδοριώς με έτοιμη πένα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η φαρμακοκινητική των επιμέρους ουσιών διατηρείται στο μόριο του IDegLira¹⁷.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης έχει μελετηθεί ως εντατικοποίηση της θεραπείας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μεγάλο εύρος διαβητικών πληθυσμών. Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ ινσουλίνη^{18,19}, σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με βασική ινσουλίνη^{20,21,22} και σε εκείνους που θεραπεύονταν ήδη με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς προηγουμένως ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία μόνον ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη ή και μείγματα ινσουλινών ή ακόμη σε συνδυασμό με αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. Ένας ασθενής προηγουμένως υποβαλλόταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης με τέσσερις (4) ενέσεις, ενώ άλλοι τέσσερις (4) συμμετέχοντες έπαιρναν βασική ινσουλίνη και GLP-1 αγωνιστές με ξεχωριστές πένες.

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας ανοικτής προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών. Αυτό ήταν συνέπεια του περιορισμένου χρόνου παρατήρησης. Για την επιλεγμένη περίοδο παρατήρησης, που ήταν έστω 3 μήνες θεραπείας με IDegLira, ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη είναι αντιπροσωπευτικός του όγκου των ασθενών που επισκέπτονται ένα διαβητολογικό κέντρο της Θεσσαλονίκης.

Η θεραπεία με IDegLira έδειξε να μειώνει τη HbA_{1c} (με διακύμανση από 1,3% έως 1,9%)¹⁸⁻²². Σε μία μελέτη σε πραγματικό κόσμο, όπως η παρούσα, η μείωση ήταν 1,7 % μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} με τον έτοιμο συνδυασμό κατά 1,6%, δηλαδή μείωση της μέσης τιμής HbA_{1c} από 8,9% σε 7,3%, μετά από μόλις 3 μήνες χορήγησης του φαρμάκου²².

Η χορήγηση του IDegLira οδήγησε σε απώλεια βάρους έως 2,7 Kg ή σε αύξηση βάρους συγκρινόμενη με προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη^{19,20,21}. Σε άλλη μελέτη, το IDegLira προκάλεσε μικρή αύξηση βάρους σώματος κατά 0,5 Kg, ενώ η προηγούμενη αγωγή με δισκία, που περιελάμβανε σουλφονυλουρία, είχε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους 1 Kg¹⁸. Στη μελέτη των Sofra D και συν.²², η οποία αφορούσε ασθενείς σε πραγματικές συνθήκες, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους, όχι όμως σημαντική μετά 6 μήνες χορήγησης του IDegLira. Στη δική μας εργασία φάνηκε μείωση του βάρους σώματος κατά 3 Kg μετά 3 μήνες, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς επέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση, από 135,6 σε 130,7 mmHg. Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν επηρεάστηκε σημαντικά, ενώ και ο μετρούμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν είχε σημαντική πτώση στη θεραπεία με IDegLira. Στη μελέτη των Sofra D και συν. υπήρξε μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης²³.

Στις κλινικές μελέτες της σειράς DUAL, η αρχική δόση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής ήταν 10 δοσολογικά βήματα (10 μονάδες ινσουλίνης και 0,036 mg λιραγλουτιδής, με τιτλοποίηση έως τα 50 δοσολογικά βήματα. Η δόση προσαρμόζόταν σε αύξηση 2 βημάτων βασισμένη στη μέση τιμή γλυκόζης τριχοειδικού αίματος τριών διαδοχικών ημερών, όπως αυτή προέκυπτε κατά τον αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος, με στόχο τιμές γλυκόζης 72-90 mg/dL^{24,25} ή 72-108¹⁹. Στον πραγματικό κόσμο όμως τα πράγματα είναι διαφορετικά. Η μέση δόση IDegLira, στη μελέτη παρατήρησης EXTRA, ήταν 32 δοσολογικά βήματα μετά από 6 μήνες θεραπείας²⁶. Η παρούσα μελέτη έδειξε μέση δόση του έτοιμου συνδυασμού τα 35,9 δοσολογικά βήματα, μετά από 3 μήνες χορήγησής του.

Οι κλινικές μελέτες φάσης 3 (DUAL) έδειξαν ότι η καταγραφείσα επίπτωση της υπογλυκαιμίας (σοβαρή υπογλυκαιμία και επεισόδια υπογλυκαιμίας με γλυκόζη πλάσματος 56 mg/dL ανεξαρτήτως συμπτωμάτων) ήταν μικρότερη με το IDegLira (24%-41,7%) σε σχέση με προηγούμενη θεραπεία με σκευάσματα ινσουλίνης (25%-49,1%)^{19,20,21}, αλλά υψηλότερη έναντι του placebo (17,1%) ή έναντι της λιραγλουτιδής (7%)^{18,20,21}. Η μελέτη των

Sofra και συν. δεν κατέγραψε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας²³. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας μετά την αλλαγή της αντιδιαβητικής αγωγής των ασθενών σε θεραπεία με έτοιμο συνδυασμό ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής. Δεν καταγράφηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας μετά από 3 τουλάχιστον μήνες χορήγησης του συνδυασμού.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως ναυτία) ήταν υψηλότερη με το IDegLira συγκρινόμενη με την προηγούμενη θεραπεία με βασική ινσουλίνη ή placebo^{18,20,21}, αλλά χαμηλότερη σε σχέση με την προηγούμενη χορήγηση αγωνιστών υποδοχέων του GLP-1²⁷ (6,5%-9,4% στις μελέτες DUAL). Η παρούσα μελέτη έδειξε εμφάνιση ναυτίας σε ποσοστό 5,7% κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας με IDegLira, η οποία στη συνέχεια υποχώρησε και η επίπτωση αυτή δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη έναντι αυτής που καταγράφηκε με την προηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή. Κανείς ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία με IDegLira στα πλαίσια των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεράσματα

Η αλλαγή της αντιδιαβητικής θεραπείας, κυρίως από σκευάσματα ινσουλίνης μαζί με αντιδιαβητικά δισκία σε θεραπεία με IDegLira, σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη και σε πραγματικές συνθήκες, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, μείωση του βάρους σώματος και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής ήταν ασφαλής, χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία, ενώ η επίπτωση της ναυτίας ήταν ανάλογη αυτής προηγούμενων μελετών.

Η προοπτική να επιτευχθεί μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA_{1c}, χωρίς υπογλυκαιμίες, μαζί με μείωση του σωματικού βάρους συγκριτικά με ινσουλίνη, καθώς και οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, καθιστούν το IDegLira ελκυστική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μακρά διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση.

Abstract

Didangelos T, Kontoninas Z, Tziomalos K, Margari-tidis C, Stergiou I, Tsotoulidis S, Karlafti E, Hatzito-lios A. Efficacy on metabolic parameters, MGFR and safety from the administration of ideglira in a real-life setting in poorly controlled patients with type 2 Diabetes Mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 216-223.

Background and Aims: To investigate clinical outcomes in a real-world population with long-standing, poorly controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) after switching from oral drugs, GLP-1RA or/and insulin to IDegLira [a combination of insulin degludec (IDeg) and liraglutide (Lira)].

Patients-Methods: The present study was a prospective, open-label, single-center observational follow-up, of 35 patients, 42.9% men, mean age 63.9 ± 9.7 years, and mean duration of DM 15.8 ± 8.5 years. All patients before Ideg/lira were on treatment with metformin, DPP-4 Inh., sulfonylureas, SGLT-2 Inh., GLP-1 RAs or/and insulin. After the initiation and additionally to Ideg/lira, all patients were on metformin and in a few cases on fast insulin analogs. Patients were on treatment with Ideg/lira for at least 3 months. Information about glycemic control, total IDegLira dose, weight, mGFR and blood pressure, along with any adverse events, was collected from medical records and patient reports during clinic visits.

Results: Mean HbA1c improved ($8.9 \pm 1.6\%$ vs $7.3 \pm 0.7\%$, $p < 0.001$) with concomitant weight loss (97.4 ± 18.4 vs 94.4 ± 18.4 Kg, $p < 0.001$). There was a decrease in mean systolic (135.6 ± 19.4 vs 130.7 ± 16.4 mmHg, $p < 0.05$) but not to mean diastolic blood pressure with IDegLira. Mean dose of IDegLira was 35.9 ± 13.8 U/24h. MGFR did not change significantly (74.7 ± 17.4 vs 72.6 ± 22.8 ml/min/1.73m²). There were no episodes of severe hypoglycemia during treatment with IDegLira.

Conclusions: Switching to IDegLira, mostly from regimens using insulin in conjunction with oral antidiabetics in a realworld population of patients with type 2 diabetes, resulted in improved glycemic control with a lower systolic blood pressure and weight loss.

Βιβλιογραφία

1. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Χρόνιες διαβητικές επιπλοκές και ρύθμιση διαβήτη. Σε: Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 424-429.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract. 2013; 19: 327-36.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of

hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140-9.

4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
5. Eckerle Mize DL, Salehi M. The place of GLP-1-based therapy in diabetes management: differences between DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. Curr Diab Rep 2013; 13: 307-18.
6. De Vries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. Diabetes care 2012; 35: 1446-54.
7. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013; 36: 2497-503.
8. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011; 154: 103-12.
9. Novo Nordisk. Xultophy summary of product characteristics. 2016. Accessed 25 Sept 2016.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310: 2191-4.
11. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin. Diabetes Care 2013; 36(Suppl. 2): S226-S232.
12. Ahrén B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2 diabetes. World J Diabetes 2014; 5: 40-51.
13. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycemia risk with insulin delude compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obese Metal 2013; 15: 175-84.
14. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagonlike peptide 1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 906-8.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-22.
16. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(supplement): S86-S104.
17. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, et al. Preserved phar-

- macokinetic exposure and distinct glyceic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55: 1369-77.
18. Gough SCL, Bode B, Woo V, et al. NN9068-3697 (DUAL-) Trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885-93.
 19. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. DUAL IV Investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017; 34: 189-96.
 20. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926-33.
 21. Lingvay I, Pérez Manghi F, Garcia-Hernández P, et al. DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 898-907.
 22. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus (BB) therapy in patients with type 2 diabetes (T2D): DUAL VII trial. *Diabetes* 2017; 66(Suppl. 1): A36.
 23. Sofra D, et al. Glycemic control in a real-life setting in patients with type 2 diabetes treated with IDegLira at a single Swiss center. *Diabetes Ther* 2017; 8: 377-84.
 24. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2105; 17: 965-73.
 25. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Meta.* 2017; 19: 858-865.
 26. Price H, Schultes B, Prager R, et al. Real-world use of IDegLira significantly improves glyceic control in patients with T2D (abstract 988-P). *Diabetes* 2017; 66(Suppl. 1): A 257.
 27. Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 2017; 8: 101-114.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντλία ινσουλίνης
 Συνεχής καταγραφή γλυκόζης
 Πρόβλεψη υπογλυκαιμίας
 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Key-words:

Insulin pump
 Continuous glucose monitoring
 Predictive insulin suspension
 Diabetes mellitus type 1