

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Έτοιμοι, σταθερής αναλογίας συνδυασμοί βασικής ινσουλίνης με  
αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1:  
συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

Παρασκευή Λιακοπούλου  
Νοσηλεύτρια

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ  
Απόστολος Τσάπας  
Αναπληρωτής Καθηγητής

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Έτοιμοι, σταθερής αναλογίας συνδυασμοί βασικής ινσουλίνης με  
αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1:  
συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

Παρασκευή Λιακοπούλου  
Νοσηλεύτρια

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:** Απόστολος Τσάπας, Αναπληρωτής Καθηγητής Αριστοτέλειου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

**ΜΕΛΟΣ:** Κυριάκος Καζάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού  
Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

**ΜΕΛΟΣ:** Παναγιώτης Τσακλής, Καθηγητής Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού  
Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016

Copyright ©2016, Παρασκευή Λιακοπούλου

ALL RIGHTS RESERVED

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την .....

ΒΑΘΜΟΣ: Άριστη .....  
Πολύ καλή .....  
Καλή .....  
Αποδεκτή .....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....  
.....  
.....

.....  
.....  
.....

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη διαιτολόγο και υποψήφια διδάκτορα κ. Ελένη Αθανασιάδου, την ιατρό και κλινική διατροφολόγο κ. Δέσποινα Βασιλάκου καθώς και τον ιατρό και υποψήφιο διδάκτορα κ. Άρη Λιάκο για τη συμβολή τους σε όλες τις φάσεις της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης από την επιλογή των μελετών έως την εξαγωγή των δεδομένων και την αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος.

Ακόμη θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τα μέλη της τριμελούς επιτροπής και συγκεκριμένα προς τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κυριάκο Καζάκο καθώς και προς τον Καθηγητή κ. Παναγιώτη Τσακλή. Ιδιαίτερα ευγνώμων είμαι ωστόσο προς τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Απόστολο Τσάπα για τη στενή του υποστήριξη σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω την εταιρεία Novo Nordisk Ελλάς Ε.Π.Ε. η οποία μέσω υποτροφίας υποστήριξε οικονομικά αυτόν τον κύκλο σπουδών.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....	iv
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	v
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	vi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	1
ABSTRACT .....	2
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>3</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ .....</b>	<b>3</b>
1.1 Ορισμός, παθογένεια και συμπτωματολογία .....	3
1.2 Ταξινόμηση .....	4
1.2.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 .....	4
1.2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 .....	4
1.2.3 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης .....	5
1.2.4 Άλλοι ειδικοί τύπου διαβήτη .....	5
1.3 Διάγνωση .....	7
1.4 Πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .....	9
1.5 Αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .....	9
1.6 Στόχοι θεραπείας .....	11
1.7 Φαρμακευτική αγωγή .....	12
1.7.1 Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες .....	14
1.7.2 Ινσουλίνη .....	18
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ .....</b>	<b>21</b>
2.1 Ινσουλίνη degludec .....	21
2.2 Ινσουλίνη glargine U300 .....	21
2.3 Πεγκυλιωμένη ινσουλίνη lispro .....	21
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ GLP-1 .....</b>	<b>22</b>
3.1 Ο ρόλος των εντερικών πεπτιδίων – Το φαινόμενο της ινκρετίνης .....	22
3.2 Δράσεις GLP-1 .....	24
3.3 Διαθέσιμοι φαρμακολογικοί παράγοντες .....	25
3.3.1 Εξενατίδη .....	25
3.3.2 Λιραγλουτίδη .....	25
3.3.3 Λιξισενατίδη .....	26

3.3.4 Ντουλαγλουτίδη .....	26
3.3.5 Αλβιγλουτίδη .....	27
3.3.6 Τασπογλουτίδη .....	27
3.3.7 Σεμαγλουτίδη .....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΤΟΙΜΟΙ, ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ GLP-1 .....	30
<b>Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>32</b>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ .....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΙ .....	33
2.1 Κριτήρια εισόδου .....	33
2.2 Στρατηγική αναζήτησης .....	33
2.3 Επιλογή μελετών .....	33
2.4 Εξαγωγή δεδομένων .....	34
2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας των επιλέξιμων μελετών .....	34
2.6 Στατιστική ανάλυση .....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	36
3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης και χαρακτηριστικά μελετών .....	36
3.2 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών .....	36
3.3 Γλυκαιμική ρύθμιση .....	36
3.4. Σωματικό βάρος .....	39
3.5 Επίπτωση υπογλυκαιμιών και ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα .....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	47
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	53

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Μορφές σακχαρώδη διαβήτη .....	6
<b>Πίνακας 2.</b> Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .....	8
<b>Πίνακας 3.</b> Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης .....	11
<b>Πίνακας 4.</b> Κύρια χαρακτηριστικά των αντιδιαβητικών φαρμάκων .....	12
<b>Πίνακας 5.</b> Διαφορές των αναστολέων της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4) και των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) .....	16
<b>Πίνακας 6.</b> Διαφορές αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) βραχείας και μακράς διάρκειας δράσης .....	18
<b>Πίνακας 7.</b> Δράσεις του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) στον ανθρώπινο οργανισμό .....	23
<b>Πίνακας 8.</b> Διάκριση των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 με βάση το δοσολογικό τους σχήμα .....	29
<b>Πίνακας 9.</b> Σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της βασικής ινσουλίνης και των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) .....	30
<b>Πίνακας 10.</b> Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων για τη συστηματική ανασκόπηση μελετών και των συμμετεχόντων σε αυτές .....	38
<b>Πίνακας 11.</b> Κύρια ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τους έτοιμους, σταθερής αναλογίας συνδυασμούς βασική ινσουλίνη με αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 .....	42



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Σχήμα 1.</b> Αλληλουχία ενεργοποίησης και δράσεις των εντερικών πεπτιδίων .....	24
<b>Σχήμα 2.</b> Αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .....	31

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>Διάγραμμα 1.</b> Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής των μελετών ...	37
<b>Διάγραμμα 2.</b> Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος για κάθε τομέα χωριστά ως ποσοστό του συνολικού αριθμού των μελετών .....	39
<b>Διάγραμμα 3.</b> Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος για κάθε τομέα χωριστά ανά μελέτη .....	40

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation
BMI	Body mass index
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CI	Confidence interval
ΔΑ	Δεν αναφέρεται
ΔΕ	Δεν εφαρμόζει
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase 4
ΕΔΕ	Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
GIP	Glucose dependent insulintropic peptide
GLP-1	Glucagon like peptide 1
GLP-2	Glucagon like peptide 2
HbA <sub>1c</sub>	Haemoglobin A <sub>1c</sub>
HDL	High density lipoprotein
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
IDegLira	Insulin degludec/liraglutide
IDF	International Diabetes Federation
IR	Immediate release
LAR	Long acting release
LDL	Low density lipoprotein
LixiLan	Lixisenatide/insulin glargine
MeSH	Medical Subject Headings
MODY	Maturity onset diabetes of the young
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
OGTT	Oral glucose tolerance test
OR	Odds ratio
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomised controlled trial
SGLT-2	Sodium glucose cotransporter 2
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
U.S. FDA	U.S Food and Drug Administration
WMD	Weighted mean difference

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η βασική ινσουλίνη ελέγχει πρωτίστως τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας αλλά προκαλεί υπογλυκαιμία και αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, οι αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) προκαλούν απώλεια βάρους χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

**Σκοπός:** Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την εξέταση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των έτοιμων συνδυασμών σταθερής αναλογίας βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1.

**Μέθοδοι:** Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις Medline, Embase και Cochrane Library καθώς και στα πρακτικά διεθνών συνεδρίων έως τον Ιανουάριο του 2016. Αξιολογήθηκε η μεταβολή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (haemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>), το σωματικό βάρος, το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν HbA<sub>1c</sub> < 7%, καθώς και η επίπτωση της υπογλυκαιμίας, της ναυτίας και του εμέτου.

**Αποτελέσματα:** Από την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 3.030 εγγραφές. Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν έξι μελέτες με 3.826 συμμετέχοντες που αφορούσαν το συνδυασμό ινσουλίνης degludec/λιραγλουτίδης (n = 5) και το συνδυασμό ινσουλίνης glargine/λιξισενατίδης (n = 1). Η μετάταξη από βασική ινσουλίνη σε έτοιμο συνδυασμό με αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 συσχετίστηκε με ελάττωση στη HbA<sub>1c</sub> κατά 0,82% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) -1,13 έως -0,51] και του σωματικού βάρους κατά 2,93 kg (95% CI -3,42 έως -2,44), μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 0,56; 95% CI 0,33 έως 0,74] αλλά αυξάνοντας την επίπτωση της ναυτίας (OR 4,14; 95% CI 2,04 έως 8,38). Παρομοίως, η μετάταξη ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 σε έτοιμο συνδυασμό με βασική ινσουλίνη συσχετίστηκε με 1,00% ελάττωση στη HbA<sub>1c</sub> (95% CI -1,17 έως -0,83), αυξάνοντας ωστόσο το σωματικό βάρος κατά 2.80 kg (95% CI 2,14 έως 3,46).

**Συμπεράσματα:** Οι έτοιμοι συνδυασμοί σταθερής αναλογίας βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ εξισορροπούν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και γαστρεντερικών διαταραχών.

**Λέξεις-κλειδιά:** βασική ινσουλίνη, αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

## ABSTRACT

**Introduction:** Basal insulin controls primarily fasting plasma glucose but causes hypoglycaemia and weight gain. On the other hand, glucagon like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists induce weight loss without increasing risk for hypoglycaemia.

**Aim:** Systematic review and meta-analysis to investigate the efficacy and safety of fixed ratio combinations of basal insulin with GLP-1 receptor agonists.

**Methods:** A bibliographic search was performed in electronic databases including Medline, Embase, and the Cochrane Library as well as in conference abstracts up to January 2016. Change in haemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), body weight, percentage of patients achieving HbA<sub>1c</sub> < 7% and incidence of hypoglycaemia, nausea and vomiting were assessed.

**Results:** Search yielded a total of 3,030 records. Six studies with 3,826 participants assessing the fixed ratio combination of insulin degludec/liraglutide (n = 5) as well as the fixed ratio combination of insulin glargine/lixisenatide (n = 1) were included in the systematic review. Switch from basal insulin to a fixed ratio combination with a GLP-1 receptor agonist was associated with a 0.82% reduction in HbA<sub>1c</sub> [95% confidence interval (CI) -1.13 to -0.51] and 2.93 kg reduction in body weight (95% CI -3.42 to -2.44), reducing also risk for hypoglycaemia [odds ratio (OR) 0.56; 95% CI 0.33 to 0.74] but increasing incidence of nausea (OR 4.14; 95% CI 2.04 to 8.38). Similarly, switching patients from treatment with a GLP-1 receptor agonist to a fixed ratio combination with basal insulin was associated with a 1.00% reduction in HbA<sub>1c</sub> (95% CI -1.17 to -0.83) and an increase in body weight by 2.80 kg (95% CI 2.14 to 3.46).

**Conclusions:** Fixed ratio combinations of basal insulin with GLP-1 receptor agonists improve glycaemic control whilst balancing out risk for hypoglycaemia and gastrointestinal side effects.

**Keywords:** basal insulin, glucagon like peptide 1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

#### **1.1 Ορισμός, παθογένεια και συμπτωματολογία**

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστός ήδη από την αρχαιότητα. Ο όρος διαβήτης αποδίδεται στον Έλληνα ιατρό Αρεταίο τον Καππαδόκη η δε ετυμολογία της λέξης οφείλεται στο γεγονός ότι το νερό που έπινε ο άρρωστος διάβαινε αναλλοίωτο στα ούρα. Ο Αρεταίος έζησε τον 2<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ. και θεωρείται ο τρίτος σπουδαιότερος Έλληνας ιατρός της αρχαιότητας μετά τον Ιπποκράτη και τον Γαληνό.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ομάδα μεταβολικών παθήσεων με κοινό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται ως συνέπεια διαταραχής στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ή και στα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη σχετίζεται με την πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων και ιδιαιτέρως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων. [1] Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην εμφάνιση της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης κατατάσσοντας έτσι αιτιοπαθογενετικά τις διάφορες μορφές της νόσου με πιο γνωστές τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρατηρείται καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια, ενώ στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 επικρατεί η ινσουλινοαντίσταση. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας και είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της γλυκόζης που λαμβάνεται από τις τροφές μέσα στα κύτταρα. Όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει δεν δρα σωστά, τότε η γλυκόζη που λαμβάνεται από τις τροφές δεν εισέρχεται στα κύτταρα ώστε να έχουν την απαραίτητη ενέργεια για τη λειτουργία τους και παραμένει στο αίμα με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της και άρα την εκδήλωση της νόσου. [1]

Στα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνονται η πολυουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η πολυφαγία και το θάμβος όρασης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία που προκαλείται από τον σακχαρώδη διαβήτη σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών από πολλαπλά όργανα, όπως είναι η καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια), οι οφθαλμοί (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια), το περιφερικό νευρικό σύστημα (διαβητική νευροπάθεια), οι νεφροί (διαβητική νεφροπάθεια) και τα αιμοφόρα αγγεία. [2] Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών και ιδίως αυτών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

παραμένουν για μακρό χρονικό διάστημα ασυμπτωματικοί με αποτέλεσμα να καθυστερεί έτσι σημαντικά η διάγνωση της νόσου

## **1.2 Ταξινόμηση**

Σύμφωνα με την κατάταξη της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA), [1] οι κλινικές μορφές του σακχαρώδη διαβήτη ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες (**Πίνακας 1**):

### **1.2.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1**

Προκαλείται από την καταστροφή των β-κυττάρων και χαρακτηρίζεται από πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται σε άτομα νεαρής ηλικίας, μπορεί όμως να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και στη γεροντική. [3]

Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη αφορά μόνο το 5-10% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και παλαιότερα αναφέρονταν ως ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM), σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή νεανικός σακχαρώδης διαβήτης. Έρευνες φανερώνουν πως μόνο το 50-60% των διαβητικών ασθενών που πάσχουν από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 έχει ηλικία μικρότερη των 16-18 ετών κατά τη χρονική περίοδο της διάγνωσης, ενώ με μικρότερη συχνότητα η νόσος εμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή των ατόμων. [3] Σπάνιες είναι οι εκδηλώσεις της ασθένειας μετά την ηλικία των 40 ετών.

Η αυτοάνοσης αιτιολογίας καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος εμφανίζεται παράλληλα με την ύπαρξη μεταβολών στους ανοσολογικούς δείκτες του αίματος. Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων αυτοαντισώματα κατά των νησιδίων, αυτοαντισώματα στην τυροσινική φωσφατάση IA 2 και IA 2b, αυτοαντισώματα της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD<sub>65</sub>) και αυτοαντισώματα στην ινσουλίνη. [4, 5] Όλοι οι παραπάνω ανοσολογικοί δείκτες εντοπίζονται στη συντριπτική πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών (85-90%) κατά τη στιγμή της διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Επίσης, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 φαίνεται να έχει ισχυρή συσχέτιση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας και συγκεκριμένα με τα αντιγόνα DQA, DQB και DRB. [6]

Η καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος ποικίλλει από ταχεία και επιθετική, κυρίως στην νηπιακή και παιδική ηλικία, με κύρια εκδήλωση της νόσου τη διαβητική κετοξέωση, μέχρι βραδεία, κυρίως σε ενήλικες με ήπιες εκδηλώσεις της νόσου. [2]

### **1.2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2**



Χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή της νόσου αφού περιλαμβάνει το 85% του συνόλου των διαβητικών ασθενών. Παλαιότερα χαρακτηρίζονταν ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM), σακχαρώδης διαβήτης τύπου II ή σακχαρώδης διαβήτης των ενηλίκων. Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη δεν χρειάζεται απαραίτητα ινσουλίνη.

Η πλειονότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι, με συνέπεια να παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Μάλιστα, στα συγκεκριμένα άτομα, η αύξηση που σημειώνεται στην περίμετρο στην περιοχή της κοιλιάς (κεντρικού τύπου παχυσαρκία) συνδέεται με την αντίσταση που εμφανίζουν στην ινσουλίνη, και δεν έχουν καμία συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI). [2] Τα άτομα αυτά δεν παρουσιάζουν διαβητική οξέωση παρά μόνο σε καταστάσεις stress ή λοίμωξης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητά του ποικίλλει στις διάφορες εθνικές και φυλετικές υποομάδες. [1]

### **1.2.3 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης**

Ορίζεται η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας > 92 mg/dL, υπό την προϋπόθεση ότι κατά την έναρξη της κύησης δεν διαγιγνώσκεται η ύπαρξη επίσημου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (γλυκόζη νηστείας > 126 mg/dL), καθώς και η παθολογική έκβαση της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (oral glucose tolerance test, OGTT) που εκτελείται την 24-28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Η συχνότητά του κυμαίνεται στο 18% του πληθυσμού. [1]

### **1.2.4 Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη**

Οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος ή τη δράση της ινσουλίνης, νόσους της εξωγενούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά. [1] Από αυτές τις μορφές, ιδιαίτερη σημασία έχει ο νεανικός διαβήτης όψιμης ηλικίας (maturity onset diabetes of the young, MODY), ο οποίος χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης, χωρίς διαταραχή στη δράση της. Κληρονομείται με τον επικρατούντα αυτοσωμικό χαρακτήρα και εμφανίζεται σε νέα, μη παχύσαρκα άτομα,

ηλικίας μικρότερης των 25 ετών αλλά μπορεί να διαγνωστεί και αργότερα στην ενήλικη ζωή. [1, 7]

### Πίνακας 1. Μορφές σακχαρώδη διαβήτη

α) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
β) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
γ) Σακχαρώδης διαβήτης κύησης
δ) Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη
1. Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των β-κυττάρων
i) MODY 1
ii) MODY 2
iii) MODY 3
iv) MODY 4
v) MODY 5
vi) MODY 6
vii) Άλλες μορφές MODY
2. Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης
i) Τύπου A αντίσταση στην ινσουλίνη
ii) Λεπρεχωνισμός
iii) Σύνδρομο Rabson-Mendenhall
iv) Λιποατροφικός διαβήτης
3. Νοσήματα παγκρέατος
i) Παγκρεατίτιδα
ii) Παγκρεατεκτομή
iii) Κυστική ίνωση του παγκρέατος
iv) Αιμοχρωμάτωση
v) Καρκίνος του παγκρέατος
4. Ενδοκρινοπάθειες
i) Ακρομεγαλία
ii) Σωματοστατίνωμα
iii) Υπερθυρεοειδισμός
iv) Σύνδρομο Cushing
v) Φαιοχρωμοκύττωμα

vi) Γλουκαγόνομα
vii) Αλδοστερονισμός
5. Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις
i) Vacor
ii) Πενταμιδίνη
iii) Νικοτικό οξύ
iii) Γλυκοκορτικοειδή
iv) Θυρεοειδικές ορμόνες
v) Θειαζιδικά διουρητικά
vi) Β-αδρενεργικοί αγωνιστές
vii) Διαζοξίδη
viii) Ντιλαντίνη
ix) γ-ιντεροφρόνη
6. Λοιμώξεις
i) Συγγενής ερυθρά
ii) Κυτταρομεγαλοϊός
7. Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικού διαβήτη
i) Σύνδρομο stiff man
ii) Αντισώματα έναντι των υποδοχέων ινσουλίνης
8. Λοιπά γενετικά σύνδρομα
i) Σύνδρομο Down
ii) Σύνδρομο Klinefelter
iii) Σύνδρομο Turner
iv) Σύνδρομο Wolfram
v) Σύνδρομο Friedreich
vi) Σύνδρομο Huntington
vii) Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl
viii) Σύνδρομο Prader-Willi
ix) Μυοτονική δυστροφία
Από: Καζάκος Κ. Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες Απόψεις. Κύπρος 2016. σελ. 135 MODY: maturity onset diabetes of the young.

### 1.3 Διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η διάγνωση του σακχαρώδη τύπου 2 βασίζεται κυρίως στη μέτρηση της γλυκόζης του πλάσματος, είτε σε κατάσταση νηστείας, είτε δύο ώρες μετά από χορήγηση 75 g γλυκόζης

από του στόματος (OGTT), είτε τέλος σε τυχαίο χρόνο. Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται και η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (haemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) ως κριτήριο για τη διάγνωση του διαβήτη. [8] Τα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2.** Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

<p>α) Γλυκόζη πλάσματος νηστείας &gt; 126 mg/dL</p> <p>Η νηστεία ορίζεται ως η μη πρόσληψη θερμίδων για τουλάχιστον οκτώ ώρες.*</p>
<p>β) Γλυκόζη πλάσματος δύο ώρες μετά τη χορήγηση 75g γλυκόζης από το στόμα κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη &gt; 200 mg/dL</p> <p>Η δοκιμασία πρέπει να πραγματοποιηθεί με τον τρόπο που περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με χορήγηση 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης στο νερό.*</p>
<p>γ) Γλυκόζη πλάσματος σε τυχαίο χρόνο &gt; 200 mg/dL, σε ασθενείς με κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικών κρίσεων</p>
<p>δ) Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη &gt; 6,5%</p> <p>Η εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εργαστήριο που χρησιμοποιεί μέθοδο πιστοποιημένη από το National Glycohaemoglobin Standardisation Programme και ίδια με τη μέθοδο αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Diabetes Control and Complications Trial.*</p>
<p>Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Αθήνα 2013</p> <p>* Σε απουσία μη αμφισβητούμενης υπεργλυκαιμίας, το αποτέλεσμα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη της δοκιμασίας.</p>

Αξίζει να σημειωθεί ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ) του 2013, μολονότι στα κριτήρια διάγνωσης αναφέρονται οι διαγνωστικές τιμές της HbA<sub>1c</sub>, τονίζεται ότι δεν συνιστάται η χρησιμοποίησή της στην Ελλάδα για τη διάγνωση του διαβήτη. Οι βασικοί λόγοι για τη διαφοροποίηση αυτή σε σχέση με τις οδηγίες της ADA και του Ευρωπαϊκού Ιδρύματος για τη Μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD) είναι: α) ότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της Ελλάδας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς και β) η αυξημένη επίπτωση διαφόρων μορφών αναιμίας και αιμοσφαιρινοπαθειών στον ελληνικό πληθυσμό, καταστάσεων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αξιοπιστία της εξέτασης. [9]

#### **1.4 Πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Αναφορικά με την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη υπάρχουν δύο προσεγγίσεις [9]:

- α) Η πληθυσμιακή, όπου εφαρμόζεται πρόληψη σε όλο τον πληθυσμό και
- β) Η στοχευμένη προσέγγιση, η οποία αποβλέπει καταρχήν στον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου.

Η πρώτη προσέγγιση αφορά όλες τις σύγχρονες κοινωνίες και στοχεύει στη μεταβολή του τρόπου ζωής ολόκληρου του πληθυσμού. Η δεύτερη στοχεύει στα άτομα με αποδεδειγμένα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Έρευνες των τελευταίων ετών δείχνουν πως υπάρχουν ορισμένες συμπεριφορές προς υιοθέτηση προκειμένου να προληφθεί ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Σύμφωνα με μελέτες και δοκιμασίες σε τυχαία δείγματα παχύσαρκων ατόμων, [10-12] η σωστή διατροφή, η συστηματική σωματική άσκηση και η προσπάθεια για επίτευξη μείωσης του σωματικού βάρους μπορούν να αποβούν ευεργετικές πρακτικές για την πρόληψη της νόσου. Οι τρόποι παρέμβασης περιλαμβάνουν:

α) Προγράμματα υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης κύριοι στόχοι των οποίων είναι οι εξής [13]:

1. Μείωση σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 5%
2. Σωματική δραστηριότητα που περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση ημερησίως, τουλάχιστον πέντε φορές την εβδομάδα
3. Μείωση του ολικού διατροφικού λίπους σε 30% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης
4. Μείωση του κορεσμένου διατροφικού λίπους, συμπεριλαμβανομένων των trans λιπαρών οξέων σε 10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης
5. Αύξηση της πρόσληψης των φυτικών ινών (τουλάχιστον 25-35 g ημερησίως)

β) Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Μερικές εταιρείες προτείνουν τη χορήγηση της μετφορμίνης για την πρόληψη της εξέλιξης της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT) ιδιαίτερα σε άτομα με BMI > 35 και ηλικία < 65 ετών. Εν τούτοις, δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη συγκεκριμένη χρήση του φαρμάκου και ως εκ τούτου δεν περιλαμβάνεται στις θεραπευτικές συστάσεις. [9]

#### **1.5 Αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρωτοδιατυπώθηκε τον Αύγουστο του 2006. Τον Ιανουάριο του 2008, ο αλγόριθμος ανανεώθηκε, μετά από την εμφάνιση νέων επιδημιολογικών δεδομένων και τον Οκτώβριο του 2008 προσαρμόστηκε ακόμα περισσότερο για να συμπεριλάβει τα καινούργια φαρμακευτικά σκευάσματα και τα

δεδομένα που αποκτήθηκαν για αυτά μετά από πολυάριθμες κλινικές δοκιμές. Τα νέα στοιχεία συμπεριλαμβάνονται σε μια από κοινού καταληκτική έκθεση από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Μελέτη του Διαβήτη. Η ανάγκη για τις αναβαθμισμένες οδηγίες προκύπτει από τη μεγάλη εξάπλωση της νόσου, καθώς και από τη διαπίστωση πως θέτοντας συγκεκριμένους γλυκαιμικούς στόχους και πετυχαίνοντάς τους, επιτυγχάνεται μείωση των θανάτων από τη συγκεκριμένη ασθένεια.

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας παραμένει ο πρωτεύων στόχος της θεραπευτικής αγωγής, ενώ δεν πρέπει να λησμονούνται και οι υπόλοιπες μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν τη νόσο. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πολύ συχνά χαρακτηρίζονται επιπρόσθετα από παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αυξημένη πηκτικότητα του αίματος καθώς και μικρο- και μακρο-αγγειοπάθεια.

Η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα έχει ευεργετικές συνέπειες στις μικροαγγειακές επιπλοκές της νόσου, όπως τη νεφροπάθεια, την αμφιβληστροειδοπάθεια και τη νευροπάθεια, όπως φάνηκε από τις κλινικές δοκιμές Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Kumamoto και United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). [14-16]

Από την άλλη πλευρά, η διατήρηση της HbA<sub>1c</sub> σε φυσιολογικά επίπεδα (< 7%) φαίνεται πως συνεισφέρει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν οι διαβητικοί, όπως φάνηκε από τις μελέτες Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) και Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE). [17, 18]

Κύριες αιτίες εμφάνισης της νόσου, αποτελούν ο υπερσιτισμός, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η μη άσκηση. Θεραπευτικά σχήματα που ελαττώνουν ή αντιστρέφουν αυτές τις συνήθειες έχουν θετικά αποτελέσματα στον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

Όμως η συχνή επαναπρόσληψη σωματικού βάρους πρέπει να διατηρεί σε επαγρύπνηση τη θεραπευτική ομάδα προκειμένου ο έλεγχος της νόσου να είναι μακροπρόθεσμος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της ασθένειας. Η προσεκτικά σχεδιασμένη διατροφή του διαβητικού ασθενούς ενταγμένη σε μια καθημερινότητα που χαρακτηρίζεται από συστηματική φυσική δραστηριότητα είναι ο χρυσός κανόνας της έναρξης της θεραπείας.

Όσο η νόσος εξελίσσεται, οι οδηγίες του τρόπου ζωής συνδυάζονται με τα φαρμακευτικά σκευάσματα ή και την ινσουλίνη ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι που αναφέρθηκαν στην αρχή. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν τη HbA<sub>1c</sub> από 1% έως 2%. Τα αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι άμεσα και γίνονται αισθητά μέσα στις πρώτες

εβδομάδες, ακόμα και πριν καν συμβεί η απώλεια σωματικού βάρους. Η απώλεια μόλις τεσσάρων κιλών είναι ικανή για να εξομαλύνει τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης. Όμως ο έλεγχος μέσω της διατροφής και της άσκησης συμβάλλει και στη ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι οδηγίες τονίζουν πως «η σωστή διατροφή με τις πλείστες θετικές επιδράσεις της, το μεγάλο βαθμό ασφάλειας, τις μηδενικές ανεπιθύμητες παρενέργειες και το ελάχιστο οικονομικό φορτίο για τον ασθενή, αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέσο ελέγχου του σακχαρώδη διαβήτη, αρκεί να ακολουθείται πιστά και μακροπρόθεσμα».

Δεν υπάρχει μια και μόνο θεραπευτική αγωγή για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα φαρμακευτικά εργαλεία είναι ποικίλα και οι διατροφικές επιλογές ακόμα περισσότερες. Κριτήριο της αποτελεσματικότητας της αγωγής είναι τα επίπεδα της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Όσο πιο νωρίς ανιχνευθεί η νόσος, τόσο πιο ήπιες και ευκολότερα αντιμετωπίσιμες θα είναι οι μεταβολικές διαταραχές. Σίγουρα κρίνεται ωφέλιμο να ομαλοποιηθούν με όσο το δυνατόν λιγότερα χάπια και αλλαγές στον τρόπο διατροφής και φυσικής δραστηριότητας. Η εμπειρία της θεραπευτικής ομάδας του ιατρού, του νοσηλευτή, του διαιτολόγου, του γυμναστή και του ψυχολόγου παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διαμόρφωση και την ευστοχία του τελικού θεραπευτικού σχήματος.

### Πίνακας 3. Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης

Στόχος	Παιδιά	Έφηβοι
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	< 7,5%	< 7%
Γλυκόζη νηστείας ή προγευματική (mg/dL)	90-145	80-130
Μεταγευματική γλυκόζη (mg/dL)	90-180	80-140
Γλυκόζη πριν από την κατάκλιση (mg/dL)	120-180	120-150
Υπογλυκαιμίες	Αποφυγή των σοβαρών Ανεκτές λίγες ήπιες	Αποφυγή των σοβαρών Ανεκτές λίγες ήπιες

Από: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Αθήνα 2013

#### 1.6 Στόχοι θεραπείας

Οι στόχοι της ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας στον σακχαρώδη τύπου 2 φαίνονται στον **Πίνακα 3**. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA, (22) κύριος στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης είναι επίτευξη τιμών HbA<sub>1c</sub> < 7%. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες της Διεθνούς Ομοσπονδίας

Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) προτείνουν  $HbA_{1c} < 6,5\%$ . Παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν για την εντατικοποίηση της γλυκαιμικής ρύθμισης σε ένα ασθενή είναι το προσδόκιμο επιβίωσης, ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών και η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου. [19]

Οι άλλοι δύο στόχοι στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη είναι η προγευματική τριχοειδική γλυκόζη πλάσματος (τιμές στόχοι μεταξύ 80 με 130 mg/dL) και η μέγιστη μεταγευματική τριχοειδική γλυκόζη πλάσματος (στόχος τιμές  $< 180$  mg/dL 1-2 ώρες μεταγευματικά). Αν τα επίπεδα της  $HbA_{1c}$  δεν επιτυγχάνονται παρά την επίτευξη των προγευματικών επιπέδων γλυκόζης, κύριος στόχος γίνεται πλέον η ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης.

### 1.7 Φαρμακευτική αγωγή

Ο ακρογωνιαίος λίθος στη γλυκαιμική ρύθμιση είναι η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Η επιλογή συγκεκριμένου υπογλυκαιμικού παράγοντα ή συνδυασμού αυτών εξαρτάται από την αποτελεσματικότητά του στη μείωση της γλυκόζης, τις εξωγλυκαιμικές του ιδιότητες, την ασφάλεια χρήσης, την ανεκτικότητα, την ευκολία στη χρήση και το κόστος. Εκτός από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, η αποτελεσματικότητά της κάθε θεραπευτικής επιλογής εξαρτάται από τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, τα επίπεδα  $HbA_{1c}$  στην έναρξη, και από την προηγούμενη αγωγή. Τα βασικά χαρακτηριστικά των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων συνοψίζονται στον **Πίνακα 4**.

**Πίνακας 4.** Κύρια χαρακτηριστικά των αντιδιαβητικών φαρμάκων

Κατηγορία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Κόστος
Διγουανίδια	Μεγάλη εμπειρία Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος Πιθανώς μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων	Γαστρεντερικές διαταραχές Σπάνια γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 Αντενδείκνυνται σε διάφορες παθήσεις	Χαμηλό
Σουλφονουλορίες	Μεγάλη εμπειρία Μείωση κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας	Υπογλυκαιμίες Αύξηση σωματικού βάρους Μικρή διατηρησιμότητα Πιθανώς μείωση της προπόνησης του	Χαμηλό



		μυοκαρδίου στην ισχαιμία (ischaemic preconditioning)	
Μεγλιτιδίνες	Ευελιξία στη δοσολογία Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας	Υπογλυκαιμίες Αύξηση σωματικού βάρους Συχνή δοσολογία Πιθανώς μείωση της προπόνησης του μυοκαρδίου στην ισχαιμία (ischaemic preconditioning)	Υψηλό
Γλιταζόνες	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Βελτιώνουν τη λιπιδαιμική εικόνα Πιθανώς μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων Διατηρησιμότητα	Αύξηση σωματικού βάρους Οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια Πιθανώς αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου ουροδόχου κύστης	Υψηλό
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος	Γαστρεντερικές διαταραχές Συχνή δοσολογία	Χαμηλό
Αναστολείς συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου 2	Ινσουλινο-ανεξάρτητος μηχανισμός Δραστηκότητα και επί μειωμένης λειτουργικότητας των β-κυττάρων Προστατευτική δράση σε β- κύτταρο λόγω μειωμένης γλυκοτοξικότητας Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Μείωση σωματικού βάρους Μείωση αρτηριακής πίεσης Καρδιαγγειακά (;)	Λοιμώξεις ουρογεννητικού Μικρή κλινική εμπειρία Αύξηση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών Μείωση αποτελεσματικότητας επί μειωμένης νεφρικής λειτουργίας	Υψηλό
Αναστολείς διπεπτιδυλ- πεπτιδάσης 4	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος	Παγκρεατίτιδα (;)	Υψηλό

Αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Μείωση του σωματικού βάρους	Γαστρεντερικές διαταραχές Ενέσιμα Απαιτείται εκπαίδευση Παγκρεατίτιδα (;)	Υψηλό
Ινσουλίνες	Μεγάλη εμπειρία Μείωση κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας	Υπογλυκαιμίες Αύξηση σωματικού βάρους Ενέσιμα Απαιτείται εκπαίδευση	Ποικίλλει

### 1.7.1 Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες

α) *Διγουανίδια (μετφορμίνη)*: Η μετφορμίνη μειώνει την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ, επηρεάζοντας κυρίως τη γλυκόζη νηστείας. Οι κύριες παρενέργειες είναι ναυτία, διάρροια, μεταλλική γεύση και πολύ σπάνια γαλακτική οξέωση. Δεν συνοδεύεται από υπογλυκαιμίες και οδηγεί σε σταθεροποίηση ή ακόμη και σε μικρή μείωση του βάρους. Η χρήση της αντενδείκνυται σε νεφρική δυσλειτουργία λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.

β) *Σουλφονουλουρίες* (γλιβενκλαμίδη, γλυβουρίδη, γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη): Οι σουλφονουλουρίες ενισχύουν την παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας. Επηρεάζουν τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκαιμία. Η πιθανότητα υπογλυκαιμιών αυξάνεται με τις σουλφονουλουρίες, που παρατείνόμενες μπορεί να γίνουν και απειλητικές για τη ζωή. Συχνή παρενέργεια είναι η πρόσληψη βάρους περίπου 2 kg. Αν και έχουν σχετικά ταχεία έναρξη δράσης, η διατήρηση των γλυκαιμικών στόχων δε διατηρείται για ικανοποιητικά μεγάλο χρονικό διάστημα όπως συμβαίνει με τις γλιταζόνες και τη μετφορμίνη.

γ) *Γλινίδες* (ρεπαγλινίδη, νατεγλινίδη): Όπως και οι σουλφονουλουρίες, οι γλινίδες ενεργοποιούν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Έχουν όμως μικρότερο χρόνο ημιζωής και πρέπει να χορηγούνται 30 λεπτά πριν από το φαγητό. Μειώνουν τα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης. Έχουν μικρότερη συχνότητα υπογλυκαιμιών από τις σουλφονουλουρίες αλλά παρόμοια πιθανότητα αύξησης βάρους.

δ) *Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης* (ακαρβόζη, μιγλιτόλη): Η δράση τους εντοπίζεται στο εγγύς λεπτό έντερο όπου μειώνουν το ρυθμό πέψης των πολυσακχαριτών. Επηρεάζουν κυρίως τη μεταγευματική γλυκόζη. Οι κύριες παρενέργειες είναι η παραγωγή αερίων, ο τεινσμός και οι διάρροιες. Είναι λιγότερο δραστικοί από τη μετφορμίνη και τις σουλφονουλουρίες στη μείωση της HbA<sub>1c</sub>.

ε) *Θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες* (πιογλιταζόνη, ροσιγλιταζόνη): Επιδρούν στους PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) υποδοχείς της ινσουλίνης και αυξάνουν την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης στους μύς, στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. Συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες, φαίνεται να έχουν μακρόχρονη επίδραση στη γλυκαιμική ρύθμιση. Οι κύριες παρενέργειές τους είναι η αύξηση του βάρους, η κατακράτηση υγρών, το περιφερικό οίδημα και ο διπλασιασμός της πιθανότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (κυρίως με τη ροσιγλιταζόνη). Αν και οι αναλύσεις δεν είναι καταληκτικές ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, δεν προτείνεται η χρήση τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα, η ροσιγλιταζόνη έχει αποσυρθεί από την κυκλοφορία λόγω της συσχέτισής της με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

στ) *Αναστολείς συμμεταφορέων γλυκόζης νατρίου 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2)*: Οι SGLT-2 αναστολείς αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έχουν μελετηθεί ως μονοθεραπεία, αλλά και σε διάφορους φαρμακευτικούς συνδυασμούς με μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες, πιογλιταζόνη, αναστολείς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4) και ινσουλίνη. Δρουν μπλοκάροντας την επαναρρόφιση της γλυκόζης στο νεφρό, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τη γλυκοζουρία, επιτυγχάνοντας χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η ιπραγλιφλοζίνη. Τα δυο πρώτα κυκλοφορούν ήδη στην Ελλάδα με τις εμπορικές ονομασίες Forxiga® και Jardiance® αντίστοιχα.

Σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της φαρμακευτικής κατηγορίας είναι η γλυκαιμική ρύθμιση του ασθενή, χωρίς καμία επίδραση του φαρμάκου στο πάγκρεας. Κατά μέσο όρο συνδέονται με μείωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης έως και 1,8%, και απώλεια βάρους που κυμαίνεται από 2% έως 5% (κυρίως λόγω απώλειας σπλαχνικού λίπους. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και επιπλέον μειώνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein, HDL), βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενή. Τέλος, έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή πίεση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας είναι οι λοιμώξεις και μυκητιάσεις των γεννητικών οργάνων καθώς και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι λοιμώξεις αυτές υποχωρούν με κατάλληλη αγωγή και δεν επανεμφανίζονται.

ζ) *Αναστολείς DPP-4* (σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη, λιναγλιπτίνη): Η DPP-4 αποδομεί τα κύρια ινσουλινοτρόπα πεπτιδία (ινκρετίνες) που παράγονται από το έντερο και πιο συγκεκριμένα το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) και το GIP (glucose dependent insulinotropic peptide). Οι αναστολείς DPP-4 αναστέλλουν την αποδόμηση, ενισχύοντας έτσι τη δράση των ινκρετινών. Με αυτό το μηχανισμό ενισχύεται η γλυκοζοεξαρτώμενη παραγωγή ινσουλίνης και αναστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης. Επιδρούν κυρίως στη μεταγευματική τιμή γλυκόζης. Κύριοι εκπρόσωποι της ομάδας αυτής είναι η σιταγλιπτίνη, η βιλδαγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Το πλεονέκτημα αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι ο μικρός κίνδυνος υπογλυκαιμίας (περίπου επτά φορές μικρότερος σε σχέση με τις σουλφονυλουρίες), η έλλειψη επίδρασης στο σωματικό βάρος και η ασφάλεια με την οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ακόμα και τελικού σταδίου, είτε μετά από μείωση της δόσης (σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη), είτε και στην αρχική δοσολογία (λιναγλιπτίνη). Μειονέκτημα της κατηγορίας αποτελεί το υψηλό κόστος. Κύριες παρενέργειες είναι τα ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα κυρίως η οξεία παγκρεατίτιδα. Χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή γλιταζόνες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι κυριότερες διαφορές της κατηγορίας αυτής από του αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 φαίνονται στον **Πίνακα 5**.

η) *Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1*: Το GLP-1 παράγεται από τα L-κύτταρα του λεπτού εντέρου και ενδυναμώνει τη γλυκοζοεπαγώμενη παραγωγή ινσουλίνης. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (immediate release, IR), η λιξισενατίδη, η λιπραγλουτίδη, η εξενατίδη μακράς αποδέσμευσης (long acting release, LAR), η αλμπιγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη. Είναι ενέσιμη θεραπεία και χορηγούνται υποδορίως. Ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Βραχείας δράσης με χρόνο ημίσειας ζωής < 5 ώρες,
2. Ενδιάμεσης δράσης με χρόνο ημίσειας ζωής 13 ώρες, και
3. Μακράς δράσης με χρόνο ημίσειας ζωής > 24 ώρες.

Οι κυριότερες διαφορές των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 βραχείας και μακράς διάρκειας δράσης φαίνονται στον **Πίνακα 6**.

**Πίνακας 5.** Διαφορές των αναστολέων της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4) και των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1)

	<b>Ανάλογα GLP-1</b>	<b>Αναστολείς DPP-4</b>
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια ένεση	Δισκία
Αύξηση GLP-1	24-ωρη	2-4 ώρες μετά το γεύμα
Επάγει την έκκριση ινσουλίνης	++	+
Μείωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	0,5-1,5%	0,5-0,9%
Καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης	++	+
Καθυστερεί τη γαστρική κένωση	+ ή ++	Καμία επίδραση
Μεταβολή βάρους	Αύξηση κορεσμού και απώλεια βάρους	Καμία επίδραση
Συχνότητα ήπιας/μέτριας υπογλυκαιμίας	0-12% (όχι συχνά)	0-4% (σπάνια)
Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια (ναυτία)	26-28% (συχνά)	0-1% (σπάνια)

Από: Ahren B. Curr Diab Rep. 2007; 7: 340-347  
Cobble M. Diabetol Metab Syndr. 2012; 4: 8

Τα πλεονεκτήματα αυτής της κατηγορίας είναι η πολύ ισχυρή υπογλυκαιμική δράση σε συνδυασμό με τον χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας και τη μείωση του σωματικού βάρους. Μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος. Οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 προκαλούν αξιόλογη μείωση του σωματικού βάρους περίπου της τάξης των 3 kg, μειώνουν τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 4 mm Hg, μειώνουν την ολική χοληστερόλη, την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low density lipoprotein, LDL) καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 6-12%. Από in vitro μελέτες σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και τη μάζα των β-κυττάρων. Αντενδείκνυνται η χορήγησή τους σε οξεία παγκρεατίτιδα και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους συγκαταλέγονται η ναυτία και οι έμετοι, καθώς και η διάρροια που εμφανίζεται σε ποσοστό 10-15%. Η χορήγηση λιραγλουτιδής έχει δείξει πως στα πειραματόζωα οδηγεί σε αυξημένη εμφάνιση μυελοειδών νεοπλασμάτων του θυροειδούς. Τέλος, οι ισχυρισμοί για αιτιολογική συσχέτιση των ινκρετινομιμητικών φαρμάκων με οξεία παγκρεατίτιδα ή νεοπλασίες του παγκρέατος με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν φαίνεται να ευσταθούν.

**Πίνακας 6.** Διαφορές αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) βραχείας και μακράς διάρκειας δράσης

<b>Παράμετρος</b>	<b>Βραχείας δράσης</b>	<b>Μακράς δράσης</b>
Δραστικές ουσίες	Εξενατίδη IR Λιξισενατίδη	Αλμπιγλουτίδη / Ντουλαγλουτίδη Εξενατίδη LAR Λιραγλουτίδη
Χρόνος ημίσειας ζωής	2–5 ώρες	12 ώρες – μερικές ημέρες
<b>ΔΡΑΣΕΙΣ</b>		
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	Ήπια μείωση	Ισχυρή μείωση
Μεταγευματική γλυκόζη	Ισχυρή μείωση	Ήπια μείωση
Έκκριση ινσουλίνης νηστείας	Ήπια διέγερση έκκρισης	Ισχυρή διέγερση έκκρισης
Μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης	Μείωση	Ήπια διέγερση έκκρισης
Έκκριση γλυκαγόνης	Μείωση	Μείωση
Ρυθμός γαστρικής κένωσης	Επιβράδυνση	Χωρίς επίδραση
Αρτηριακή πίεση	Μείωση	Μείωση
Καρδιακή συχνότητα	Χωρίς επίδραση ή μικρή μείωση (0–2 bpm)	Μέτρια αύξηση (κατά 2–5 bpm)
Μείωση σωματικού βάρους	1–5 kg	2–5 kg
Συχνότητα ναυτίας	20–50%, εξασθενεί αργά (σε διάστημα εβδομάδων ή αρκετών μηνών)	20–40% εξασθενεί σύντομα (σε διάστημα ~ 4–8 εβδομάδων)
Από: Meier JJ. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728-42		

### **1.7.2 Ινσουλίνη**

Με τη χρήση της ινσουλίνης επιτυγχάνεται μείωση της HbA<sub>1c</sub> στα επίπεδα στόχο. Δεν έχει μέγιστη δόση πέρα από την οποία δεν υπάρχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι η πρόσληψη περίπου 2-4 kg και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Σε μελέτες με στόχο HbA<sub>1c</sub> ~ 7% τα επεισόδια σοβαρών υπογλυκαιμιών ήταν 1-3 ανά 100 άνθρωπο-έτη. Χρειάζεται ιδιαίτερη εκπαίδευση του ασθενή για τη συντήρηση, τη

χρήση και την προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Πρέπει να τονίζεται η σημασία της εναλλαγής θέσεων της ένεσης.

Οι ινσουλίνες ταξινομούνται σε:

α) *Ανάλογα ινσουλίνης ταχείας έναρξης και βραχείας διάρκειας δράσης:* Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης είναι διαφανείς και παράγονται με τροποποίηση της αλληλουχίας των αμινοξέων στο μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης. Είναι πολύ ταχείας δράσης και αρχίζουν να επενεργούν μέσα σε ένα έως 20 λεπτά, η δράση τους κορυφώνεται περίπου μία ώρα αργότερα και διαρκούν από τρεις έως πέντε ώρες. Όταν χρησιμοποιούνται αυτές οι ινσουλίνες, είναι σημαντικό ο ασθενής να τρώει αμέσως μετά την ένεση. Οι ινσουλίνες ταχείας έναρξης και βραχείας διάρκειας δράσης που διατίθενται σήμερα είναι οι η ινσουλίνη aspart (NovoRapid®), η ινσουλίνη lispro (Humalog®) και η ινσουλίνη glulisine (Apidra®).

β) *Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ταχείας δράσης:* Οι ινσουλίνες αυτές είναι διαφανείς. Αρχίζουν να μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος μέσα σε μισή ώρα, επομένως ο ασθενής χρειάζεται να κάνει την ένεση μισή ώρα πριν από το φαγητό. Η δράση τους κορυφώνεται σε δύο έως τέσσερις ώρες και διαρκούν έξι έως οκτώ ώρες. Οι ινσουλίνες βραχείας δράσης που διατίθενται σήμερα είναι οι Actrapid® και Humulin Regular®.

γ) *Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ενδιάμεσης διάρκειας δράσης:* Οι ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης είναι θολές. Προστίθεται σε αυτές είτε πρωταμίνη είτε ψευδάργυρος με σκοπό να καθυστερήσει τη δράση τους. Αυτές οι ινσουλίνες αρχίζουν να επενεργούν περίπου 1 1/2 ώρα μετά την ένεση, η δράση τους κορυφώνεται σε τέσσερις έως 12 ώρες και διαρκούν 16 έως 24 ώρες. Ο ασθενής πριν κάνει την ένεση θα πρέπει να ανακινήσει ή να περιστρέψει απαλά την ινσουλίνη πριν από τη χρήση. Οι ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης που διατίθενται σήμερα με πρόσθετη πρωταμίνη είναι οι Protaphane® και Humulin NPH®, αν και η χρήση τους έχει γενικά περιοριστεί σημαντικά.

δ) *Ανάλογα ινσουλίνης μακράς διάρκειας δράσης:* Οι ινσουλίνες μακράς δράσης χορηγούνται με ένεση μία ή δύο φορές την ημέρα και διαρκούν έως και 24 ώρες. Χρησιμοποιούνται για την παροχή ινσουλίνης ομοιόμορφης δράσης (background) ή βασικής ινσουλίνης (basal insulin). Αν ο ασθενής έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οι ινσουλίνες μακράς δράσης χρειάζεται να συμπληρώνονται με ενέσεις ινσουλίνης βραχείας ή ταχείας δράσης. Αν έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που πλέον απαιτεί θεραπεία με ινσουλίνη, μπορεί να χρειάζεται συμπληρώματα ινσουλίνης βραχείας ή ταχείας δράσης, ή να συνεχίσει τα αντιδιαβητικά δισκία σε συνδυασμό με ινσουλίνη μακράς δράσης μόνο. Τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης που διατίθενται σήμερα είναι η ινσουλίνη glargine (Lantus®) και η ινσουλίνη detemir (Levemir®). Υπάρχει ακόμη και η ινσουλίνη ultralente αλλά δεν χρησιμοποιείται

ευρέως. Έχει έναρξη δράσης σε έξι έως δέκα ώρες, χωρίς μέγιστη δράση και με διάρκεια δράσης 18-20 ώρες.

ε) *Μείγματα ινσουλίνης*: Οι μεικτές ινσουλίνες είναι θολές. Περιέχουν προαναμεμιγμένους συνδυασμούς ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης με ινσουλίνη ταχείας έναρξης-ταχείας δράσης ή με ινσουλίνη βραχείας δράσης, καθιστώντας ευκολότερη τη χορήγηση δύο ειδών ινσουλίνης σε μία ένεση. Αν η ινσουλίνη είναι «30/70», τότε περιέχει 30% ταχείας δράσης και 70% ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη. Αντίστοιχα, «50/50» σημαίνει 50% αναλογία για την κάθε μία ινσουλίνη. Πριν ο ασθενής κάνει την ένεση ινσουλίνης θα πρέπει να ανακινήσει ή να περιστρέψει απαλά την ινσουλίνη. Γενικά, τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που βασίζονται σε μείγματα ινσουλίνης έχουν περιορισμένη ευελιξία σε ότι αφορά τις ώρες των γευμάτων, περιλαμβάνουν ωστόσο λιγότερες ενέσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και είναι ενδεχομένως κατάλληλα για ηλικιωμένα άτομα που γευματίζουν σε σταθερές ώρες και στα οποία δεν απαιτείται πολύ εντατική ρύθμιση του σακχάρου.

Οι μεικτές ινσουλίνες που περιέχουν ταχείας δράσης ινσουλίνη και διατίθενται σήμερα είναι οι NovoMix 30<sup>®</sup> (30% ινσουλίνη aspart, 70% ινσουλίνη aspart κρυσταλλοποιημένη με πρωταμίνη), Humalog-Mix25<sup>®</sup> και Humalog-Mix50<sup>®</sup> (25% ή 50% ινσουλίνη lispro αντίστοιχα και 75% ή 50% εναιώρημα πρωταμινικής ινσουλίνης lispro αντίστοιχα). Οι μεικτές ινσουλίνες που περιέχουν βραχείας δράσης ινσουλίνη και διατίθενται σήμερα είναι οι Mixtard<sup>®</sup> και Humulin M3<sup>®</sup>.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων ή βασικής ινσουλίνης και γευματικού υπερταχέος αναλόγου ινσουλίνης και δισκίων (basal – plus σχήμα) είναι τα πλέον συνήθη και δόκιμα θεραπευτικά σχήματα ινσουλίνης για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πρόσφατα στο θεραπευτικό οπλοστάσιο των βασικών ινσουλινών (glargine, detemir) προστίθενται και νέα εξελιγμένα μόρια με μικρότερη ενδοατομική μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια του 24ώρου, άρα με πλέον σταθερά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, και συνεπώς με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και ιδιαίτερα νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Τέτοια μόρια είναι η ινσουλίνη degludec (Tresiba<sup>®</sup>), η ινσουλίνη glargine U300 (Tujeo<sup>®</sup>) και η πεγκυλιωμένη ινσουλίνη lispro.

### 2.1 Ινσουλίνη degludec

Η ινσουλίνη degludec μετά τη συμπλήρωση μακρόχρονης φάσης III μελετών έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA). Σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine, η degludec δείχνει να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα, αλλά σημαντικά λιγότερες (κατά 43%) νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Επίσης, η ινσουλίνη degludec (λόγω μακρού χρόνου ημισείας ζωής της τάξης των 25,4 ωρών) μπορεί να χορηγηθεί «ευέλικτα» (με διαστήματα οκτώ και 40 ωρών μεταξύ των δόσεων) χωρίς να υστερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

### 2.2 Ινσουλίνη glargine U300

Η ινσουλίνη glargine U300 προέκυψε ως μετεξέλιξη του βασικού αναλόγου ινσουλίνης glargine U100 με ενσωμάτωση υψηλότερης συγκέντρωσης ινσουλίνης. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου που έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας εξετάστηκε στο εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών EDITION. Η ινσουλίνη glargine U300 έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ινσουλίνη glargine U100, αλλά διαθέτει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και πιο σταθερά επίπεδα στο αίμα. Σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο πρόσληψης βάρους καθώς και ευνοϊκότερο προφίλ σε ότι αφορά τις υπογλυκαιμίες.  
[20]

### 2.3 Πεγκυλιωμένη ινσουλίνη lispro

Η πεγκυλιωμένη ινσουλίνη lispro είναι επίσης ανάλογο μακράς δράσης με διάρκεια δράσης > 36 ώρες. Η εταιρεία παραγωγής διέκοψε το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών του φαρμάκου λόγω ηπατοτοξικότητας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ GLP-1

### 3.1 Ο ρόλος των εντερικών πεπτιδίων – Το φαινόμενο της ινκρετίνης

Είναι γνωστό ότι οι κύριες υπεύθυνες ορμόνες για την ομοίωση της γλυκόζης στον οργανισμό είναι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη. Η ινσουλίνη δρα αυξάνοντας την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ η γλυκαγόνη είναι ο ρυθμιστής κλειδί για την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στην κυκλοφορία, ευοδώνοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μέσω διέγερσης της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης. Τα επίπεδα γλυκαγόνης είναι αυξημένα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και καταστέλλονται ανεπαρκώς στη μεταγευματική φάση. Η ισορροπία μεταξύ ινσουλίνης και γλυκαγόνης προσδιορίζει κάθε στιγμή το γλυκαιμικό status του οργανισμού. Τελευταία, η ανακάλυψη γλυκορυθμιστικών ορμονών, όπως η αμυλίνη, το GLP-1 και το GIP έχουν επεκτείνει την γνώση μας σχετικά με την ομοιοστασία της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, δύο γαστρεντερικές ορμόνες, το GIP και το GLP-1 έχουν ενεργό συμμετοχή στη δημιουργία του «φαινομένου της ινκρετίνης». Σαν φαινόμενο της ινκρετίνης χαρακτηρίζεται η ιδιότητα της χορηγούμενης από το στόμα γλυκόζης να αυξάνει την ινσουλινοέκκριση από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος πολύ περισσότερο από την αντίστοιχη αύξηση που επιτυγχάνει ενδοφλέβια χορηγούμενη ισομοριακή ποσότητα γλυκόζης. Για το φαινόμενο αυτό είναι κυρίως υπεύθυνες οι δύο αυτές ορμόνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου μετά την πρόσληψη υδατανθράκων ή λίπους (υπό μορφή γεύματος). [21] Ειδικότερα, το GIP με τον υποδοχέα του (G –πρωτεΐνη) στα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος προκαλεί αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), η οποία με τη σειρά της αυξάνει τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου με αποτέλεσμα να παρατηρείται εξοκυττάρωση και έκκριση ινσουλίνης. Το GLP-1 εκφράζεται κυρίως στα L-κύτταρα του εντερικού επιθηλίου. Είναι προϊόν του γονιδίου της προγλυκαγόνης που στα μεν α-παγκρεατικά κύτταρα διασπάται και παράγεται η γλυκαγόνη στα δε L-κύτταρα υδρολύεται και παράγονται τα δύο γλυκαγονόμορφα πεπτίδια, το GLP-1 και το GLP-2 (**Σχήμα 1**). Το GLP-1 δρα και αυτό δια των υποδοχέων του στα β-παγκρεατικά κύτταρα, αυξάνει την cAMP και είναι έτσι ισχυρό ινσουλινοεκκριτικό πεπτίδιο. Η ινσουλινολύση δράση του GLP-1 είναι γλυκοζοεξαρτώμενη και μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα. Αμφότερα τα ινσουλινοεκκριτικά αυτά πεπτίδια συμβάλλουν σημαντικά στην δράση της ινκρετίνης με

αποτέλεσμα 60% της ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά να οφείλεται στην ινσουλινότροπη δράση των εντερικών ορμονών. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης. Σε σχετικές μελέτες, έχειδειχθεί ότι στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη υπάρχει σημαντικά μειωμένη έκκριση GLP-1, ενώ όσον αφορά το GIP εκκρίνονται σχεδόν φυσιολογικές ποσότητες GIP (νηστείας και μεταγευματικά), ενώ παρατηρείται απώλεια της ικανότητας του GIP να διεγείρει την δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης. Εκτός από τη δράση όμως των εντεροπεπτιδίων στα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος πρέπει να τονισθούν και οι υπόλοιπες επιδράσεις σε διάφορους ιστούς και λειτουργίες του GLP-1 που συμβάλλουν στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Έτσι, το GLP-1 έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης (άμεσα επιδρώντας σε GLP-1 υποδοχείς των α-παγκρεατικών κυττάρων ή έμμεσα διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης/σωματοστατίνης). Το GLP-1 επίσης επιβραδύνει τον ρυθμό κένωσης του στομάχου (δρώντας στα γαστρικά λεία μυϊκά κύτταρα) ενώ αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση γαστρικού οξέος. Συμβάλλει επομένως στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Στα πειραματόζωα έχει φανεί ότι η χορήγηση του GLP-1 αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής (δρώντας στα αντίστοιχα υποθαλαμικά κέντρα) με αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του βάρους (Πίνακας 7).

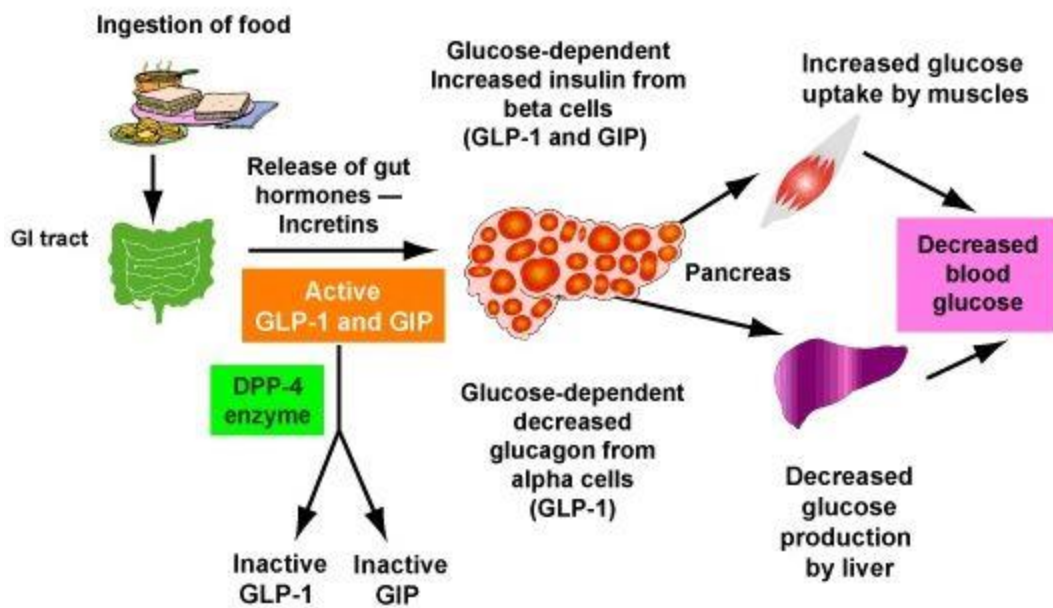
**Πίνακας 7.** Δράσεις του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) στον ανθρώπινο οργανισμό.

Όργανο – στόχος	Δράση
Υποθάλαμος	Μείωση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής
Στόμαχος	Μείωση της κινητικότητας και αύξηση του αισθήματος κορεσμού
Α-κύτταρα του παγκρέατος	Μείωση της έκκρισης του γλυκαγόνης
Β-κύτταρα του παγκρέατος	Αύξηση της βιοσύνθεσης της έκκρισης της ινσουλίνης Νεογένεση των β-κυττάρων
Ήπαρ	Μείωση της απελευθέρωσης της γλυκόζης
Λιπώδη κύτταρα	Αύξηση της λιπογένεσης

Η πλέον όμως σημαντική δράση του GLP-1 είναι η τεκμηριωμένη σε ζωικά μοντέλα τροφική δράση του στην διαφοροποίηση και επιβίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Φαίνεται ότι το GLP-1 αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων, διεγείρει τον

πολλαπλασιασμό τους και προάγει τη νεογένεση των νησιδίων από άλλα πρόδρομα παγκρεατικά κύτταρα. Η επιβεβαίωση αντίστοιχων ιδιοτήτων και στο GLP-1 που εκκρίνεται στους ανθρώπινους οργανισμούς μπορεί να προσφέρει ισχυρές και πρωτότυπες θεραπευτικές δυνατότητες με την χορήγηση αγωνιστών GLP-1 στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

**Σχήμα 1.** Αλληλουχία ενεργοποίησης, και δράσεις των εντερικών πεπτιδίων



Από: <http://www.ioanninamed.gr/topics/common-disease/65-diabetes-mellitus/186-dpp-4-inhibitors>. Τελευταία πρόσβαση 1 Οκτωβρίου 2016.

### 3.2 Δράσεις GLP-1

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τους αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 εμπεριέχεται μέσα στο γονίδιο του προ-γλουκαγόνου και εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Το γονίδιο του προ-γλουκαγόνου κωδικοποιεί το γλουκαγόνο, το GLP-1 και τους αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 2 (glucagon like peptide 2, GLP-2) και άλλα πεπτίδια που προέρχονται από αυτό. [22]

Το γλουκαγόνο είναι το κύριο προϊόν της επεξεργασίας του προ-γλουκαγόνου στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος. Το GLP-1 παράγεται μαζί με το GLP-2 και το εντερογλουκαγόνο στα εντεροενδοκρινή L κύτταρα. Στο πάγκρεας από τις μεταμεταγραφικές τροποποιήσεις του προγλουκαγόνου παράγεται κυρίως γλουκαγόνο, ενώ στα εντεροενδοκρινή L κύτταρα παράγεται GLP-1, GLP-2 και γλυκεντίνη (εντερογλουκαγόνο).

Παρ' όλο που έχουν μεγάλη ομολογία, τα πεπτίδια GLP-1 και GLP-2 δεν έχουν την ίδια δράση. Το GLP-2 είναι ρυθμιστής της ανάπτυξης των κυττάρων του εντερικού σωλήνα. [23]

### **3.3 Διαθέσιμοι φαρμακολογικοί παράγοντες**

#### **3.3.1 Εξενατίδη (Byetta®, Bydureon®)**

Η εξενατίδη ανακαλύφθηκε στους σιελογόνους αδένες του ερπετού *gila monster*. Παρ' όλο που είναι προϊόν γονιδίου ενός ερπετού, έχει 52% κοινή ομολογία αμινοξέων με το GLP-1 των θηλαστικών και συνδέεται με τον GLP-1 υποδοχέα. [24] Η εξενατίδη είναι πιο δραστική από το GLP-1 και γι' αυτό τον λόγο μπορεί να παράγει αποτελέσματα σε δόση ίση με 10-11 pmol/L. Διεγείρει ταυτόχρονα τη διαφοροποίηση των προγονικών παγκρεατικών κυττάρων των πόρων προς β-κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων όταν χορηγείται σε ποντικούς. [25]

Η χορήγησή της ενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή με μία σουλφονουλουρία ή και με τις δύο ουσίες, εάν με αυτές δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας. Αντενδείκνυται σε διαβητική κετοοξέωση, σοβαρές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, κύηση και γαλουχία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν είναι ναυτία, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μετεωρισμός, επιβράδυνση εντερικής κινητικότητας, ζάλη, εξασθένηση, εκνευρισμός, υπεριδρωσία, υπογλυκαιμία, κεφαλαλγία, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου, σπανιότερα αναφυλακτική αντίδραση (εξανθήματα, κνησμός, αγγειοοίδημα), αφυδάτωση, διαταραχές της γεύσης, οξεία παγκρεατίτιδα και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

#### **3.3.2 Λιραγλουτίδη (Victoza®)**

Η λαμβανόμενη με ένεση μία φορά την ημέρα λιραγλουτίδη είναι το πρώτο ανάλογο του ανθρώπινου GLP-1 που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δρα διεγείροντας την παραγωγή ινσουλίνης μόνον όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι υψηλά. Η απώλεια βάρους με τη λιραγλουτίδη αποδίδεται στο γεγονός ότι επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και οδηγεί σε αυξημένο αίσθημα κορεσμού έπειτα από τα γεύματα. Διασπάται φυσικά στο σώμα και δεν απαιτεί νεφρική αποβολή. Έχει 24ωρη διάρκεια δράσης.

Τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης LEADER έδειξαν πως με τη χορήγηση λιραγλουτίδης μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος του σύνθετου, πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. [26] Αν και τα αποτελέσματα της μελέτης

κρίθηκαν ως αξιόλογα, ανεξάρτητοι ερευνητές επισημαίνουν το υψηλό κόστος της θεραπείας με λιραγλουτίδη, αφού μπορεί να φτάσει ακόμα και τα 1.800 δολάρια για αγωγή τριμήνου. Προσφέρει σημαντική βελτίωση της γλυκαιμίας - με χαμηλό δείκτη υπογλυκαιμιών.

Οι συχνότερες παρενέργειες που αναφέρθηκαν από τη χρήση της λιραγλουτίδης ήταν ήπια έως μέτρια ναυτία και διάρροια. Σοβαρές παρενέργειες καταγράφηκαν στο 6,2% των ασθενών που πήραν λιραγλουτίδη και στο 5% αυτών που πήραν το εικονικό φάρμακο.

Σε γενικές γραμμές θα λέγαμε πως η λιραγλουτίδη έχει τα εξής οφέλη:

- α) Βοηθά σημαντικά στην επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου κατά EASD/ADA ( $HbA_{1c} < 7\%$ )
- β) Προσφέρει μείωση του σωματικού βάρους
- γ) Προσφέρει μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης
- δ) Βελτιώνει τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων

### **3.3.3 Λιξισενατίδη (*Lyxumia*<sup>®</sup>)**

Η λιξισενατίδη είναι ανθρώπινο ανάλογο του GLP-1 που χορηγείται μία φορά ημερησίως. Έχει φανεί ότι μπορεί να αποκαταστήσει τη διαβητική έκκριση ινσουλίνης στους διαβητικούς. Επίσης μειώνει σημαντικά τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ιδιότητά της να καθυστερεί ισχυρά την προώθηση του γαστρικού περιεχομένου. Η λιξισενατίδη πέρασε τις κλινικές μελέτες της φάσης III και φάνηκε ότι είναι καλά ανεκτή από τους διαβητικούς ασθενείς. Μειώνει τη  $HbA_{1c}$  όπως και τα προηγούμενα GLP-1 ανάλογα. [27] Επίσης σε διάφορα μοντέλα σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 *in vivo* και *in vitro*, η λιξισενατίδη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο και πιθανώς έχει και προστατευτική δράση για τη μάζα των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. [28]

### **3.3.4 Ντουλαγλουτίδη (*Trulicity*<sup>®</sup>)**

Η ντουλαγλουτίδη είναι ένα νέο εβδομαδιαίο ανάλογο του GLP-1, το οποίο δημιουργήθηκε από την ένωση του GLP-1 με τη βαριά αλυσίδα του ανθρώπινου αντισώματος IgG4 μέσω πεπτιδικού δεσμού. Ο U.S. FDA ενέκρινε την κυκλοφορία της ντουλαγλουτίδης στις Η.Π.Α. τον Σεπτέμβριο του 2014, με την εμπορική ονομασία *Trulicity*<sup>®</sup>. Οι *in vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η ντουλαγλουτίδη επάγει την έκκριση ινσουλίνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 90 ώρες, γεγονός που το καθιστά ιδανικό για χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. Η ντουλαγλουτίδη, εκτός από τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, έχει βρεθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου. Σε μελέτες φάσης II

βρέθηκε ότι προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της HbA<sub>1c</sub> έως και 1,52% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι μέχρι σήμερα ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με την ντουλαγλουτίδη αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ δεν έχει παρουσιαστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων. [29]

### **3.3.5 Αλβιγλουτίδη (Tanzeum<sup>®</sup>, Eperzan<sup>®</sup>)**

Η αλβιγλουτίδη έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη για χορήγηση σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες και βασική ινσουλίνη όταν δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη θεραπεία με τη μετφορμίνη. Στις Η.Π.Α. η αλβιγλουτίδη έχει λάβει ένδειξη χορήγησης μετά από το δεύτερο θεραπευτικό βήμα. Ο U.S. FDA ενέκρινε την κυκλοφορία της αλβιγλουτίδης στις Η.Π.Α. τον Απρίλιο του 2014 με την εμπορική ονομασία Tanzeum<sup>®</sup>. Ο EMA ενέκρινε την κυκλοφορία της αλβιγλουτίδης τον Μάρτιο του 2014 με την εμπορική ονομασία Eperzan<sup>®</sup>. [30]

Η αλβιγλουτίδη χορηγείται στη δόση των 30 mg μία φορά την εβδομάδα και μπορεί να αυξηθεί στα 50 mg εφ' όσον δεν επιτευχθούν οι θεραπευτικοί στόχοι. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έδειξαν ότι η αλβιγλουτίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, προκαλεί μικρή μείωση του σωματικού βάρους και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> (0,55–0,9%) με τα υπόλοιπα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Ωστόσο, σε σύγκριση με τη λιραγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη είναι λιγότερο αποτελεσματική όσον αφορά στη μείωση του σωματικού βάρους και της HbA<sub>1c</sub>. Η αλβιγλουτίδη παρουσιάζει καλό προφίλ ασφάλειας, αν και έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση διαταραχών από το γαστρεντερικό σύστημα, τοπικές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. [31, 32] Επίσης, η αλβιγλουτίδη δεν επηρεάζει αρνητικά τους απαντητικούς μηχανισμούς στην υπογλυκαιμία. [33]

Μετά την υποδόρια χορήγησή της, η αλβιγλουτίδη απορροφάται μέσω του λεμφικού συστήματος και φθάνει στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από 3–5 ημέρες, ενώ η συγκέντρωσή της παραμένει σταθερή για 4–5 εβδομάδες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι πέντε ημέρες. [34] Η αλβιγλουτίδη δεν επηρεάζει το διάστημα QT, ενώ έχει μικρή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα των διαβητικών ατόμων. [35] Όσον αφορά στις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της αλβιγλουτίδης, πειραματικό μοντέλο έδειξε ότι αυτή μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία μετά από πρόκληση ισχαιμίας στο μυοκάρδιο αρουραίων. [36]

### **3.3.6 Τασπογλουτίδη**

Η τασπογλουτίδη είναι ένα ακόμη εβδομαδιαίο ανάλογο του GLP-1 που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών

έδειξαν ότι καθυστερεί την απορρόφηση της τροφής και προκαλεί ταχύ κορεσμό, με ευεργετικά αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο και το σωματικό βάρος και με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμιών. [37-40] Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχθηκαν στο πρόγραμμα των κλινικών μελετών φάσης III T-emerge σε 6.000 ασθενείς, στους οποίους η τασπογλουτίδη χορηγήθηκε στη δοσολογία των 10 mg και 20 mg μία φορά την εβδομάδα και συγκρίθηκε με την εξενατίδη, τη σιταγλιπτίνη, την πιογλιταζόνη και την ινσουλίνη glargine. Αν και τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για τη φαρμακευτική ουσία, το Σεπτέμβριο του 2010 η εταιρεία παραγωγής της τασπογλουτίδης διέκοψε το πρόγραμμα των κλινικών μελετών λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν κυρίως σε αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και διαταραχές από το πεπτικό σύστημα αλλά κυρίως ηπατοτοξικότητα. [37-40]

### **3.3.7 Σεμαγλουτίδη**

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανθρώπινο ανάλογο του GLP-1 μακράς δράσης. Ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής επιτρέπει τη χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. Προς το παρόν η σεμαγλουτίδη βρίσκεται στο στάδιο III των κλινικών μελετών και χορηγείται παγκοσμίως σε πάνω από 8.000 άτομα. Με βάση τα συμπεράσματα από τη μελέτη SUSTAIN 6 που παρουσιάστηκαν στο 52<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο του EASD που έλαβε χώρα στο Μόναχο της Γερμανίας και που επίσης δημοσιεύτηκαν στο επιστημονικό έντυπο *New England Journal of Medicine* φαίνεται πως η σεμαγλουτίδη μειώνει κατά 26% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. [41]

Καταλήγοντας θα λέγαμε πως τα GLP-1 ανάλογα είναι ελκυστικά φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη για τέσσερις λόγους. Πρώτον, προκαλούν αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης συνδεδεμένη με την έκκριση γλυκόζης. Δεύτερον, είναι πολύ δύσκολο να συμβούν σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας επειδή η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 συνδέεται αυστηρά με τα επίπεδα γλυκόζης. Τρίτον, έχουν πιθανώς τροφική επίδραση στο πάγκρεας *in vivo* και ενδεχομένως μπορούν να διασώσουν τη μάζα των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Τέταρτον, μειώνουν το σωματικό βάρος, γεγονός που αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η ναυτία και ο έμετος είναι οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις θεραπείες, αν και αυτές διαφοροποιούνται μεταξύ των μεμονωμένων μορίων (στους μακράς δράσης είναι μειωμένες σε σχέση με αγωνιστές GLP-1 βραχείας δράσης). Σήμερα υπάρχουν τέσσερις εβδομαδιαίοι αγωνιστές GLP-1 που είτε είναι διαθέσιμοι είτε βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης (**Πίνακας 8**), ενώ αναμένεται η ολοκλήρωση των



κλινικών δοκιμών τους προκειμένου να καθοριστεί η θέση τους στη διαχείριση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

**Πίνακας 8.** Διάκριση των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 με βάση το δοσολογικό τους σχήμα

	<b>Δις ημερησίως</b>	<b>Άπαξ ημερησίως</b>	<b>Άπαξ εβδομαδιαίως</b>
Εγκεκριμένα φάρμακα	Εξενατίδη IR	Λιραγλουτίδη Λιξιसेνατίδη	Εξενατίδη LAR Αλμπιγλουτίδη Ντουλαγλουτίδη
Ερευνητικά φάρμακα (υπό ανάπτυξη)	–	Σεμαγλουτίδη	Σεμαγλουτίδη
IR: immediate release, LAR: long acting release.			

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΤΟΙΜΟΙ, ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ GLP-1

Η βασική ινσουλίνη ελέγχει κυρίως τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας αλλά συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους. Από την άλλη πλευρά οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που χορηγούνται υποδοριώς και βελτιώνουν τα επίπεδα τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης. Επίσης δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και σχετίζονται με απώλεια βάρους. Τα κυριότερα μειονεκτήματα της χρήσης τους περιλαμβάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα οι οποίες ωστόσο είναι δόσοεξαρτώμενες και σταδιακά υποχωρούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. [42] Τα σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δύο αυτών κατηγοριών συνοψίζονται στον **Πίνακα 9**.

**Πίνακας 9.** Σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της βασικής ινσουλίνης και των αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1)

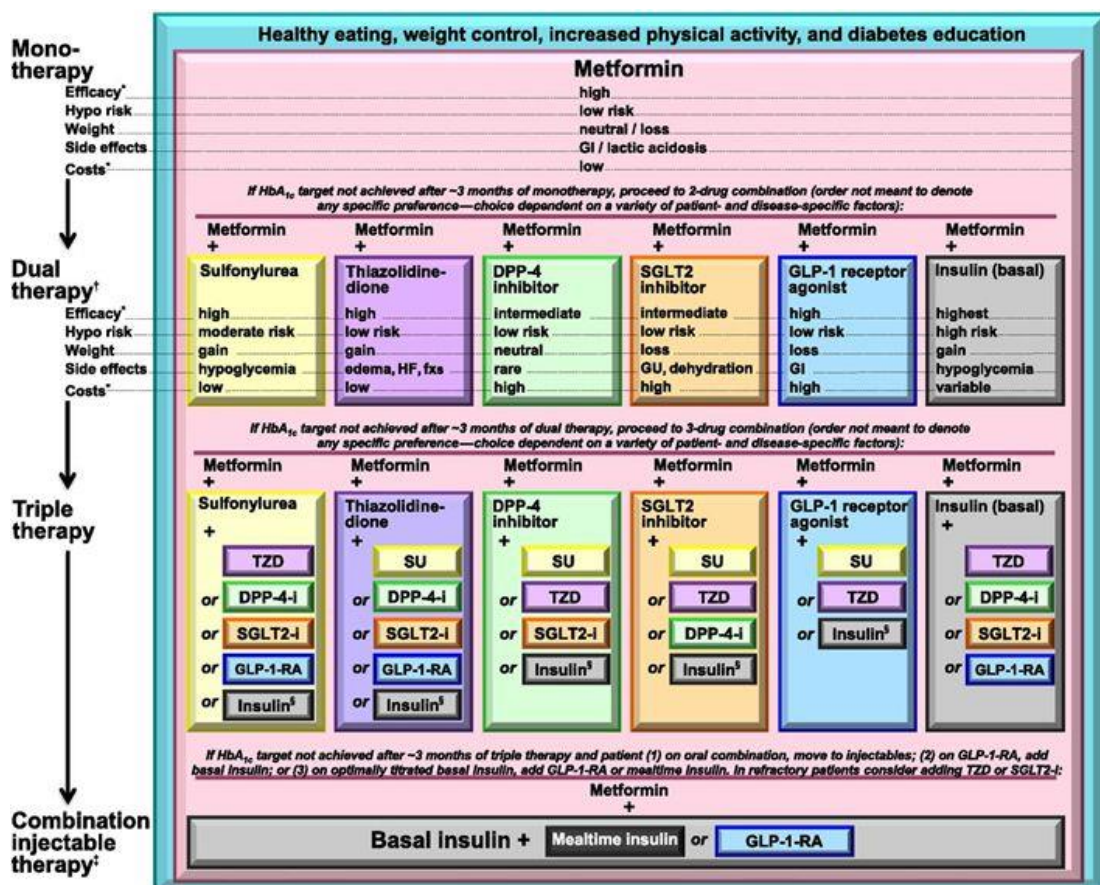
	<b>Πλεονεκτήματα</b>	<b>Μειονεκτήματα</b>
Βασική ινσουλίνη	Γλυκαιμικός έλεγχος νηστείας	Αύξηση βάρους
	Εξατομικευμένη δόση	Κίνδυνος υπογλυκαιμιών
Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1	Γλυκαιμικός έλεγχος νηστείας και μεταγευματικός γλυκαιμικός έλεγχος	Παρενέργειες από το γαστρεντερικό
	Μείωση βάρους	
	Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμιών	

Από: Gough SC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 885-893

Τα πιθανά οφέλη του συνδυασμού των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 με τη βασική ινσουλίνη τονίζονται ιδιαίτερα στις πλέον πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας ADA/EASD [43], όπως φαίνεται άλλωστε και στον νέο αλγόριθμο που προτάθηκε για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (**Σχήμα 2**). Η συντακτική επιτροπή των

οδηγών προτείνει ότι η εντατικοποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής με χρήση των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 μπορεί να είναι προτιμότερη σε σχέση με τη χρήση γευματικής ινσουλίνης σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με βασική ινσουλίνη. Η οδηγία αυτή βασίζεται σε στοιχεία που δείχνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα σε ότι αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο καθώς και μεγαλύτερη ασφάλεια λόγω του μειωμένου κινδύνου υπογλυκαιμιών. Πρόσφατα, ένας έτοιμος, σταθερής αναλογίας συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και ενός αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 (Xultorhy®) έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον EMA [44] καθώς επίσης και θετική γνωμοδότηση από τη συμβουλευτική επιτροπή του U.S. FDA. [45] Ο συνδυασμός αυτός που συγχωρηγείται με μία μοναδική ένεση θα μπορούσε να είναι πιο βολικός για τους ασθενείς και επομένως να βελτιώσει τη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία.

**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



Από: Inzucchi et al. Diabetes Care 2015; 38: 140-149

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (randomised controlled trials, RCTs) είναι να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των έτοιμων, σταθερής αναλογίας συνδυασμών βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 που χορηγούνται με μία κοινή ένεση άπαξ ημερησίως.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε και παρουσιάζεται σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). [46]

### 2.1 Κριτήρια εισόδου

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν RCTs που στρατολόγησαν ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που αξιολόγησαν οποιονδήποτε έτοιμο, σταθερής αναλογίας συνδυασμό βασικής ινσουλίνης και ενός αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1. Η σύγκριση μπορούσε να είναι είτε με εικονικό φάρμακο είτε με όποιον άλλο ενεργό αντιδιαβητικό παράγοντα. Προκειμένου να αξιολογηθούν ορθά οι μεταβολές στη HbA<sub>1c</sub> που αποτελεί και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παρούσας εργασίας συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

### 2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση για επιλέξιμες μελέτες πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις συμπεριλαμβανομένης της Medline (μέσω της πλατφόρμας PubMed), της Embase (μέσω της πλατφόρμας Ovid) καθώς και της Βιβλιοθήκης Cochrane. Η τελευταία αναζήτηση έλαβε χώρα στις 23 Ιανουαρίου 2016. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν τόσο ελεύθερο κείμενο όσο και βιβλιοθηκονομικοί όροι ταξινόμησης (Medical Subject Headings, MeSH και Emtree), συνδυάζοντας λέξεις-κλειδιά που περιγράφουν τους αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 και τη βασική ινσουλίνη (δραστικές ουσίες, εμπορικές ονομασίες, ονομασίες ερευνητικών φαρμάκων). Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο αναζήτησης υψηλής ευαισθησίας ώστε τα αποτελέσματα της αναζήτησης να περιοριστούν σε RCTs. [47, 48] Η αναλυτική στρατηγική αναζήτησης για όλες τις ηλεκτρονικές βάσεις παρουσιάζεται στο **Παράρτημα**. Ακόμη, έγινε χειροκίνητη αναζήτηση για γκρίζα βιβλιογραφία στις περιλήψεις των ετήσιων συνεδρίων της ADA και του EASD καθώς και στις σχετιζόμενες με αυτές προφορικές και αναρτημένες ανακοινώσεις που ήταν διαθέσιμες στο διαδίκτυο. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλέξιμων μελετών ώστε να αναγνωριστούν τυχόν επιπλέον επιλέξιμες μελέτες που δεν ανευρέθησαν κατά την ηλεκτρονική αναζήτηση.

### 2.3 Επιλογή μελετών

Τα λήμματα της αναζήτησης που προέκυψαν από όλες της βιβλιογραφικές πηγές εισήχθησαν σε μία ηλεκτρονική πλατφόρμα που υποστηρίζει τη διενέργεια συστηματικών

ανασκοπήσεων (Covidence, Veritas Health Innovation Ltd, Μελβούρνη, Αυστραλία). Τέσσερις κριτές εργαζόμενοι κάθε φορά ανεξάρτητα μεταξύ τους έλεγξαν εις διπλούν αρχικά όλα τα λήμματα της αναζήτησης σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Δυνητικά επιλέξιμα λήμματα ελέγχθηκαν στη συνέχεια σε επίπεδο πλήρους κειμένου. Διαφωνίες μεταξύ των κριτών σε οποιαδήποτε φάση της διαδικασίας επιλογής των μελετών επιλύθηκαν μέσα από διαλογική συζήτηση.

#### **2.4 Εξαγωγή δεδομένων**

Η εξαγωγή των δεδομένων από κάθε επιλέξιμη μελέτη πραγματοποιήθηκε εις διπλούν με χρήση της ίδιας πλατφόρμας που υποστηρίζει τη διενέργεια συστηματικών ανασκοπήσεων (Covidence, Veritas Health Innovation Ltd, Μελβούρνη, Αυστραλία). Για κάθε επιλέξιμη μελέτη έγινε εξαγωγή δεδομένων που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά της κλινικής δοκιμής, τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σε αυτές καθώς και τις εκβάσεις που μας ενδιέφεραν. Ως πρωτεύουσα καταληκτική έκβαση ορίστηκε η μεταβολή στην HbA<sub>1c</sub>. Οι δευτερεύουσες καταληκτικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν το στόχο της HbA<sub>1c</sub> < 7% καθώς και τη μεταβολή του σωματικού βάρους. Τέλος, οι εκβάσεις ασφάλειας περιελάμβαναν την επίπτωση των υπογλυκαιμιών καθώς και την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα μεταξύ των οποίων η ναυτία και ο έμετος.

Σε περίπτωση που για την ίδια μελέτη υπήρχαν διαθέσιμα πολλαπλά λήμματα αυτά συγκεντρώθηκαν σε μία κοινή εγγραφή για τη συγκεκριμένη ώστε να αντληθούν όσο το δυνατόν περισσότερα δεδομένα. Επίσης, στην περίπτωση που για μία έκβαση υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν στη μέγιστη δυνατή διάρκεια παρέμβασης και παρακολούθησης.

#### **2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας των επιλέξιμων μελετών**

Δύο κριτές εργαζόμενοι ανεξάρτητα μεταξύ τους αξιολόγησαν τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος χρησιμοποιώντας το εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου συστηματικού σφάλματος της συνομοσπονδίας Cochrane. [49] Η διαδικασία παραγωγής της αλληλουχίας τυχαιοποίησης (random sequence generation), η απόκρυψη της κατανομής (allocation concealment) και η επιλεκτική αναφορά των εκβάσεων (selective outcome reporting) αξιολογήθηκαν σε επίπεδο μελέτης. Ειδικά σε ότι αφορά την επιλεκτική αναφορά των εκβάσεων μία μελέτη κρίθηκε ότι είναι χαμηλού κινδύνου για συστηματικό σφάλμα αν περιελάμβανε επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση τουλάχιστον της μεταβολής στην HbA<sub>1c</sub> και την επίπτωση των υπογλυκαιμιών, της ναυτίας και του εμέτου. Η τυφλοποίηση

(blinding) του προσωπικού της μελέτης και των συμμετεχόντων καθώς και ο τρόπος χειρισμού των ελλιπών δεδομένων (incomplete outcome data) αξιολογήθηκαν ξεχωριστά για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Ως τομείς-κλειδιά τόσο για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας όσο και για τις εκβάσεις ασφάλειας ορίστηκαν η διαδικασία παραγωγής της αλληλουχίας τυχαιοποίησης, η απόκρυψη της κατανομής και ο τρόπος χειρισμού των ελλιπών δεδομένων. Η τυφλοποίηση ορίστηκε ως επιπλέον τομέας-κλειδί για τις εκβάσεις ασφάλειας. Για κάθε κατηγορία εκβάσεων (αποτελεσματικότητας και ασφάλειας) ο συνολικός κίνδυνος συστηματικού σφάλματος κάθε επιμέρους μελέτης θεωρήθηκε χαμηλός εφόσον ήταν χαμηλός για όλους τους τομείς-κλειδιά, και αντίστοιχα υψηλός αν ήταν υψηλός για έναν τουλάχιστον τομέα-κλειδί. Σε κάθε άλλη περίπτωση, ο συνολικός κίνδυνος συστηματικού σφάλματος της μελέτης θεωρήθηκε ασαφής.

## **2.6 Στατιστική ανάλυση**

Για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν οι σταθμισμένες μέσες διαφορές (weighted mean differences, WMDs) μαζί με το αντίστοιχα 95% διαστήματα (confidence intervals, CIs) χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων όπου το βάρος των επιμέρους μελετών προέκυψε από το αντίστροφο της διακύμανσης σε κάθε μελέτη. Τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων ενσωματώνουν την αβεβαιότητα που προκύπτει από την ετερογένεια μεταξύ των μελετών πέρα από αυτή που προβλέπεται από τη διακύμανση της τύχης. [50] Για τις διχότομες εκβάσεις υπολογίστηκαν οι λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios, ORs) και τα 95% CIs με χρήση της φόρμουλας σταθερών επιδράσεων των Mantel-Haenszel. [51] Σε περίπτωση που για μία μελέτη υπήρχαν μηδενικά συμβάματα χρησιμοποιήθηκε ένας σταθερός συντελεστής διόρθωσης της συνέχειας του μοντέλου της τάξης του 0,5, ενώ οι μελέτες με μηδενικά συμβάματα και στους δύο συγκρινόμενους βραχίονες εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Η ποσοτικοποίηση της ετερογένειας έγινε με το στατιστικό μέτρο  $I^2$ . Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με χρήση του πακέτου Review Manager, έκδοση 5.3 (Nordic Cochrane Centre, Κοπεγχάγη, Δανία).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης και χαρακτηριστικά μελετών

Τα αποτελέσματα της της διαδικασίας επιλογής των μελετών παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 1**. Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις προέκυψαν 3.027 λήμματα. Επίσης, ανευρέθησαν δύο επιπλέον μελέτες από τη χειροκίνητη αναζήτηση στα πρακτικά συνεδρίων, καθώς και μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη η οποία ακόμη δεν είχε καταχωρηθεί σε κάποια ηλεκτρονική βάση. [52] Μετά από αφαίρεση των διπλοεγγραφών και την αρχική αξιολόγηση σε επίπεδο τίτλου και περίληψης, 71 λήμματα εξετάστηκαν περαιτέρω σε επίπεδο πλήρους κειμένου. Τελικά, έξι μελέτες με 3.826 συμμετέχοντες κρίθηκαν επιλέξιμες για τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Πέντε μελέτες αξιολόγησαν τον σταθερής αναλογίας συνδυασμό ινσουλίνης degludec και λιραγλουτιδής (IDegLira) και μία μελέτη αξιολόγησε τον σταθερής αναλογίας συνδυασμό ινσουλίνης glargine και λιξιισενατιδής (LixiLan). Οι μισές από τις επιλέξιμες μελέτες ήταν διαθέσιμες μόνο σε μορφή περίληψης. [53-55]

Η διάρκεια των μελετών κυμάνθηκε μεταξύ 24 και 52 εβδομάδων, ενώ η μέση ηλικία και HbA<sub>1c</sub> των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή τους στις μελέτες κυμάνθηκε από 54,9 έως 60,0 έτη και από 7,7% έως 8,9% αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά των μελετών και των συμμετεχόντων σε αυτές φαίνονται στον **Πίνακα 10**.

### 3.2 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών

Η αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος παρουσιάζεται συγκεντρωτικά στο **Διάγραμμα 2**, και αναλυτικά για κάθε μελέτη στο **Διάγραμμα 3**. Όλες οι επιλέξιμες μελέτες θεωρήθηκαν ως υψηλού κινδύνου συστηματικού σφάλματος, κυρίως λόγω της επιλεκτικής παράθεσης των καταληκτικών εκβάσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μισές από τις επιλέξιμες μελέτες ήταν διαθέσιμες μόνο σε μορφή περίληψης και επομένως κρίσιμες πληροφορίες που απαιτούνταν για την αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος δεν ήταν διαθέσιμες.

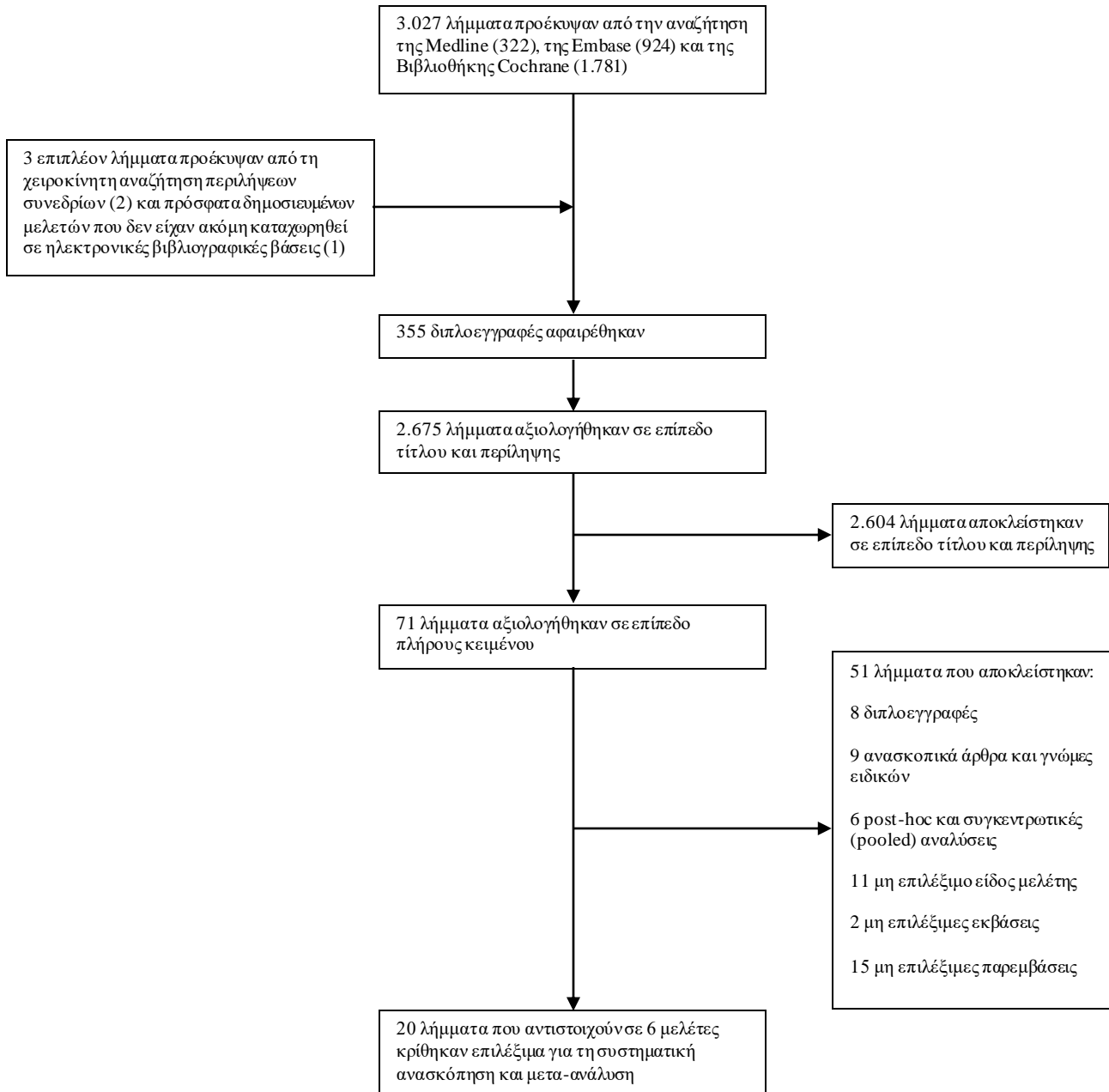
### 3.3 Γλυκαιμική ρύθμιση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μεμονωμένης μελέτης, ο σταθερής αναλογίας συνδυασμός αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 με βασική ινσουλίνη μείωσε τη HbA<sub>1c</sub> κατά 1,02% (95% CI -1,18 έως -0,87) μετά από θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων [54]. Επιπλέον, ο έτοιμος, σταθερής αναλογίας συνδυασμός συσχετίστηκε με καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση σε σύγκριση με κάθε επιμέρους συστατικό (μεταβολή HbA<sub>1c</sub> -0,31%;



95% CI  $-0,57$  έως  $-0,06$ ;  $I^2 = 84\%$  και  $-0,65\%$ ; 95% CI  $-0,76$  έως  $-0,53$  σε σύγκριση με τη βασική ινσουλίνη και αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 αντίστοιχα).

**Διάγραμμα 1.** Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής των μελετών



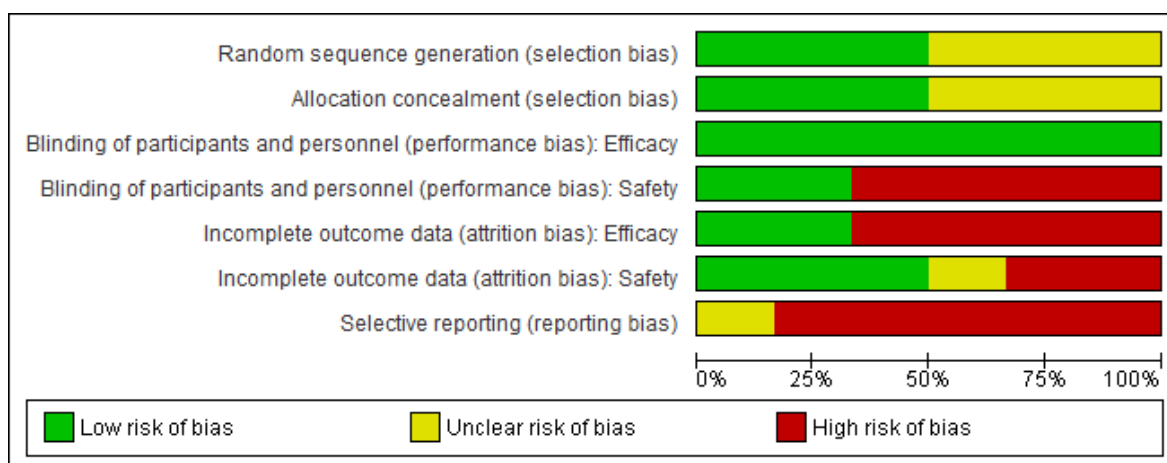
**Πίνακας 10.** Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων για τη συστηματική ανασκόπηση μελετών και των συμμετεχόντων σε αυτές

Μελέτη	Ακρωνύμιο μελέτης	Αντιδιαβητική θεραπεία κατά την εισαγωγή	Διάρκεια, εβδομάδες	Παρεμβάσεις	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική HbA <sub>1c</sub> , %
Buse et al., 2014 [56]	DUAL-II	Ινσουλίνη degluc και μετφορμίνη με ή χωρίς σουλφονουρία/γλινίδη	26	IDegLira	207	8,8 (0,7)
				Συνέχιση προηγούμενης θεραπείας	206	8,9 (0,7)
Gough et al., 2014 [42, 57]	DUAL-I	Μετφορμίνη με ή χωρίς πιογλιταζόνη	52	IDegLira	833	8,3 (0,9)
				Λιραγλουτίδη	414	8,3 (0,9)
				Ινσουλίνη degludec	413	8,3 (1,0)
Lingvay et al., 2016 [52]	DUAL-V	Μετφορμίνη και ινσουλίνη glargine	26	IDegLira	278	8,4 (0,9)
				Συνέχιση προηγούμενης θεραπείας	279	8,2 (0,9)
Linjawi et al., 2015 [53]	DUAL-III	Αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1 με μετφορμίνη με ή χωρίς πιογλιταζόνη με ή χωρίς σουλφονουρία	26	IDegLira	292	7,8 (0,6)
				Συνέχιση προηγούμενης θεραπείας	146	7,7 (0,6)
Rodbard et al., 2015 [54]	DUAL-IV	Σουλφονουρία με ή χωρίς μετφορμίνη	26	IDegLira	289	7,9 (0,6)
				Εικονικό φάρμακο	146	7,9 (0,6)
Rosenstock et al., 2014 [55]	–	Μετφορμίνη	24	LixiLan	161	8,1 (0,8)
				Ινσουλίνη glargine	162	8,0 (0,8)

HbA<sub>1c</sub>: haemoglobin A<sub>1c</sub> (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), IDegLira: σταθερός συνδυασμός ινσουλίνης degludec και λιραγλουτίδης, GLP-1: glucagon like peptide 1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1), LixiLan: σταθερός συνδυασμός ινσουλίνης glargine και λιξισενατίδης.

Για την προαναφερθείσα σύγκριση με βασική ινσουλίνη ο υψηλός βαθμός ετερογένειας οφείλεται πιθανότατα σε μικρές διαφορές μεταξύ των έτοιμων συνδυασμών IDegLira και LixiLan. Η μετάταξη των ασθενών από τη θεραπεία με βασική ινσουλίνη σε έναν έτοιμο, σταθερής αναλογίας συνδυασμό με έναν αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 σχετίστηκε με μείωση της HbA<sub>1c</sub> της τάξης του 0,82% (95% CI -0,13 έως -0,51; I<sup>2</sup> = 69%). Αντίστοιχα, η μετάταξη των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με έναν αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 σε έτοιμο, σταθερής αναλογίας συνδυασμό με βασική ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 1,00% (95% CI -1,17 έως -0,83). Τέλος, περισσότεροι ασθενείς που κατανεμήθηκαν σε αγωγή με σταθερής αναλογίας συνδυασμό πέτυχαν το στόχο για HbA<sub>1c</sub> < 7% (Πίνακας 11).

**Διάγραμμα 2.** Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος για κάθε τομέα χωριστά, ως ποσοστό του συνολικού αριθμού των μελετών



### 3.4 Σωματικό βάρος

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο οι έτοιμοι, σταθερής αναλογίας συνδυασμοί βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 σχετίστηκαν με αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,48 kg (95% CI 0,90 έως 2,06) σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μεμονωμένης μελέτης. [54] Ωστόσο, οι έτοιμοι αυτοί συνδυασμοί έχουν πιο ευνοϊκό προφίλ σε ό,τι αφορά το σωματικό βάρος σε σχέση με τη βασική ινσουλίνη (WMD -1,86 kg; 95% CI -2,47 έως -1,24; I<sup>2</sup> = 49%) αλλά είναι υποδεέστεροι σε σχέση με τους αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα (μεταβολή σωματικού βάρους 2,50 kg; 95% CI 2,09 έως 2,91). Τα αποτελέσματα των μελετών που αξιολόγησαν τις στρατηγικές μετάταξης από κάθε μεμονωμένο συστατικό σε έτοιμο, σταθερής αναλογίας

συνδυασμό βασικής ινσουλίνης και αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 είναι παρόμοια (Πίνακας 11).

**Διάγραμμα 3.** Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος για κάθε τομέα χωριστά ανά μελέτη

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Efficacy	Blinding of participants and personnel (performance bias): Safety	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy	Incomplete outcome data (attrition bias): Safety	Selective reporting (reporting bias)
Buse 2014	+	+	+	+	+	+	-
Gough 2014	+	+	+	-	-	+	?
Lingvay 2016	+	+	+	-	+	+	-
Linjaw 2015	?	?	+	-	-	-	-
Rodbard 2015	?	?	+	+	-	-	-
Rosenstock 2014	?	?	+	-	-	?	-

### 3.5 Επίπτωση υπογλυκαιμιών και ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μεμονωμένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με έναν σταθερής αναλογίας συνδυασμό βασικής ινσουλίνης με αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 εμφάνισαν τουλάχιστον ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο (OR 3,46; 95% CI 2,12 έως 5,64). [54] Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας

ήταν μειωμένος σε σύγκριση με τη βασική ινσουλίνη (OR 0,78; 95% CI 0,62 έως 0,97;  $I^2 = 0\%$ ), αλλά ήταν σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 (OR 6,42; 95% CI 4,26 έως 9,68).

Περισσότεροι ασθενείς που κατανεμήθηκαν σε θεραπεία με σταθερής αναλογίας συνδυασμό εμφάνισαν ναυτία σε σύγκριση με τη βασική ινσουλίνη (OR 2,57; 95% CI 1,45 έως 4,54). Αυξημένα ποσοστά ναυτίας παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ήδη θεραπεία με βασική ινσουλίνη και οι οποίοι μετατάχθηκαν σε αγωγή με έναν σταθερής αναλογίας συνδυασμό με αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 (ORs 4,14; 95% CI 2,04 έως 8,38;  $I^2 = 77\%$ ). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι η επίπτωση της ναυτίας και του εμέτου ήταν μικρότερη όταν οι έτοιμοι, σταθερής αναλογίας συνδυασμοί βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 συγκρίθηκαν με τη θεραπεία μεμονωμένα με έναν αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 (**Πίνακας 11**).

**Πίνακας 11.** Κύρια ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τους έτοιμους, σταθερής αναλογίας συνδυασμούς βασικής ινσουλίνης με αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1

Σύγκριση	WMD (95% CI); I <sup>2</sup>	Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (95% CI); I <sup>2</sup>	
	Μεταβολή HbA <sub>1c</sub> , %	Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν HbA <sub>1c</sub> < 7%	Επίπτωση υπογλυκαιμιών
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι εικονικού φαρμάκου	-1,02 (-1,18 έως -0,87); ΔΕ	9,45 (5,98 έως 14,93); ΔΕ	3,46 (2,12 έως 5,64); ΔΕ
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι βασικής ινσουλίνης	-0,31 (-0,57 έως -0,06); 84%	2,01 (1,59 έως 2,54); 28%	0,78 (0,62 έως 0,97); 0%
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1	-0,65 (-0,76 έως -0,53); ΔΕ	2,75 (2,13 έως 3,55); ΔΕ	6,42 (4,26 έως 9,68); ΔΕ
Μετάταξη από βασική ινσουλίνη σε σταθερής αναλογίας συνδυασμό	-0,82 (-1,13 έως -0,51); 69%	3,54 (2,70 έως 4,65); 73%	0,56 (0,33 έως 0,74); 88%
Μετάταξη από αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 σε σταθερής αναλογίας συνδυασμό	-1,00 (-1,17 έως -0,83); ΔΕ	5,26 (3,43 έως 8,08); ΔΕ	ΔΑ
	Σωματικό βάρος, kg	Επίπτωση ναυτίας	Επίπτωση εμέτου
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι εικονικού φαρμάκου	1,48 (0,90 έως 2,06); ΔΕ	ΔΑ	ΔΑ
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι βασικής ινσουλίνης	-1,86 (-2,47 έως -1,24); 49%	2,57 (1,45 έως 4,54); ΔΕ	2,73 (1,13 έως 6,58); ΔΕ
Σταθερής αναλογίας συνδυασμός έναντι αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1	2,50 (2,09 έως 2,91); ΔΕ	0,40 (0,28 έως 0,56); ΔΕ	0,43 (0,27 έως 0,71); ΔΕ
Μετάταξη από βασική ινσουλίνη σε σταθερής αναλογίας συνδυασμό	-2,93 (-3,42 έως -2,44); 41%	4,14 (2,04 έως 8,38); 77%	ΔΑ

Μετάταξη από αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 σε σταθερής αναλογίας συνδυασμό	2,80 (2,14 έως 3,46); ΔΕ	ΔΑ	ΔΑ
WMD: weighted mean difference (σταθμισμένη μέση διαφορά), CI: confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης), HbA <sub>1c</sub> : haemoglobin A <sub>1c</sub> (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), ΔΕ: δεν εφαρμόζεται, GLP-1: glucagon like peptide 1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1), ΔΑ: δεν αναφέρεται.			

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μία προοδευτική ασθένεια και πολλοί ασθενείς μοιραία θα καταλήξουν στη χρήση ινσουλίνης ώστε να διατηρήσουν το γλυκαιμικό τους έλεγχο. Ωστόσο, ασθενείς και ιατροί είναι συχνά διστακτικοί στην εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας κυρίως λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας του ινσουλινοθεραπευτικού σχήματος και του φόβου της υπογλυκαιμίας και της πρόσληψης σωματικού βάρους. [58] Αξίζει άλλωστε να τονιστεί ότι η υπογλυκαιμία είναι παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με διαβήτη, ενώ η επαγόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη σωματικού βάρους αυξάνει περαιτέρω την ινσουλινοαντοχή οδηγώντας έτσι σε έναν φαύλο κύκλο. Από την άλλη πλευρά ο κύριος παράγοντας που περιορίζει τη χρήση των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 είναι τα ενοχλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα και κυρίως η ναυτία. Η παρενέργεια αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και περισσότερο εμφανής κατά την έναρξη της θεραπείας, ενώ συνήθως υποχωρεί σταδιακά κατά τη διάρκεια της αγωγής. [59] Για να υπερβεί κανείς αυτό το πρόβλημα, οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 χορηγούνται συνήθως αρχικά σε μικρότερες δόσεις οι οποίες στη συνέχεια αυξάνονται εφόσον το φάρμακο είναι καλά ανεκτό. Τέλος, τόσο η ινσουλίνη όσο και αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 αποτελούν μέχρι σήμερα ενέσιμες θεραπείες γεγονός που περιορίζει περαιτέρω την αποδοχή τους από τους ασθενείς.

Οι πιο πρόσφατοι αλγόριθμοι για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη θεραπεία με αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 για ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με βασική ινσουλίνη και για τους οποίους απαιτείται κλιμάκωση της αντιδιαβητικής του αγωγής. [43] Μέσα από την παρούσα συστηματική αναζήτηση για τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία αναγνωρίστηκαν έξι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με 3.826 συμμετέχοντες που αξιολόγησαν τους νέους σταθερής αναλογίας συνδυασμούς βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1. Σε σύγκριση με κάθε επιμέρους συστατικό οι έτοιμοι αυτοί συνδυασμοί βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τη HbA<sub>1c</sub> έως και 1% περίπου, ενώ ταυτόχρονα εξισορροπούν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, πρόσληψης σωματικού βάρους και υπογλυκαιμίας. Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης οι νέοι αυτοί παράγοντες έχουν περισσότερο συμπληρωματική παρά αθροιστική δράση, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στο κλείδωμα της αναλογίας των δύο



συστατικών στην προγεμισμένη σύριγγα και στο διαφορετικό αλγόριθμο τιτλοποίησης της δόσης του αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1.

Η πρωτοτυπία της παρούσας εργασίας έγκειται στη χρήση μίας εξαντλητικής στρατηγικής αναζήτησης και στην ενσωμάτωση πηγών γκριζας βιβλιογραφίας ώστε να αναγνωριστούν το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων στο συγκεκριμένο πεδίο. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες καταλαμβάνουν την υψηλότερη θέση στην ιεραρχία της Ιατρικής Βασισμένης στην Τεκμηρίωση (Evidence Based Medicine). Ακόμη αξιολογήθηκε η μεθοδολογική αρτιότητα των επιλέξιμων μελετών με χρήση κατάλληλων εργαλείων.

Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθούν και ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας εργασίας. Τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης προέρχονται από μελέτες με υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος κυρίως λόγω της επιλεκτικής παράθεσης των εκβάσεων καθώς οι μισές από τις επιλέξιμες μελέτες κατά τη στιγμή της τελευταίας αναζήτησης παρέμεναν αδημοσίευτες (time lag bias). Επίσης, οι μισές από τις επιλέξιμες μελέτες δεν περιελάμβαναν τυφλοποίηση, γεγονός που οφείλεται στον σχεδιασμό για αποφυγή της απαίτησης για χρήση δύο ενέσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας (double dummy design). Ο σχεδιασμός αυτός ήταν μάλλον απαραίτητος ώστε οι κλινικές δοκιμές των σταθερής αναλογίας συνδυασμών βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 να προσομοιάζουν τις συνθήκες χρήσης του φαρμάκου στην καθημερινή κλινική πράξη, από τη άλλη όμως πλευρά μειώνει την εσωτερική εγκυρότητα (internal validity) των μελετών κυρίως σε ότι αφορά τις περισσότερο υποκειμενικές εκβάσεις ασφάλειας. Σε ότι αφορά την εξωτερική εγκυρότητα (external validity) είναι επίσης πιθανό τα ευρήματα της παρούσας εργασίας να μην μπορούν να γενικευθούν για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Για παράδειγμα, οι εγκεκριμένοι μέχρι στιγμής σταθερής αναλογίας συνδυασμοί βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 δεν επιτρέπουν τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ινσουλίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν > 50 IU ημερησίως. Τέλος, κλινικές εκβάσεις οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων από ασθενείς και ιατρούς όπως η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η θνητότητα καθώς και σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η παγκρεατίτιδα και ο καρκίνος δεν μπορούν να αξιολογηθούν επαρκώς από βραχυχρόνιες μελέτες (όπως αυτές που ανευρέθησαν) οι οποίες έχουν εξαρχής σχεδιαστεί για την αξιολόγηση μεταβολικών παραμέτρων και της ανοχής των σκευασμάτων.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, η βασική ινσουλίνη και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 όταν συνδυάζονται μαζί σε σταθερή αναλογία σε μία ένεση έχουν συμπληρωματικές αλλά όχι αθροιστικές δράσεις σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ανοχή τους, οδηγώντας σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, εξισορροπώντας όμως ταυτόχρονα τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, πρόσληψης βάρους και γαστρεντερικών διαταραχών.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: S8-16
- [2] Πετρόπουλος Ι. Συσχέτιση βαρύτητας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βιοχημικές και μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Πάτρα, 2009
- [3] Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006; 367: 847-858
- [4] Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3896-3902
- [5] Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004; 328: 750-754
- [6] Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4037-4043
- [7] Καζάκος Κ. Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες Απόψεις. Κύπρος 2016. σελ. 131-135
- [8] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-1334
- [9] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Αθήνα 2013
- [10] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403
- [11] Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 537-544
- [12] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350
- [13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014; 37: S14-80

- [14] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-986
- [15] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-853
- [16] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1565-1576
- [17] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559
- [18] Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572
- [19] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31: S12-54
- [20] Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther.* 2014; 14: 1849-1860
- [21] Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med.* 1969; 123: 261-266
- [22] Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev.* 1995; 16: 390-410
- [23] Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology.* 2002; 122: 531-544
- [24] Goke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* 1993; 268: 19650-19655
- [25] Greig NH, Holloway HW, De Ore KA, Jani D, Wang Y, Zhou J, et al. Once daily injection of exendin-4 to diabetic mice achieves long-term beneficial effects on blood glucose concentrations. *Diabetologia.* 1999; 42: 45-50

- [26] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322
- [27] Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2013; 30: 81-101
- [28] Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs.* 2009; 12: 503-513
- [29] Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther.* 2010; 12: 790-797
- [30] Poole RM, Nowlan ML. Albiglutide: first global approval. *Drugs.* 2014; 74: 929-938
- [31] Muscogiuri G, Gastaldelli A. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc).* 2014; 50: 665-678
- [32] Trujillo JM, Nuffer W. Albiglutide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 1494-1501
- [33] Hompesch M, Jones-Leone A, Carr MC, Matthews J, Zhi H, Young M, et al. Albiglutide does not impair the counter-regulatory hormone response to hypoglycaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepped glucose clamp study in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 82-90
- [34] Bao W, Aravindhan K, Alsaid H, Chendrimada T, Szapacs M, Citerone DR, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One.* 2011; 6: e23570
- [35] Darpo B, Zhou M, Matthews J, Zhi H, Young MA, Perry C, et al. Albiglutide does not prolong QTc interval in healthy subjects: a thorough ECG study. *Diabetes Ther.* 2014; 5: 141-153
- [36] Young MA, Wald JA, Matthews JE, Scott R, Hodge RJ, Zhi H, et al. Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist. *Postgrad Med.* 2014; 126: 84-97
- [37] Bergenstal RM, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Balena R. Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-emerge 4 trial). *Diabetes Ther.* 2012; 3: 13

- [38] Pratley RE, Urosevic D, Boldrin M, Balena R, Group TeS. Efficacy and tolerability of taspoglutide versus pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: a randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 234-240
- [39] Raz I, Fonseca V, Kipnes M, Durrwell L, Hoekstra J, Boldrin M, et al. Efficacy and safety of taspoglutide monotherapy in drug-naive type 2 diabetic patients after 24 weeks of treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (T-emerge 1). *Diabetes Care.* 2012; 35: 485-487
- [40] Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, et al. The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial. *Diabetes Care.* 2013; 36: 498-504
- [41] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016. doi: 10.1056/NEJMoal607141
- [42] Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. 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: 885-893
- [43] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58: 429-442
- [44] European Medicines Agency. Xultophy. Summary of product characteristics. 2016
- [45] U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. 2016. Από: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM502074.pdf>. Τελευταία πρόσβαση 1 Οκτωβρίου 2016.
- [46] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009; 151: W65-94

- [47] Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011
- [48] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. Edinburgh, United Kingdom. Από: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>. Τελευταία πρόσβαση 1 Οκτωβρίου 2016.
- [49] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928
- [50] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177-188
- [51] Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22: 719-748
- [52] Lingvay I, Manghi FP, Garcia-Hernandez P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. 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
- [53] Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courreges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec + liraglutide), in insulin-naive patients with type 2 diabetes uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy. *Diabetologia*. 2015; 58: S401-402
- [54] Rodbard HW, Bode BW, Harris S, Rose L, Lehmann LM, Jerlov H, et al. IDegLira in insulin-naive patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulphonylureas (SU) alone or combined with metformin: The DUAL IV Study. *Diabetologia*. 2015; 58: S402
- [55] Rosenstock J, Diamant M, Silvestre L, Souhami E, Zhou T, Fonseca V. Benefits of a fixed-ratio formulation of once-daily insulin glargine/lixisenatide (LixiLan) vs glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetologia*. 2014; 57: S108
- [56] Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014; 37: 2926-2933
- [57] Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, 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.* 2015; 17: 965-973

- [58] Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009: 6-10
- [59] Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6: 109-134



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στρατηγική αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων

### Medline (μέσω της πλατφόρμας PubMed)

- #1 “GLP-1”
- #2 “glucagon-like peptide 1”
- #3 “glucagon-like peptide-1 receptor” [nm]
- #4 “rGLP-1 protein” [nm]
- #5 “glucagon-like peptide 1” [mh]
- #6 exenatide
- #7 Byetta
- #8 Bydureon
- #9 AC2993
- #10 AC3174
- #11 exenatide [nm]
- #12 AC3174 [nm]
- #13 liraglutide
- #14 Victoza
- #15 NN2211
- #16 liraglutide [nm]
- #17 lixisenatide
- #18 Lyxumia
- #19 AVE0010
- #20 “ZP10A peptide” [nm]
- #21 dulaglutide
- #22 Trulicity
- #23 LY2189265
- #24 dulaglutide [nm]
- #25 albiglutide
- #26 Tanzeum
- #27 Eperzan
- #28 GSK716155
- #29 semaglutide

#30 NN9935  
#31 semaglutide [nm]  
#32 OR/#1-31  
#33 “basal insulin”  
#34 “insulin, long-acting” [mh]  
#35 glargine  
#36 Lantus  
#37 HOE901  
#38 glargine [nm]  
#39 detemir  
#40 Levemir  
#41 NN304  
#42 “insulin detemir” [nm]  
#43 degludec  
#44 Tresiba  
#45 NN1250  
#46 “insulin degludec” [nm]  
#47 OR/#33-46  
#48 #32 AND #47  
#49 xultophy  
#50 IDegLira  
#51 NN9068  
#52 LixiLan  
#53 OR/#48-52  
#54 randomized controlled trial [pt]  
#55 controlled clinical trial [pt]  
#56 randomized [tiab]  
#57 placebo [tiab]  
#58 drug therapy [sh]  
#59 randomly [tiab]  
#60 trial [tiab]  
#61 groups [tiab]  
#62 OR/#54-61  
#63 animals [mh] NOT humans [mh]

#64 #62 NOT #63

#65 #53 AND #64

**Embase (μέσω της πλατφόρμας Ovid)**

- #1 GLP-1.mp. or glucagon like peptide 1/
- #2 glucagon-like peptide 1.mp.
- #3 glucagon-like peptide-1 receptor.mp. or exp glucagon like peptide 1 receptor/
- #4 rGLP-1 protein.mp.
- #5 exenatide.mp. or exp exendin 4/
- #6 Byetta.mp.
- #7 Bydureon.mp.
- #8 AC2993.mp.
- #9 AC-2993.mp.
- #10 AC3174.mp.
- #11 AC-3174.mp.
- #12 exp liraglutide/ or liraglutide.mp.
- #13 Victoza.mp.
- #14 NN2211.mp.
- #15 NN-2211.mp.
- #16 lixisenatide.mp. or exp lixisenatide/
- #17 Lyxumia.mp.
- #18 AVE0010.mp.
- #19 AVE-0010.mp.
- #20 ZP10A peptide.mp.
- #21 dulaglutide.mp. or exp dulaglutide/
- #22 Trulicity.mp.
- #23 LY2189265.mp.
- #24 LY-2189265.mp.
- #25 albiglutide.mp. or exp albiglutide/
- #26 Tanzeum.mp.
- #27 Eperzan.mp.
- #28 GSK716155.mp.
- #29 GSK-716155.mp.
- #30 semaglutide.mp. or exp semaglutide/

- #31 NN9935.mp.
- #32 NN-9935.mp.
- #33 OR/#1-32
- #34 basal insulin.mp.
- #35 insulin long-acting.mp. or exp long acting insulin/
- #36 insulin glargine/ or glargine.mp.
- #37 Lantus.mp.
- #38 HOE901.mp.
- #39 HOE-901.mp.
- #40 exp insulin detemir/ or detemir.mp.
- #41 Levemir.mp.
- #42 NN304.mp.
- #43 NN-304.mp.
- #44 exp insulin degludec/ or degludec.mp.
- #45 Tresiba.mp.
- #46 NN1250.mp.
- #47 NN-1250.mp.
- #48 OR/#34-47
- #49 33 AND 48
- #50 xultophy.mp. or exp insulin degludec plus liraglutide/
- #51 ideglira.mp.
- #52 NN9068.mp.
- #53 NN-9068.mp.
- #54 lixilan.mp.
- #55 OR/#49-54
- #56 Clinical trial/
- #57 Randomized controlled trial/
- #58 Randomization/
- #59 Single blind procedure/
- #60 Double blind procedure/
- #61 Crossover procedure/
- #62 Placebo/
- #63 Randomi?ed controlled trial\$.tw.
- #64 Rct.tw.

- #65 Random allocation.tw.
- #66 Randomly allocated.tw.
- #67 Allocated randomly.tw.
- #68 (allocated adj2 random).tw.
- #69 Single blind\$.tw.
- #70 Double blind\$.tw.
- #71 ((treble or triple) adj (blind\$).tw.
- #72 Placebo\$.tw.
- #73 Prospective study/
- #74 OR/#56-73
- #75 Case study/
- #76 Case report.tw.
- #77 Abstract report/ or letter/
- #78 OR/#75-77
- #79 #74 NOT #78
- #80 #55 AND #79

### **Cochrane Library**

- #1 GLP-1
- #2 glucagon-like peptide 1
- #3 exenatide
- #4 Byetta
- #5 Bydureon
- #6 AC2993
- #7 AC3174
- #8 liraglutide
- #9 Victoza
- #10 NN2211
- #11 lixisenatide
- #12 Lyxumia
- #13 AVE0010
- #14 dulaglutide
- #15 Trulicity
- #16 LY2189265

- #17 albiglutide
- #18 Tanzeum
- #19 Eperzan
- #20 GSK716155
- #21 semaglutide
- #22 NN9935
- #23 OR/#1-22