

Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Ιατρική Χημεία»



**Επίδραση του συνδυασμού ινσουλίνης
degludec με λιραγλουτίδη στο
μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του
ορού σε ασθενείς με σακχαρώδη
διαβήτη τύπου II**

Ελένη Παππά

Ιατρός

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

Μάρτιος 2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μωσής Ελισάφ (Επιβλέπων)

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Σχολής Επιστημών Υγείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Διευθυντής της Β' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ

Ελένη Μπαϊρακτάρη (Μέλος)

Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας Ιατρικού Τμήματος Σχολής Επιστημών Υγείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Διευθύντρια του Βιοχημικού Εργαστηρίου του ΠΓΝΙ

Γεώργιος Λιάμης (Μέλος)

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Σχολής Επιστημών Υγείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Στους γονείς μου, Ευάγγελο και Κλεοπάτρα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Διαβητολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) και του Γενικού Νοσοκομείου Γ. Χατζηκώστα, καθώς και στο εργαστήριο Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σε συνεργασία με το βιοχημικό εργαστήριο του ΠΓΝΙ.

Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη διαρκή καθοδήγηση του Δασκάλου μου και επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας κ. Μωυσή Ελισάφ, καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τις χρήσιμες υποδείξεις του, τις πρωτότυπες ιδέες του, καθώς και την εμπιστοσύνη και ηθική υποστήριξή του. Η συνεργασία μας αποτελεί εξαιρετική τιμή για μένα και τον ευχαριστώ θερμά.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω στο Εργαστήριό του και τον κ. Κωσταντίνο Τέλλη, μέλος του διδακτικού προσωπικού του εργαστηρίου Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για το χρόνο που αφιέρωσε στην εκπαίδευσή μου στις τεχνικές της βασικής έρευνας που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά της, καθώς και για την πλήρη υποστήριξη του Εργαστηρίου της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Γεώργιο Λιάμη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά του.

Η συμβολή του κ. Βασίλη Τσιμιχόδημου, Διαβητολόγου, Επίκουρου Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν καθοριστική διότι, εκτός από τη στρατολόγηση των ασθενών, συνέβαλε σημαντικά στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, καθώς και στην κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την κ. Ελένη Αρβανίτη, Διαβητολόγο, Διευθύντρια ΕΣΥ και υπεύθυνη του Διαβητολογικού Ιατρείου του Γενικού Νοσοκομείου Γ. Χατζηκώστα

για τη συμβολή της στη στρατολόγηση των ασθενών και την πολύτιμη βοήθειά της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Ελευθερία Τζαβέλλα, Παθολόγο, Επιμελήτρια Β' του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη βοήθειά της στη στρατολόγηση των ασθενών και την κ. Χριστίνα Κωσταρά, Χημικό και μεταδιδάκτορα του εργαστηρίου Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθειά της στο εργαστήριο. Παράλληλα, ευχαριστώ τους φίλους και συνεργάτες κ. Αικατερίνη Δήμου, Χημικό και τον κ. Σεμπάστιαν Φίλιππα-Ντεκουάν, Ιατρό για τη συμβολή τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων.

Ακολούθως, ευχαριστώ την κ. Χρυσούλα Μαλάμου, νοσηλεύτρια του Διαβητολογικού Ιατρείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και την κ. Θάλεια Τσώνη νοσηλεύτρια του Γενικού Νοσοκομείου Γ. Χατζηκώστα για την ακούραστη, ουσιαστική και αποτελεσματική βοήθειά τους στη συλλογή των δειγμάτων.

Κλείνοντας, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Ευάγγελο και Κλεοπάτρα και την αδερφή μου Παναγιώτα για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη και συμπαράστασή τους.

Ιωάννινα, Μάρτιος 2018

Ελένη Παππά

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	8
1.1 Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	8
1.2 Παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	8
1.3 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	8
1.4 Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη.....	9
2 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΟΥ ΤΟΥ GLP-1.....	13
2.1 Γενικά.....	13
2.2 Λιραγλουτίδη	13
2.3 Ινσουλίνη degludec	14
2.4 Συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira)	15
2.4.1 Γενικά	15
2.4.2 Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες	18
3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	19
3.1 Παθοφυσιολογία διαβητικής δυσλιπιδαιμίας.....	19
3.2 Ινσουλίνη και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών.....	21
3.3 Ινκρετίνες και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών	22
4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	23
5 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	23
5.1 Υλικό.....	23
5.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.....	23
5.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη	23
5.2 Μέθοδοι.....	24
6 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	24
7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM.....	26
7.1 Αρχή της μεθόδου	26
7.2 Υλικά και όργανα.....	26
7.3 Πειραματική πορεία	27
7.4 Στατιστική ανάλυση.....	28
8 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	28
8.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.....	28

8.2 Αποτελέσματα στους 3 μήνες	32
8.2.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι και αρτηριακή πίεση	32
8.2.2 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων.....	34
8.2.3 Ποιοτικές παράμετροι των LDL σωματιδίων.....	36
8.2.4 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη και μετά από 3 μήνες θεραπείας	40
9 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	43
9.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι και αρτηριακή πίεση.....	43
9.2 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων	44
9.3 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων.....	45
10 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	46
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	47
SUMMARY	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ	51

1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία μεταβολική νόσο που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και οφείλεται σε μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης, ή/και αντίσταση στη δράση της. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει το 85-95% των περιπτώσεων διαβήτη και αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της ραγδαίας αύξησής της επίπτωσής του σε παγκόσμιο επίπεδο, με αποτέλεσμα να εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της νόσου το 2030 θα ξεπεράσει τα 438 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμια κλίμακα.¹

1.2 Παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνει τη μείωση του αριθμού και της λειτουργικότητας των β κυττάρων του παγκρέατος, τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε απόκριση στη γλυκόζη, την υπερέκκριση γλυκαγόνης από τα παγκρεατικά α-κύτταρα και την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.²⁻⁴ Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να στοχεύει στην αντιμετώπιση του πλήρους φάσματος των υποκείμενων διαταραχών και να εξατομικεύεται με βάση τα χαρακτηριστικά και τις ανάγκες του ασθενή.⁵

1.3 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τίθεται όταν πληρείται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια: α) Τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών, β) Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl. Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται εκείνη που μετρήθηκε οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από ττο χρόνο που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους, γ) Τιμές γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-oral glucose tolerance test), δ) Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\geq 6.5\%$ (HbA1c) [Πίνακας 1].^{6,7} Όταν απουσιάζουν

τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα.

Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	
1. Τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών	
	ή
2. Τιμές γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g (δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη)	
	ή
3. HbA1c $\geq 6.5\%$	
	ή
4. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl	

1.4 Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη

Η μετφορμίνη αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c $<7\%$) σε 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας συνιστάται συνδυασμός ενός δεύτερου φαρμάκου με τη μετφορμίνη. Η θεραπεία δεύτερης γραμμής περιλαμβάνει από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία, όπως οι σουλφονουλιδίες, η πιογλιταζόνη, οι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4i), οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2i) ή ενέσιμες θεραπείες, όπως τα ανάλογα του GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) και η ινσουλίνη και πρέπει να εξατομικεύεται [Πίνακας 2].⁸ Η έναρξη θεραπείας με συνδυασμό φαρμάκων συνιστάται όταν η HbA1c είναι μεγαλύτερη από 9%, ώστε να επιτευχθεί ταχύτερα ο στόχος μείωσης της HbA1c. Ωστόσο, υπάρχουν απόψεις ότι η συνδυασμένη θεραπεία επιβάλλεται από την έναρξη της αγωγής στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προκειμένου να αντιμετωπιστούν ταυτόχρονα οι πολλαπλές υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές.^{8,9} Η έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη

(με ή χωρίς επιπρόσθετα φάρμακα) συνήθως συμπεριλαμβάνεται στη θεραπευτική στρατηγική νεοδιαγνωσμένων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφανίζουν συμπτώματα και/ή έχουν πολύ αυξημένα επίπεδα HbA1c κατά τη διάγνωση (HbA1c μεγαλύτερη από 10%). Επιπρόσθετα, σε απορρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν το γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη, μία πιθανή στρατηγική είναι να προστεθεί ένα ανάλογο του GLP-1 (ημερήσια ή εβδομαδιαία χορήγηση) σε συνδυασμό με ένα (συνθετικό) ανάλογο βασικής ινσουλίνης.¹⁰

Πίνακας 2. Κύρια χαρακτηριστικά αντιδιαβητικών φαρμάκων

Κατηγορία	Μηχανισμός Δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Πλειοτροπικές δράσεις
Διγουανίδια <ul style="list-style-type: none"> Μετφορμίνη 	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση ηπατικής γλυκονεογένεσης 	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλη εμπειρία και αποτελεσματικότητας Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος Πιθανά μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων Χαμηλό κόστος 	<ul style="list-style-type: none"> Γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, διάρροιες, μετεωρισμός) Σπάνια γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 Προσοχή σε νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια 	<ul style="list-style-type: none"> Μικρή μείωση σωματικού βάρους
Σουλφονουλουρίες <ul style="list-style-type: none"> Γλιβενκλαμίδη Γλικλαζίδη MR Γλιμεπιρίδη 	<ul style="list-style-type: none"> Γλυκοζοανεξάρτητη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης 	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλη εμπειρία Μέτρια/μεγάλη αποτελεσματικότητας Μείωση κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας 	<ul style="list-style-type: none"> Υπογλυκαιμίες Αύξηση του σωματικού βάρους Αποτελεσματικότητα εξαρτώμενη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος Δυσμενής επίδραση στο μυοκάρδιο 	
Γλιταζόνες <ul style="list-style-type: none"> Πιογλιταζόνη 	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες Μεγάλη αποτελεσματικότητας Βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ Πιθανά μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων 	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση του σωματικού βάρους Κατακράτηση υγρών και οιδήματα Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας Οστεοπόρωση Πιθανά αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης 	<ul style="list-style-type: none"> Βελτίωση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης Πιθανά μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Αναστολείς DPP4 <ul style="list-style-type: none"> Saxagliptin Alogliptin Linagliptin Sitagliptin Vildagliptin 	<ul style="list-style-type: none"> Γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης Μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος 	<ul style="list-style-type: none"> Μέτρια αποτελεσματικότητα Υψηλό κόστος Παγκρεατίτιδα; Αρθρίτιδα (πολύ σπάνια) Εξάνθημα Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας (saxagliptin) 	<ul style="list-style-type: none"> Ουδέτερη επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα

Αναστολείς των SGLT-2 μεταφορέων <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin • Empagliflozin • Canagliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση του σωματικού βάρους 	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια αποτελεσματικότητα • Ουρογεννητικές λοιμώξεις • Υπόταση • Κετοξέωση (σπάνια) • Οστεοπόρωση / κατάγματα (canagliflozin) • Αύξηση ακρωτηριασμών (canagliflozin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας • Μείωση της αρτηριακής πίεσης • Μείωση του ουρικού οξέος • Μείωση του σωματικού βάρους
GLP-1 ανάλογα <ul style="list-style-type: none"> • Exenatide • Lisixenatide • Liraglutide • Dulaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> • Γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης • Μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης • Πρόκληση αισθήματος κορεσμού • Επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης 	<ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλη αποτελεσματικότητα • Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες • Μείωση του σωματικού βάρους 	<ul style="list-style-type: none"> • Ναυτία και έμετοι • Υψηλό κόστος • Ενόσημα • Υψηλό κόστος • Παγκρεατίτιδα; 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας (liraglutide, semaglutide) • Βελτίωση μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης • Μείωση σωματικού βάρους
Ινσουλίνη <ul style="list-style-type: none"> • Βασικές ινσουλίνες <ol style="list-style-type: none"> 1. Degludec 2. Glargine 3. Detemir • Γευματικές ινσουλίνες <ol style="list-style-type: none"> 1. Glulisine 2. Aspart 3. Lispro 	<ul style="list-style-type: none"> • Ινσουλινοεξαρτώμενη είσοδος γλυκόζης στα κύτταρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Δυνητικά απεριόριστη αποτελεσματικότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπογλυκαιμία • Αύξηση του σωματικού βάρους • Ενόσημα • Απαιτείται εκπαίδευση 	

DPP4; dipeptidyl peptidase 4, GLP-1; glucagon like peptide 1, SGLT-2; sodium glucose co transporter

2 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΟΥ ΤΟΥ GLP-1

2.1 Γενικά

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ένα αντιυπεργλυκαιμικό φάρμακο, που δεν αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και επιπρόσθετα οδηγεί σε απώλεια βάρους, ιδίως όταν μπορεί να χορηγηθεί στην ίδια ένεση είναι μια πολύ ελκυστική θεραπευτική στρατηγική. Από αυτή την άποψη ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ένα ανάλογο του GLP-1 είναι εξαιρετικά ελκυστικός δεδομένου ότι προσφέρει ισχυρή υπογλυκαιμική δράση με ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος και χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας.^{11,12} Τα αποτελέσματα μίας συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης 15 μελετών ανέδειξαν ότι σε σύγκριση με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ανάλογο του GLP-1 επέφερε μεγαλύτερη μέση μείωση της HbA1c [-0,44%, 95% CI (-0.60 έως -0.29), p<0.0047], μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης του στόχου όσον αφορά τη HbA1c ($\leq 7.0\%$) [σχετικός κίνδυνος (RR=Relative Risk)= 1.92, 95% CI (1.432 - 2.56), p<0.05], χωρίς αύξηση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας [RR = 0.99, 95% CI (0.76 - 1.29), p<0.05] και με παράλληλη μείωση του σωματικού βάρους κατά 3.22 kg [95% CI (-4.90 έως -1.54), p<0.05]. Επιπλέον, σε σύγκριση με το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας [βασική ινσουλίνη με γευματική ινσουλίνη στα 3 κύρια γεύματα (basal-bolus)], ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ανάλογο του GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα μέση μείωση της HbA1c κατά 0.1% [95% CI (-0.17 έως -0.02), p<0.005], με χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο υπογλυκαιμίας [RR = 0.67, 95% CI (0.56 έως 0.80), p<0.05] και επιπρόσθετα μείωση του σωματικού βάρους κατά 5.66 kg [95% CI (-9.8 έως -1.51), p<0.05].¹³ Ένας έτοιμος συνδυασμός σταθερής αναλογίας της ινσουλίνης degludec και του αναλόγου του GLP-1 (GLP-1 Receptor Agonist) λιραγλουτίδη έχει λάβει έγκριση από τον EMA (European Medicines Agency) και ήδη κυκλοφορεί στην Ελλάδα.^{14,15}

2.2 Λιραγλουτίδη

Τα ανάλογα του GLP-1 είναι συνθετικά ανάλογα των ινκρετινών, ορμονών που απελευθερώνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος πρόσληψη γλυκόζης και άλλων θρεπτικών συστατικών.¹⁶⁻¹⁸ Συγκεκριμένα, η δράση τους συνίσταται σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (με τρόπο εξαρτώμενο από τα

επίπεδα της γλυκόζης), μείωση της μεταγευματικής έκκρισης γλυκαγόνης, επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και πρόκληση αισθήματος κορεσμού.^{19,20} Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές.^{21,22} Η λιραγλουτίδη είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1 (GLP-1 RA), η οποία προσφέρει αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο με ελάχιστο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και ταυτόχρονη απώλεια βάρους, ενώ το φάρμακο φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό και ασφαλές σε όλα τα στάδια εξέλιξης του διαβήτη τύπου 2.²³ Η λιραγλουτίδη είναι ένα ακυλιωμένο παράγωγο του GLP-1 με 97% ομολογία με το φυσικό μόριο του GLP-1. Η πλευρική αλυσίδα λιπαρών οξέων διευκολύνει το σχηματισμό σταθερών επταμερών και καθιστά αναστρέψιμη τη δέσμευση με τη λευκωματίνη στη κυκλοφορία, προστατεύοντας έτσι το πεπτίδιο από ενζυμική αποδόμηση και μείωση της δράσης του.²⁴ Σύμφωνα με τη μελέτη LEADER, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 9340 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 3.8 έτη, η επίπτωση των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [608 από τους 4668 ασθενείς (13.0%) έναντι 694 από 4672 (14.9%) αντίστοιχα, HR=0.87 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) (0.78 - 0.97), $p < 0.001$].²⁵

Σε μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εκτίμησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λιραγλουτίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c (-1.3%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (-0.1%, $p < 0.0001$). Επίσης, στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά 3.1 kg και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5.0 mmHg, ενώ όπως ήταν αναμενόμενο, οι παροδικές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ναυτία: 22.2% έναντι 3.1%, αντίστοιχα).²⁶

2.3 Ινσουλίνη degludec

Η ινσουλίνη degludec (IDeg) είναι μια νέα βασική ινσουλίνη στην οποία η οποία στο διάλυμα προς έγχυση σχηματίζει δι-εξαμερή παρουσία φαινόλης και ψευδαργύρου.²⁷ Ύστερα από υποδόρια ένεση τα μόρια αυτής της ινσουλίνης σχηματίζουν

πολυεξαμερή τα οποία σταδιακά διασπώνται και απορροφώνται στην κυκλοφορία, όπου προσδένονται αντιστρεπτά με τη λευκωματίνη, δίνοντας μια σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα.²⁸ Η διάρκεια δράσης της ινσουλίνης degludec είναι μεγαλύτερη από 42 ώρες, με χρόνο ημίσειας ζωής 25 ώρες. Ύστερα από σύγκριση των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ινσουλίνης degludec με την ινσουλίνη glargine φάνηκε ότι η ινσουλίνη degludec υπερτερεί έναντι της ινσουλίνης glargine στη διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης και αντιπεργλυκαιμικού αποτελέσματος.²⁹ Το κλινικό πρόγραμμα BEGIN συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της IDeg έναντι της ινσουλίνης glargine (IGlar) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.³⁰ Αυτές οι κλινικές δοκιμές φάσης 3 έδειξαν ότι η χορήγηση αυτής της ινσουλίνης χαρακτηρίζεται από χαμηλότερο ποσοστό νυκτερινής υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με μειωμένη μέση τιμή γλυκόζης νηστείας πλάσματος σε σύγκριση με Iglar.^{31,32}

Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη SWITCH 2 έδειξε ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν ινσουλίνη και είχαν ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για υπογλυκαιμία, η θεραπεία με ινσουλίνη degludec έναντι ινσουλίνης glargine U100 για 32 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των συνολικών επεισοδίων συμπτωματικής υπογλυκαιμίας (185.6 έναντι 265.4 επεισοδίων / 100 ασθενείς-έτη έκθεσης, αντίστοιχα, $p < 0.001$).³³

2.4 Συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira)

2.4.1 Γενικά

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira) εμφανίζει συμπληρωματικές δράσεις, αφού συνδυάζει ένα GLP-1 RA (που οδηγεί σε απώλεια βάρους με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας λόγω της γλυκοζοεξαρτώμενης διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης) με βασική ινσουλίνη (που οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης) με αποτέλεσμα να περιορίζονται ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ινσουλίνη, όπως η υπογλυκαιμία και η αύξηση του σωματικού βάρους.^{14,15,34-36}

Στη μελέτη Victoza ADD-ON, η προσθήκη Lira στη θεραπεία με IDeg προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c, με χαμηλότερο ποσοστό υπογλυκαιμιών και σημαντική απώλεια βάρους σε σύγκριση με την προσθήκη μιας δόσης της ινσουλίνης aspart (ινσουλίνη ταχείας δράσης) με το μεγαλύτερο γεύμα.³⁷

Στη μελέτη DUAL I, 1663 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με μετφορμίνη με ή χωρίς πιογλιταζόνη τυχαιοποιήθηκαν (2:1:1) σε τρεις ομάδες, σε αυτούς που έλαβαν το σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira), σε αυτούς που έλαβαν ινσουλίνη degludec (IDeg) και σε αυτούς που έλαβαν λιραγλουτίδη (Lira). Μετά από 26 εβδομάδες, η μέση μείωση της HbA1c ήταν 1.9% (SD 1.1), 1.4% (SD 1.0) και 1.3% (SD 1.1) για τη θεραπεία με IDegLira, IDeg και Lira, αντίστοιχα. Ο συνδυασμός IDegLira προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c σε σύγκριση τόσο με την IDeg όσο και με τη Lira: Estimated treatment difference (ETD) -0.47% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) (-0.58 έως -0.36), $p < 0.0001$] σε σύγκριση με την IDeg και ETD -0.64% [95% CI (-0.75 έως -0.53), $p < 0.0001$] σε σύγκριση με τη Lira. Η επίπτωση των υπογλυκαιμιών ήταν μικρότερη με το συνδυασμό IDegLira έναντι της IDeg [Estimated rate ratio (ERR) 0.68, 95% CI (0.53-0.87), $p < 0.0023$], αλλά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη Lira [ERR 7.61, 95% CI (5.17-11.21), $p < 0.0001$]. Το σωματικό βάρος μειώθηκε με το συνδυασμό IDegLira (-0.5 kg, SD 3.5) και ακόμη περισσότερο με τη Lira (-3.0 kg, SD 3.5). Αντίθετα, στην ομάδα που έλαβε IDeg παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού βάρους (+1.6 kg, SD 4.0).³⁴

Στη μελέτη DUAL II, συμμετείχαν 413 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με μετφορμίνη και βασική ινσουλίνη με ή χωρίς σουλφονουλourίες και γλινίδες με ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση (μέση τιμή HbA1c 8.8%) και μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος (BMI) 33.7 kg/m². Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που έλαβαν το συνδυασμό IDegLira με μετφορμίνη και σε αυτούς που έλαβαν IDeg με μετφορμίνη. Στο τέλος της μελέτης, η μέση δόση ινσουλίνης (είτε ως IDeg είτε ως συστατικό του IDegLira) ήταν συγκρίσιμη (45 IU). Η μέση μείωση της HbA1c με το συνδυασμό IDegLira σε σύγκριση με τη χορήγηση IDeg ήταν 1.9% και 0.9% αντίστοιχα, με ETD -1.1% [95% CI (-1.3 έως -0.8), $p < 0.0001$]. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση των υπογλυκαιμιών μεταξύ των δύο ομάδων. Στο σκέλος του συνδυασμού IDegLira το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά μέσο όρο 2.7 kg, ενώ στο σκέλος IDeg δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα μία διαφορά στο σωματικό βάρος κατά -2.5 kg [95% CI (-3.2 έως -1.8), $p < 0.0001$] μεταξύ των δύο ομάδων. Η ναυτία, όπως ήταν αναμενόμενο, ήταν λίγο πιο συχνή στην ομάδα του IDegLira (παρατηρήθηκε στο 6.5% των ασθενών έναντι 3.5% στην ομάδα IDeg). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι όταν συγκρίνεται

ο συνδυασμός IDegLira με την IDeg για παρόμοιες δόσεις ινσουλίνης, το IDegLira οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c, ενώ έχει ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος χωρίς επιπρόσθετο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και ήπιες μόνο γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία).^{38,39}

Στη μελέτη DUAL IV, συμμετείχαν 435 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με σουλφονουλουρίες με ή χωρίς μετφορμίνη και μέση HbA1c 7.9%. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε δυο ομάδες, σε αυτούς που έλαβαν το συνδυασμό IDegLira και σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά από 26 εβδομάδες, η μέση μείωση της HbA1c με το συνδυασμό IDegLira σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου ήταν 1.5% και 0.5% αντίστοιχα, με ETD -1.02% [95% CI (-1.18 έως -0.87), $p < 0.001$] υπέρ του συνδυασμού IDegLira. Ο συνδυασμός IDegLira ήταν καλά ανεκτός ενώ η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στα άτομα που έλαβαν το συνδυασμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και συγκεκριμένα 20.3 έναντι 8.0 επεισοδίων / 100 ασθενείς-έτη έκθεσης, αντίστοιχα, $p < 0.001$ χωρίς να υπάρχουν προφανή πρότυπα στον τύπο των ανεπιθυμητών ενεργειών.⁴⁰

Στη μελέτη DUAL V, συμμετείχαν 557 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με μετφορμίνη και βασική ινσουλίνη glargine IGlar με ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς στους οποίους έγινε περαιτέρω τιτλοποίηση της IGlar και σε αυτούς στους οποίους αντικαταστήθηκε η IGlar με το συνδυασμό IDegLira. Η μέση τιμή της HbA1c ήταν 8.4% στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό IDegLira και 8.2% στην ομάδα που έλαβε την IGlar, ενώ η μέση τιμή του BMI και στις δύο ομάδες ήταν 31.7 kg/m². Ύστερα από 26 εβδομάδες, οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό IDegLira εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση της HbA1c σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν IGlar [-1.81% έναντι -1.13% αντίστοιχα, ETD -0.59% με 95% CI (-0.74 έως -0.45), $p < 0.001$]. Ο συνδυασμός IDegLira συσχετίστηκε με απώλεια σωματικού βάρους, ενώ η τιτλοποίηση σε περισσότερες μονάδες IGlar οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους [-1.4 kg έναντι +1.8 kg, ETD -3.2 kg, 95% CI (-3.77 έως -2.64), $p < 0.001$]. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας ήταν επίσης σημαντικά μικρότερος με το συνδυασμό IDegLira [ERR 0.43, 95% CI (0.30-0.61), $p < 0.001$]. Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας ήταν χαμηλή, αν και πιο συχνή στην ομάδα που πήρε το συνδυασμό IDegLira (9.4% έναντι 1.1%).⁴¹

Στη μελέτη DUAL VI, 420 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με μετορμίνη με ή χωρίς πιογλιταζόνη τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε δυο ομάδες. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό IDegLira με τη διαφορά ότι στη μία ομάδα οι ασθενείς έκαναν τιτλοποίηση μια φορά την εβδομάδα με βάση τις 2 τελευταίες πρωινές μετρήσεις γλυκόζης νηστείας ενώ στην άλλη ομάδα οι ασθενείς έκαναν τιτλοποίηση δύο φορές την εβδομάδα με βάση τις 3 τελευταίες πρωινές μετρήσεις γλυκόζης νηστείας. Παρατηρήθηκε μέση μείωση της HbA1c από 8.2% σε 6.1% και από 8.1% σε 6.0% αντίστοιχα και επιβεβαιώθηκε η μη-κατωτερότητα με ETD 0.12% [95% CI (-0.04 έως 0.28)].⁴²

Τέλος, η μελέτη DUAL VII είναι σχεδιασμένη για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού IDegLira έναντι του εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας [βασική ινσουλίνη με γευματική ινσουλίνη στα 3 κύρια γεύματα (basal-bolus)] σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τα αποτελέσματά της αναμένονται.⁴³

2.4.2 Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του συνδυασμού IDegLira σε σύγκριση με τα μονήρη στοιχεία του συνδυασμού (IDeg και Lira) αξιολογήθηκαν από τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης DUAL I.⁴⁴ Η φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε βιοϊσοδυναμία [95% CI (0.8-1.25)] για την IDeg και τη Lira όταν χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός IDegLira. Όσον αφορά την απορρόφησή τους, η μέγιστη συγκέντρωση μετά από μία εφάπαξ δόση ήταν ελαφρώς υψηλότερη για την IDeg και ελαφρώς χαμηλότερη για την Lira όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία (+ 12% και -23%, αντίστοιχα). Η ανάλυση του πληθυσμού των ασθενών που μελετήθηκε έδειξε μείωση κατά 14% όσον αφορά στην έκθεση σε Lira με το συνδυασμό IDegLira σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία και καμία διαφορά της έκθεσης σε IDeg όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως IDegLira. Όσον αφορά την κατανομή τους, η IDeg και η Lira δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99% και > 98%, αντίστοιχα). Η αποδόμηση της ινσουλίνης degludec είναι παρόμοια με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης. Όλοι οι μεταβολίτες που σχηματίζονται είναι ανενεργοί. Στη διάρκεια του 24 ώρου, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης [3 H]-λιραγλουτίδης σε υγιή άτομα, το κύριο συστατικό στο πλάσμα ήταν άθικτη λιραγλουτίδη. Ανιχνεύθηκαν δύο

μεταβολίτες στο πλάσμα ήσσονος σημασίας ($\leq 9\%$ και $\leq 5\%$ της συνολικής έκθεσης του πλάσματος στη ραδιενέργεια). Η λιραγλουτίδη μεταβολίζεται με τρόπο παρόμοιο με τις μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, χωρίς να έχει προσδιοριστεί κάποιο συγκεκριμένο όργανο ως η κύρια οδός αποβολής. Όσον αφορά την απέκκριση, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ινσουλίνης degludec είναι περίπου 25 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της λιραγλουτίδης είναι περίπου 13 ώρες.⁴⁴

3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

3.1 Παθοφυσιολογία διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι οι δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου αλλά οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και κυρίως οι τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Έτσι, πέρα από τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο, σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των διαβητικών ασθενών έχει και η διόρθωση των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ο επιπολασμός της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας ανέρχεται σε 72-85% και περιλαμβάνει τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός περισσότερο αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ που συνεισφέρει στην εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.⁴⁵⁻⁴⁷ Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται τόσο από ποσοτικές μεταβολές των λιπιδίων, όπως αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης, όσο και ποιοτικές μεταβολές, όπως, φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη συγκέντρωση LDL χοληστερόλης, με ποσοτική επικράτηση των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων (small dense LDL – sdLDL).⁴⁸ Συγκεκριμένα, οι πιο συχνές διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται σε διαβητικά άτομα περιλαμβάνουν την υπερτριγλυκεριδαιμία που σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (κυρίως των μεγάλων VLDL1) και των καταλοίπων τους, τη μειωμένη HDL χοληστερόλη (κυρίως λόγω μείωσης του αριθμού των HDL2 σωματιδίων) και την ύπαρξη φυσιολογικών ή ελαφρώς αυξημένων επιπέδων LDL χοληστερόλης με υπεροχή των μικρών, πυκνών, αθηρογόνων LDL σωματιδίων.⁴⁸⁻⁵² Η διαβητική δυσλιπιδαιμία οφείλεται κυρίως στην

υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη και στην υπερινσουλιναιμία που αυτή προκαλεί. Στο λιπώδη ιστό, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στην άρση της ανασταλτικής της επίδρασης στην ορμονοευαίσθητη λιπάση.⁵³ Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της λιπόλυσης των αποθηκευμένων στο λιπώδη ιστό τριγλυκεριδίων, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στην κυκλοφορία.⁵⁴ Η αύξηση της διαθεσιμότητας των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ που αποτελεί και την πιο σημαντική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων σε διαβητικούς ασθενείς.⁵⁵ Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μείωση του φαινομένου της ινκρετίνης (τόσο λόγω της μείωσης της παραγωγής του GLP-1 όσο και της αντίστασης των ιστών στη δράση του) οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή χυλομικρών από τα κύτταρα του εντέρου.⁵⁶ Αυτή η αύξηση της παραγωγής των χυλομικρών σε συνδυασμό με τη μείωση του καταβολισμού τους στους διαβητικούς ασθενείς έχει επίσης ως αποτέλεσμα την αύξηση των αθηρογόνων καταλοίπων των χυλομικρών στην κυκλοφορία. Όσον αφορά στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στη συγκέντρωσή της μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και νορμογλυκαιμικών ατόμων. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί ποιοτικές διαταραχές των LDL σωματιδίων, όπως οξείδωση και γλυκοζυλίωση των LDL σωματιδίων,⁵⁷ με αποτέλεσμα αυτά να εισέρχονται με μεγαλύτερη ευκολία στον υπενδοθηλιακό χώρο των αγγείων όπου προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, επιταχύνοντας έτσι τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.⁵⁸⁻⁶¹ Επιπρόσθετα, στα LDL σωματίδια των ασθενών με διαβητική δυσλιπιδαιμία ανευρίσκεται μεγαλύτερη ποσότητα apo-CIII, καθώς και διαταραχές στη λιπιδιακή τους σύσταση.⁶² Τέλος, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλές συγκεντρώσεις των μεγάλων VLDL1 σωματιδίων παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης μεταφοράς cholesteryl ester transfer protein (CETP) που ευοδώνει την ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης από τα LDL σωματίδια με τα τριγλυκερίδια των VLDL σωματιδίων. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία πλούσιων σε τριγλυκερίδια LDL σωματιδίων, τα οποία υφίστανται στη συνέχεια τη δράση της ηπατικής λιπάσης που υδρολύει τα τριγλυκερίδιά τους και οδηγεί στο σχηματισμό μικρών, πυκνών και ιδιαίτερα αθηρογόνων LDL σωματιδίων.⁶³

Όσον αφορά στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης των ατόμων με διαβητική δυσλιπιδαιμία ανευρίσκονται μειωμένα. Σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, τα

μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης μπορούν συχνά να αποτελέσουν πρώιμο δείκτη εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη. Η μείωση της HDL χοληστερόλης φαίνεται ότι οφείλεται κυρίως στην υπερτριγλυκεριδαμία.⁶⁴ Τα αυξημένα επίπεδα των VLDL1 σωματιδίων οδηγούν σε ετεροανταλλαγή λιπιδίων μέσω του ενζύμου CETP με αποτέλεσμα να προκύπτουν πλούσια σε τριγλυκερίδια HDL σωματίδια. Στη συνέχεια, τα σωματίδια αυτά υφίστανται τη δράση της ηπατικής λιπάσης με αποτέλεσμα να προκύπτουν HDL σωματίδια με μικρότερη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη (HDL3). Αντίθετα, τα επίπεδα των μεγάλων και πλούσιων σε χοληστερόλη HDL σωματιδίων (HDL2) μειώνονται.⁶⁴ Τέλος, πέρα από τις ποσοτικές διαταραχές στα άτομα με διαβητική δυσλιπιδαιμία παρατηρούνται και ποιοτικές διαταραχές των HDL σωματιδίων που επηρεάζουν τη λειτουργικότητά τους και την ικανότητά τους να προστατεύουν από την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας.⁶⁵

3.2 Ινσουλίνη και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Η χορήγηση ινσουλίνης αναστέλλει την ορμονοευαίσθητη λιπάση στο λιπώδη ιστό (αντιλιπολυτικό αποτέλεσμα) και μειώνει την παραγωγή VLDL από τα ηπατοκύτταρα λόγω μείωσης της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία αλλά και διαμέσου της άμεσης ανασταλτικής επίδρασής της στην οδό PI3K.⁶⁶ Επίσης, η ινσουλίνη μειώνει τη σύνθεση στο ήπαρ της ApoB (αναστολή της σύνθεσης της ApoB και αυξημένη πρωτεόλυση),⁶⁷ της κυριότερης απολιποπρωτεΐνης των VLDL σωματιδίων και τη δραστηριότητα της microsomal transfer protein, MTP (διαμέσου αναστολής της έκφρασης του γονιδίου της MTP), ενός ενζύμου που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη σύνθεση πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ και το έντερο.⁶⁷ Στην κυκλοφορία, η χορήγηση ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών γεγονός που οφείλεται στην ενεργοποίηση του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL = lipoprotein lipase). Επίσης, αυξάνει τη δραστηριότητα των LDL receptor related protein (LRP), που είναι υπεύθυνοι για τον καταβολισμό των καταλοίπων των χυλομικρών και των VLDL (VLDL remnants ή IDL-intermediate density lipoprotein).⁶⁸ Τέλος, μειώνει την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης CIII (apoCIII), η οποία αναστέλλει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση.⁶⁹

3.3 Ινκρετίνες και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Οι μηχανισμοί που διέπουν την επίδραση των ινκρετινών στο μεταβολισμό των λιπιδίων περιλαμβάνουν τη μειωμένη διαιτητική απορρόφηση του λίπους, αφού τα φάρμακα αυτά επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση και την εντερική κινητικότητα. Επιπρόσθετα, αυτές οι ουσίες μειώνουν την έκκριση της γαστρικής λιπάσης και έτσι μειώνεται η ποσότητα του λίπους που διατίθεται στο λεπτό έντερο για απορρόφηση.⁷⁰⁻⁷³ Επιπλέον, η αύξηση της αντιλιπολυτικής δράσης της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και, συνεπώς, τη μείωση της σύνθεσης VLDL στο ηπατοκύτταρο. Άλλοι μηχανισμοί δράσης αφορούν στην άμεση επίδραση του GLP-1 στην ηπατική και εντερική παραγωγή πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, στην αύξηση της παραγωγής και της δράσης της ινσουλίνης, στην αύξηση της δραστηριότητας συγκεκριμένων περιοχών του κεντρικού νευρικού συστήματος,⁷⁴ καθώς και στην αύξηση της περιφερικής χρησιμοποίησης των τριγλυκεριδίων για την παραγωγή ενέργειας.⁷⁵ Επιπρόσθετα, τα GLP-1 ανάλογα μειώνουν άμεσα την παραγωγή και απελευθέρωση των χυλομικρών στην κυκλοφορία.^{76,77} Η μείωση αυτή οφείλεται εν μέρει σε μία μείωση της δραστηριότητας της μικροσωματικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων [microsomal triglyceride transfer protein (MTTP)], καθώς και στην ανασταλτική επίδραση των GLP-1 αναλόγων στη δημιουργία λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B-48.⁵⁶ Επίσης, τα GLP-1 ανάλογα μειώνουν τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Η μείωση του σωματικού βάρους και η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη οδηγούν σε ενίσχυση της αντιλιπολυτικής δράσης της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό και συνεισφέρουν έτσι στη μείωση της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Ένας άλλος μηχανισμός περιλαμβάνει τη διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη μείωση της εντερικής και ηπατικής παραγωγής πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.⁷⁸⁻⁸⁰ Επιπρόσθετα, μέσω διαμεσολαβούμενων από το κεντρικό νευρικό σύστημα μηχανισμών τα GLP-1 ανάλογα μειώνουν την ηπατική παραγωγή πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), καθώς και την εντερική παραγωγή χυλομικρών τόσο έμμεσα μέσω ενεργοποίησης προσαγωγών νευρικών οδών όσο και άμεσα μέσω άμεσης επίδρασης σε εγκεφαλικά κέντρα που εκφράζουν GPL-1 υποδοχείς, διότι τα GLP-1 μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.⁸¹ Τέλος, τα GLP-1 ανάλογα αυξάνουν την

περιφερική χρησιμοποίηση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών λόγω ενεργοποίησης του φαιού λιπώδους ιστού για την παραγωγή θερμότητας μέσω καύσης τριγλυκεριδίων.⁸²⁻⁸⁴

Συμπερασματικά, τόσο η ινσουλινοθεραπεία όσο και τα GLP-1 ανάλογα δεν συμβάλλουν μόνο στην επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου αλλά ασκούν ευεργετική επίδραση στις λιπιδαιμικές παραμέτρους των διαβητικών ασθενών.

4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του συνδυασμού ινσουλίνης degludec/liraglutide στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του ορού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

5 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1 Υλικό

5.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Μελετήθηκαν 40 ασθενείς με ΣΔ2 και επίπεδα HbA1c >7% υπό αγωγή με μετφορμίνη (1700-2000 mg/d ή τη μέγιστη ανεκτή δόση) με ή χωρίς άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (στα οποία δεν περιλαμβάνονται οι αναστολείς της DPP-IV). Οι 25 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτιδίδη (IDegLira) ενώ οι υπόλοιποι 15 ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη degludec (IDeg). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 3 μήνες και η δόση των φαρμάκων τιτλοποιήθηκε με στόχο τιμές γλυκόζης νηστείας 100-120 mg/dl.

5.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Οι ασθενείς που είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) <30 ml/min/m², οι ασθενείς με ατομικό ιστορικό παγκρεατικής νόσου ή οικογενειακό ιστορικό πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, καθώς και οι ασθενείς με πολλαπλές ή ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής δεν μεταβλήθηκε ο τρόπος ζωής και η διαίτα των ασθενών, ενώ επίσης δεν μεταβλήθηκε η δοσολογία των συγχρησιμοποιούμενων υπολιπιδαιμικών, αντιυπερτασικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων.

5.2 Μέθοδοι

Στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε αιμοληψία πριν τη χορήγηση των φαρμάκων της μελέτης καθώς και 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράμετροι με τις μεθόδους που αναφέρονται παρακάτω: Γλυκόζη νηστείας, ολική χοληστερόλη (T-CHOL), τριγλυκερίδια νηστείας (TRG), χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), απολιποπρωτεΐνη-A1 (apo-A1), απολιποπρωτεΐνη-B (apo-B), λιποπρωτεΐνη a [Lipoprotein (a)-Lp(a)], παράμετροι ηπατικής βιολογίας (AST, ALT, γ-GT, ALP), ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, χλώριο, ασβέστιο, φώσφορος, μαγνήσιο, ουρικό οξύ, γενική αίματος και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).

6 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία (η πρόσληψη νερού επιτρεπόταν). Παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για 15-30 λεπτά, ώστε να ολοκληρωθεί η διαδικασία της πήξης. Ο διαχωρισμός του ορού έγινε μετά από φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές για 15 λεπτά και στη συνέχεια το δείγμα καταψύχθηκε στους -80°C.

Ο προσδιορισμός της γλυκόζης, των παράμετροι της ηπατικής βιολογίας (AST, ALT, γ-GT, ALP), της ουρίας, της κρεατινίνης, του καλίου, του νατρίου, του χλωρίου, του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου, του ουρικού οξέος και των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 640 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

Η γλυκόζη προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης: παρουσία εξοκινάσης και τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate; ATP), η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε 6-P-γλυκόζη και στη συνέχεια παρουσία αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης και δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADP⁺) σε 6-P-γλυκονικό. Μετρήθηκε αύξηση της απορρόφησης στα 340 nm (NADH).

Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του ορού προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους. Για τον προσδιορισμό της ολικής χοληστερόλης αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και

λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η ολική χοληστερόλη μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξειδίο, το οποίο μετρείται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510 nm. Για τη μέτρηση των τριγλυκεριδίων γίνεται καταρχήν υδρόλυση τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

Ο προσδιορισμός της HDL χοληστερόλης στον ορό έγινε με ενζυμική μέθοδο, η οποία περιλαμβάνει δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο αντισώματα κατά των β-λιποπρωτεϊνών δεσμεύουν όλες τις άλλες λιποπρωτεΐνες εκτός της HDL (LDL, VLDL και χυλομικρά) και τις απενεργοποιούν ως προς τη δράση των ενζύμων που ακολουθούν. Στο δεύτερο στάδιο με την προσθήκη των ενζύμων εστεράση της χοληστερόλης και οξειδάση της χοληστερόλης προσδιορίζεται η χοληστερόλη της HDL με την μέθοδο που προαναφέρθηκε για την ολική χοληστερόλη.

Η τιμή της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε από την εξίσωση του Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{T-CHOL} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

στα δείγματα τα οποία η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων ήταν < 400 mg/dL. Αντίθετα, δεν προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με επίπεδα TRG > 400 mg/dL.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων των απολιποπρωτεϊνών apo-A1, apo-B, καθώς και της Lp(a) στον ορό έγινε με ανοσονεφελομετρία σε νεφελόμετρο PROSPECT (Dade Behring, Liederbach, Germany) χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα για κάθε απολιποπρωτεΐνη.

Ο προσδιορισμός της HbA1c βασίστηκε σε μία δοκιμασία αναστολής της συγκόλλησης με latex (Randox Laboratories Ltd., Antrim, UK). Οι τιμές της HbA1c εκφράζονται ως ποσοστό της συνολικής συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0,25g/dL της HbA1c.

Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης χρησιμοποιήθηκαν οι οροί εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου Decision® (Levels 1, 2, 3) Beckman (Fullerton, CA), καθώς και το πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (Murex Clinical Chemistry Quality Assessment Programme) του βιοχημικού εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Τα υποκλάσματα των LDL σωματιδίων προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο LDL-Lipoprint.

7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM

7.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint LDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια γέλης (gel) πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Κατά την πρώτη φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή μπάντα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στο gel διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάντες ανάλογα με το μέγεθος τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

7.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

- 100 Lipoprint LDL σωληνάρια gel πολυακρυλαμιδίου (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)
- 24 mL Lipoprint LDL loading gel (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)
- 6 φιαλίδια Lipoprint LDL ρυθμιστικά άλατα [tris (hydroxymethyl) aminomethane, βορικό οξύ] (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)]
- Απιονισμένο νερό

Το Lipoprint System (Quantimetrix Catalog No. 48-9150) περιλαμβάνει:

- Υπολογιστή (περιλαμβάνει το λογισμικό Lipoware Analysis Program)
- Έγχρωμο εκτυπωτή
- Ψηφιακό σαρωτή
- Θάλαμο ηλεκτροφόρησης
- Τροφοδοτικό (120V/220V)
- Υποδοχή προετοιμασίας 12 θέσεων
- Πηγή φωτός

7.3. Πειραματική πορεία

25 μ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 200 μ L loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει gel πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 60 λεπτά με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάριο. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου τοποθετούνται, εκτός από τα δείγματα προς μέτρηση, δύο σωληνάρια με δείγμα που παρέχεται από τον κατασκευαστή για τον έλεγχο της ποιότητας. Για την ποσοτικοποίηση χρησιμοποιούνται ψηφιακό scanner (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα (rate fractional; Rf) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve; AUC) υπολογίζονται ποιοτικά και ποσοτικά με τη χρήση του Lipoprint LDL system Template και το λογισμικό Lipoware (Quantimetrix Co, Redondo Beach, CA), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μέθοδο, οι VLDL παραμένουν στην αρχή (Rf = 0), ενώ οι HDL μεταναστεύουν μπροστά (Rf=1). Τα υποκλάσματα των LDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας την Rf μεταξύ του κλάσματος των VLDL και του κλάσματος των HDL. Τα διάφορα υποκλάσματα των LDL κατανέμονται σε 7 μπάντες με Rf από 0.32 μέχρι 0.64. Τα Rf των LDL υποκλασμάτων είναι 0.32, 0.38, 0.45, 0.51, 0.56, 0.60 και 0.64 (LDL1 έως LDL7, αντίστοιχα). Τα υποκλάσματα LDL1 και LDL2 ορίζονται ως μεγάλα, χαμηλής

πυκνότητας LDL σωματίδια και τα υποκλάσματα LDL3 ως LDL7 ορίζονται ως sdLDL. Το περιεχόμενο σε χοληστερόλη κάθε LDL υποκλάσματος υπολογίζεται με πολλαπλασιασμό της AUC κάθε υποκλάσματος με τη συγκέντρωση της TC του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της TC του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα). Το ποσοστό της χοληστερόλης των sdLDL (sdLDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της LDL-C που βρίσκεται στα sdLDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Lipoprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε nm και χρησιμοποιεί το όριο των 268 Å για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινότυπους: φαινότυπος A (απουσία sdLDL σωματιδίων) και φαινότυπος non-A (παρουσία sdLDL σωματιδίων).

Σημειώσεις

Τα σωληνάρια gel πολυακρυλαμιδίου, τα loading gel και τα ρυθμιστικά διαλύματα αλάτων αποθηκεύονται στους 2-8°C και δεν καταψύχονται.

7.4 Στατιστική ανάλυση

Οι υπό μελέτη παράμετροι ελέγχθηκαν για το αν ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβολές των τιμών των παραμέτρων που ακολουθούσαν κανονική κατανομή έγινε με t-test, ενώ των παραμέτρων που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή με το Mann-Whitney U test. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών έγιναν με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression) μετά από λογαριθμική προσαρμογή των παραμέτρων που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Η σύγκριση των τιμών μεταξύ των δύο ομάδων που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή έγινε με ANCOVA (ανάλυση συμμεταβλητότητας) όπου ελήφθησαν υπόψιν οι αρχικές τιμές των μεταβλητών που εκτιμήθηκαν.

8 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς (21 άνδρες και 19 γυναίκες) με μέση ηλικία τα 67.9±8.8 έτη. Από αυτούς, οι 25 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης

degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira), ενώ οι υπόλοιποι 15 ασθενείς έλαβαν βασική ινσουλίνη degludec (IDeg). Όπως φαίνεται στον πίνακα οι ασθενείς των 2 ομάδων δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το σωματικό βάρος, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), τη συστολική (ΣΑΠ) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ), καθώς και τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων, της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης **[Πίνακας 3]**.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης

Χαρακτηριστικό	IDegLira	IDeg	P
N (Γυναίκες/Άνδρες)	25 (14/11)	15 (5/10)	NS
Ηλικία (έτη)	65.9±9.3	71.1±7.2	NS
Βάρος (kg)	89.3±14.9	78.1±14.5	NS
BMI (kg/m²)	33.3±4.9	27.7±4.8	NS
Συστολική ΑΠ (mmHg)	142±9.5	134.1±18.7	NS
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	81.4±8.2	77.7±12.6	NS
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	165±31	186±44	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	129±55	135±52	NS
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	45±9	47±7	NS
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	93±26	112±37	NS
Apo-A1 (mg/dl)	155±18	132±48	NS
Apo-B (mg/dl)	74±14	84±30	NS
Lp(a) (mg/dl)	35 (2.5, 132)	21 (2.5, 112)	NS
Γλυκόζη (mg/dl)	146±49	201±45	NS

HbA1c (%)	8.2±1.4	8.7±1.2	NS
------------------	---------	---------	----

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation; SD) , εκτός της Lp(a) που εκφράζεται ως ενδιάμεση τιμή (εύρος τιμών)

BMI (Body mass index): Δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, NS (non-significant): μη στατιστικά σημαντικό, Apo-A1: απολιποπρωτεΐνη Α1, Apo-B: απολιποπρωτεΐνη Β, Lp(a): λιποπρωτεΐνη (a), HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

8.2 Αποτελέσματα στους 3 μήνες

8.2.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι και αρτηριακή πίεση

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του σωματικού βάρους κατά περίπου 4.22 kg όσο και του δείκτη μάζας σώματος κατά 1.53 kg/m² με τη χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη. Αντίθετα, η χορήγηση βασικής ινσουλίνης degludec οδήγησε σε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους κατά 0.73 kg και του δείκτη μάζας σώματος κατά 0.05 kg/m². Όταν συγκρίθηκαν τα δύο φάρμακα μεταξύ τους, ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη υπερείχε έναντι της βασικής ινσουλίνης degludec όσον αφορά τη τόσο μείωση του σωματικού βάρους όσο και του δείκτη μάζας σώματος. Όσον αφορά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 6.76 mmHg όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 3.32 mmHg. Αντίθετα, η χορήγηση της βασικής ινσουλίνης degludec συνοδεύτηκε από μια τάση μείωσης μόνο της συστολικής αρτηριακής πίεσης, όχι όμως και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη υπερείχε έναντι της βασικής ινσουλίνης degludec όσον αφορά τόσο τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης [Πίνακας 4].

Πίνακας 4. Ανθρωπομετρικές παράμετροι και ΑΠ κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Χαρακτηριστικό	Έναρξη	Μετά από 3 μήνες αγωγής	Μεταβολή, απόλυτη τιμή	Ποσοστιαία μεταβολή	P (για τη σύγκριση με τις αρχικές τιμές)	P (για τη σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων μετά από 3 μήνες αγωγής)
Βάρος (kg)						
Ομάδα IDegLira	89.3±14.9	85.1±14	-4.22	-4.7	<0.001	<0.001
Ομάδα IDeg	78±14.5	78.1±14	+0.73	+0.1	NS	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m²)						
Ομάδα IDegLira	33.3±4.9	31.7±4.9	-1.53	-4.7	<0.001	<0.001
Ομάδα IDeg	27.7±4.8	27.8±4.8	+0.05	+0.36	NS	
Συστολική ΑΠ (mmHg)						
Ομάδα IDegLira	142±9.54	135.24±11.66	-6.76	-4.76	<0.001	p<0.05
Ομάδα IDeg	134.07±18.68	133.07±13.61	-4.40	-0.75	NS	
Διαστολική ΑΠ (mmHg)						
Ομάδα IDegLira	81.40±8.23	78.08±10.08	-3.32	-4.08	0.003	p<0.05
Ομάδα IDeg	77.67±12.57	79±9.71	1.33	+1.71	NS	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation; SD)

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, NS: non-significant(μη στατιστικά σημαντικό)

8.2.2 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων

Η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης κατά 11.5 mg/dl, ($p=0.008$) και της LDL χοληστερόλης κατά 7.7 mg/dl, ($p=0.023$). Επίσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 6 mg/dl, καθώς και της HDL χοληστερόλης κατά 1.8 mg/dl, οι οποίες ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών A1 και B μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη, ($p<0.05$ και για τις 2 συγκρίσεις). Οι μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των απολιποπρωτεϊνών A1 και B ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της βασικής ινσουλίνης degludec στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων [Πίνακας 5].

Πίνακας 5. Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες αγωγής

Χαρακτηριστικό	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, απόλυτη τιμή	Μεταβολή, ποσοστιαία	P (για τη σύγκριση με τις αρχικές τιμές)	P (για τη σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων μετά από 3 μήνες αγωγής)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	165.3±30.8	153.8±31	-11.48	-6.9	0.008	p<0.05
Ομάδα IDeg	185.9±44	184.6±16.5	-1.26	-0.7	NS	
Τριγλυκερίδια (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	129.2±54.8	123.2±58.9	-6	-4.6	NS	NS
Ομάδα IDeg	135.1±51.9	123.2±30.6	-11.87	-8.8	NS	
HDL χοληστερόλη (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	44.6±8.8	42.7±8.6	-1.8	-4.3	NS	p<0.05
Ομάδα IDeg	47.3±6.8	47.6±8.5	+0.33	+0.6	NS	

LDL χοληστερόλη (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	93.3±26.3	85.6±24	-7.71	-8.8	0.023	p<0.05
Ομάδα IDeg	111.7±36.5	112.3±14.8	+0.6	+0.5	NS	
Apo-A1 (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	154.5±17.7	144.1±19.5	-10.40	-6.7	<0.05	p<0.05
Ομάδα IDeg	132.4±48.3	142±49.5	+9.56	+7.4	NS	
Apo-B (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	73.9±14.2	66.2±14.8	-7.77	-10.4	<0.05	p<0.05
Ομάδα IDeg	84.2±30.2	87.1±14.1	+2.88	+3.4	NS	
Lp(a) (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	35 (2.5, 132)	38 (2.5, 152)	+3.1	+8.7	NS	NS
Ομάδα IDeg	21 (2.5, 112)	20 (2.5, 110)	-0.8	-3.8	NS	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation; SD), εκτός της Lp(a) που εκφράζεται ως ενδιάμεση τιμή (εύρος τιμών)

Η Lp(a) εκφράζεται ως μέση τιμή, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval)

NS (non-significant): μη στατιστικά σημαντικό, Apo-A1: απολιποπρωτεΐνη A1, Apo-B: απολιποπρωτεΐνη B, Lp(a): λιποπρωτεΐνη (a)

8.2.3 Ποιοτικές παράμετροι των LDL σωματιδίων

Η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη για 3 μήνες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των μεγάλων LDL (largeLDL) σωματιδίων, (p=0.032). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών LDL (sdLDL) σωματιδίων. Η μεταβολή της συγκέντρωσης των sdLDL εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (r=0.650,

$p=0.0001$). Έτσι, οι 16 από τους 25 ασθενείς στους οποίους ο συνδυασμός προκάλεσε μείωση των τριγλυκεριδίων (μέση μείωση κατά 36mg/dl) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL κατά περίπου 20% ($r=0.445$, $p=0.00004$) (**Εικόνα 1**). Αν και η μεταβολή των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν με τη μείωση της HbA1c ($r=0.445$, $p=0.026$), η μεταβολή της συγκέντρωσης των sdLDL σωματιδίων δεν συσχετιζόταν με τη μείωση της HbA1c. Αντίθετα, η χορήγηση της ινσουλίνης degludec δεν προκάλεσε καμία σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης των υποκλασμάτων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β. Τέλος, όταν συγκρίθηκαν τα δύο φάρμακα μεταξύ τους, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις ποιοτικές παραμέτρους των LDL σωματιδίων [**Πίνακας 6**].

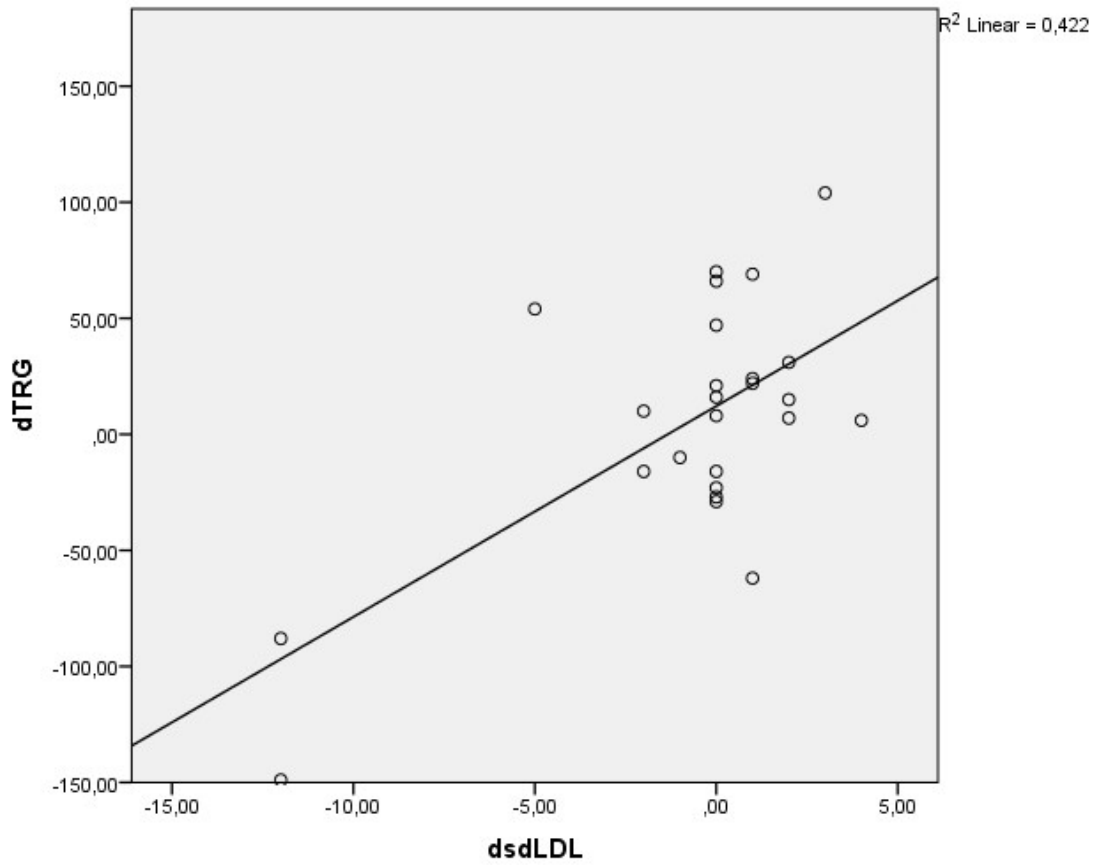
Πίνακας 6. Ποιοτικές παράμετροι των LDL σωματιδίων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες αγωγής

Χαρακτηριστικό	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, απόλυτη τιμή	Μεταβολή, ποσοστιαία	P (για τη σύγκριση με τις αρχικές τιμές)	P (για τη σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων μετά από 3 μήνες αγωγής)
VLDL χοληστερόλη (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	28±9.3	28.4±9.9	+0.32	+1.4	NS	NS
Ομάδα IDeg	29.3±8.7	28.3±5.3	-0.93	-3.4	NS	
Χοληστερόλη των μεγάλων LDL (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	42.5±14.6	37.5±12.5	-5	-11.8	0.032	NS
Ομάδα IDeg	57.5±19.2	52.2±11	-2.27	-9.2	NS	
Χοληστερόλη των μικρών και πυκνών LDL						
Ομάδα IDegLira	1.88±2.52	2.56±3.96	+0.68	+36.2	NS	NS
Ομάδα IDeg	1.67±1.91	3.60±6.16	+1.93	+115.6	NS	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation; SD)

VLDL-C: very low density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, NS: non significant (μη στατιστικά σημαντικό)

Εικόνα 1. Συσχέτιση της μείωσης της χοληστερόλης των μικρών και πυκνών LDL (sdLDL-C) με τη μείωση των τριγλυκεριδίων (TRG) με τη χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη



8.2.4 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά περίπου 0.75% και από σημαντική μείωση του δείκτη HGI (που αποτελεί δείκτη του μεταβολισμού της γλυκόζης και σχετίζεται με τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη) κατά 0.69% **(Εικόνα 2)**. Ο δείκτης HGI (HbA1c glycation index) υπολογίζεται ως η διαφορά της υπολογιζόμενης HbA1c με βάση τις τιμές της γλυκόζης νηστείας από την τιμή της HbA1c που μετράται στο εργαστήριο και μείωση αυτού του δείκτη ισοδυναμεί κυρίως με μείωση των τιμών της μεταγευματικής γλυκόζης. Επιπρόσθετα, η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας **[Πίνακας 7]**.

Η χορήγηση βασικής ινσουλίνης degludec είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας κατά περίπου 50 mg/dl, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά περίπου 0.7%. Επίσης, η χορήγηση βασικής ινσουλίνης degludec συνοδεύονταν από μία τάση μείωσης του δείκτη HGI, χωρίς ωστόσο αυτή η μείωση να είναι στατιστικά σημαντική **(Εικόνα 2)**.

Όταν συγκρίθηκαν τα δύο φάρμακα μεταξύ τους, παρατηρήθηκε ότι η ινσουλίνη degludec υπερείχε στατιστικά σημαντικά όσον αφορά τη μείωση της γλυκόζης νηστείας, ενώ ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη υπερείχε στατιστικά σημαντικά όσον αφορά τη μείωση του δείκτη HGI. Δε παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης **[Πίνακας 7]**.

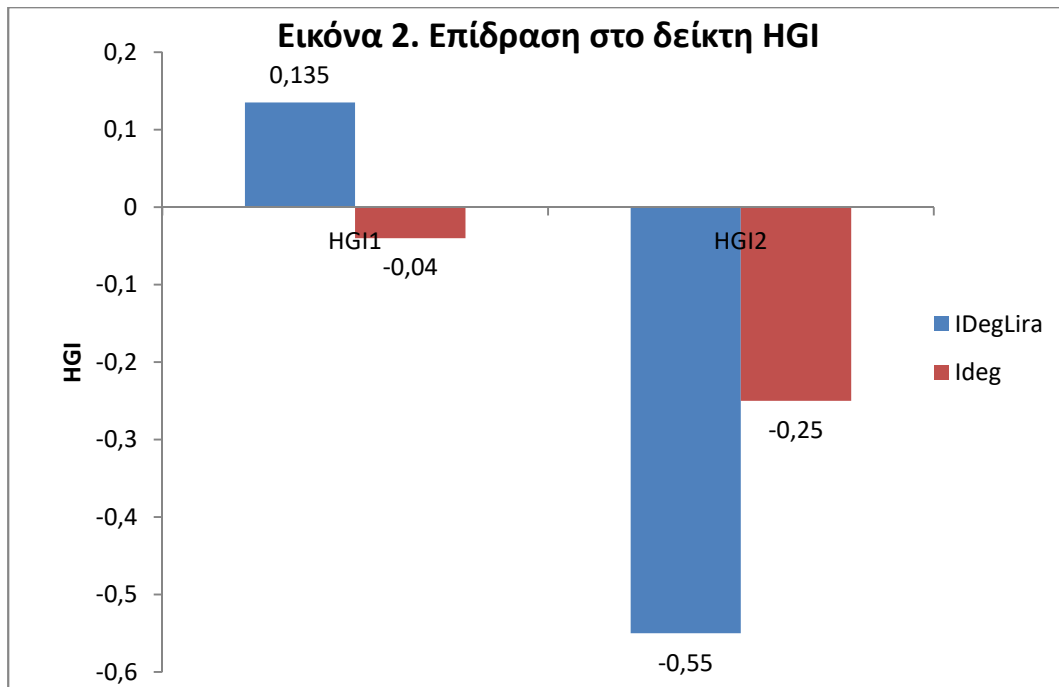
Πίνακας 7. Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Χαρακτηριστικό	Έναρξη	Μετά από 3 μήνες αγωγής	Μεταβολή, απόλυτη τιμή	Ποσοστιαία μεταβολή	P (για τη σύγκριση με τις αρχικές τιμές)	P (για τη σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων μετά από 3 μήνες αγωγής)
Γλυκόζη (mg/dl)						
Ομάδα IDegLira	146±49	135±51	-11.6	-7.5	NS	p<0.05
Ομάδα IDeg	210±45	163±38	-46.8	-22.4	0.02	
HbA1c (%)						
Ομάδα IDegLira	8.22±1.39	7.5±0.97	-0.73	-8.76	0.01	NS
Ομάδα IDeg	8.69±1.26	7.97±0.97	-0.71	-8.29	<0.05	
HGI (%)						
Ομάδα IDegLira	0.135±1.11	-0.55±0.93	-0.69	-507	0.007	p<0.05
Ομάδα IDeg	-0.04±1.48	-0.25±0.9	-0.29	-525	NS	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation; SD)

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HGI (HbA1c glycation index) = observed

HbA1c - estimated HbA1c, NS: non significant (μη στατιστικά σημαντικό)



HGI κατά την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά

$p=0.007$ για τη σύγκριση μεταξύ της αρχικής τιμής και της τιμής μετά από το διάστημα 3 μηνών χορήγησης του συνδυασμού

9 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκαν προοπτικά οι μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων, των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και κυρίως οι μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση του συνδυασμού ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη.

9.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι και αρτηριακή πίεση

Όλες οι μεγάλες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η χορήγηση της λιραγλουτίδης συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος και της αρτηριακής πίεσης (τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής).^{13,25,85,86} Συγκεκριμένα, το σωματικό βάρος φαίνεται ότι μειώνεται κατά 2-4 kg με τη χορήγηση της λιραγλουτίδης,⁸⁷⁻⁹² η συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3-4 mmHg και η διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 1-2 mmHg.⁸⁷⁻⁹⁴ Σε συμφωνία με τα παραπάνω αποτελέσματα, η χορήγηση λιραγλουτίδης στη μελέτη μας μείωσε στατιστικά σημαντικά το σωματικό βάρος κατά 4.2 kg, τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά περίπου 7 mmHg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 3.3 mmHg.

Η χορήγηση της ινσουλίνης degludec έχει συσχετιστεί με μια μικρή αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1-2.5 kg, ενώ δεν έχει αναφερθεί επίδραση της ινσουλίνης στα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.^{28,95} Στη μελέτη μας, η χορήγηση της ινσουλίνης degludec αύξησε το σωματικό βάρος κατά 0.7 kg και μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά 4 mmHg (μία μείωση που δεν ήταν στατιστικά σημαντική). Όταν συγκρίθηκαν τα δύο φάρμακα μεταξύ τους, ο συνδυασμός ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη υπερείχε της ινσουλίνης degludec όσον αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, καθώς και της αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής).

9.2 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χορήγηση της λιραγλουτίδης έχει συσχετιστεί με ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ.^{75,86,96} Συγκεκριμένα, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση της λιραγλουτίδης συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της apo-B καθώς και από μικρότερη μείωση της LDL χοληστερόλης ενώ δεν μεταβάλλονται τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της Lp(a). Επίσης, η χορήγηση του φαρμάκου έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (sdLDL).^{90,96,97} Αντίθετα, η χορήγηση της ινσουλίνης degludec δεν έχει συσχετιστεί με μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων.⁹⁵ Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση του συνδυασμού ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης κατά 11.5 mg/dl και της LDL χοληστερόλης κατά περίπου 8 mg/dl. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 6 mg/dl, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. Τα επίπεδα της apoB μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων. Ωστόσο, οι μεταβολές της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Πράγματι σε 16 από τους 25 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αυτός ο συνδυασμός παρατηρήθηκε μείωση των τριγλυκεριδίων (μέση μείωση κατά 36mg/dl), η οποία συσχετίστηκε με την αντίστοιχη μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL (κατά περίπου 20%). Στους ασθενείς που έλαβαν βασική ινσουλίνη degludec δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή τόσο των κλασικών λιπιδαιμικών παραμέτρων όσο και των ποιοτικών χαρακτηριστικών των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB. Τέλος, οι μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των απολιποπρωτεϊνών A1 και B που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της βασικής ινσουλίνης degludec, η οποία πρακτικά δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού.

9.3 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Η χορήγηση της λιραγλουτίδης καθώς και του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη έχει συσχετιστεί με μέση μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 0.9-1% και 1.5% αντίστοιχα.^{89,91-93,98} Επίσης, η χορήγηση της λιραγλουτίδης έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας καθώς και των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης.^{99,100} Η χορήγηση της ινσουλίνης degludec έχει συσχετιστεί με μέση μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1-1.4%, καθώς με μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας.^{30,101,102} Στη μελέτη μας, η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά περίπου 0.75% και από σημαντική μείωση του δείκτη HGI κατά 0.69%. Ωστόσο, η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη δεν συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας. Η μη στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τη στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας στην ομάδα της βασικής ινσουλίνης degludec, παρά τη στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και στις δύο ομάδες, μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η λιραγλουτίδη δρα κατά βάση στις τιμές της μεταγευματικής γλυκόζης, ένα γεγονός που επιβεβαιώνεται από τη μεγάλη και στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη HGI στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη. Επιπρόσθετα, η μικρή μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που παρατηρήθηκε σε σύγκριση με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, καθώς και η μη στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας πιθανά σχετίζονται με το γεγονός ότι οι παράμετροι αυτοί εκτιμήθηκαν μετά από χρονικό διάστημα 3 μηνών στο οποίο συμπεριλαμβάνεται και η περίοδος τιτλοποίησης, καθώς και από το γεγονός ότι η μέση δόση της λιραγλουτίδης ήταν 0.9 mg με αποτέλεσμα το αναμενόμενο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα να είναι μικρότερο σε σύγκριση με τη μέγιστη δόση του φαρμάκου (1.8 mg). Η μείωση του δείκτη HGI στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη συμφωνεί με τα υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μείωση των τιμών της μεταγευματικής γλυκόζης μετά τη χορήγηση λιραγλουτίδης. Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση βασικής ινσουλίνης degludec συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας

κατά περίπου 50 mg/dl, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά περίπου 0.7%. Επιπρόσθετα, η χορήγηση βασικής ινσουλίνης degludec συνοδεύτηκε από τάση μείωσης του δείκτη HGI, χωρίς ωστόσο αυτή η μείωση να είναι στατιστικά σημαντική.

10 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση του συνδυασμού ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη για 3 μήνες είχε την αναμενόμενη επίδραση στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Συγκεκριμένα, η χορήγηση του φαρμάκου οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, καθώς και των επιπέδων της ολικής, LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Παράλληλα, ενώ ο συνδυασμός ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα των μικρών, πυκνών και αθηρογόνων LDL σωματιδίων στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων τους κατά περίπου 20% στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν παράλληλα μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Αντίθετα, η χορήγηση της ινσουλίνης degludec δεν μετέβαλε σημαντικά τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους, την αρτηριακή πίεση και τις λιπιδαιμικές παραμέτρους. Τέλος, τόσο ο συνδυασμός ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη όσο και η ινσουλίνη degludec είχαν ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χορήγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira) έχει συσχετιστεί με μεταβολές στις κλασικές λιπιδαιμικές παραμέτρους των διαβητικών ασθενών ενώ η επίδραση του συνδυασμού στις τιμές των υποκλασμάτων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB παραμένει αδιευκρίνιστη. Στην παρούσα εργασία εκτιμήθηκε η επίδραση του συνδυασμού IDegLira στις κλασικές λιπιδαιμικές παραμέτρους νηστείας, στις απολιποπρωτεΐνες του ορού και στα υποκλάσματα των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB σε διαβητικούς ασθενείς στην κλινική πράξη.

Υλικά και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 40 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα του 7% υπό αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία. Οι 25 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό IDegLira ενώ οι υπόλοιποι 15 ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη degludec (IDeg) και η διάρκεια της αγωγής ήταν 3 μήνες. Έγινε προσδιορισμός των ανθρωπομετρικών και των λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς και των παραμέτρων που αφορούν το μεταβολισμό των υδατανθράκων πριν την έναρξη και μετά από 3 μήνες θεραπείας. Τα επίπεδα των υποκλασμάτων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B μετρήθηκαν με τη μέθοδο Lipoprint.

Αποτελέσματα: Η χορήγηση του IDegLira οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης κατά 11.48 mg/dl, ($p=0.008$) και της LDL χοληστερόλης κατά 7.7 mg/dl, ($p=0.023$). Επίσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 6 mg/dl καθώς και της HDL χοληστερόλης κατά 1.8 mg/dl. Τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών A1 και B μειώθηκαν με τη χορήγηση του IDegLira, ($p<0.05$ και για τις 2 συγκρίσεις). Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL (sdLDL) σωματιδίων. Η μεταβολή της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ($r=0.650$, $p=0.0001$). Έτσι, οι ασθενείς στους οποίους ο συνδυασμός είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των τριγλυκεριδίων εμφάνισαν παράλληλα μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL κατά 20% περίπου ($p<0.05$). Οι μειώσεις των επιπέδων των λιπιδίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της IDeg στην οποία δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των τιμών

των λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς των επιπέδων των υποκλασμάτων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β.

Συμπεράσματα: Η χορήγηση του συνδυασμού IDegLira συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης και των απολιποπρωτεϊνών A1 και Β ενώ τα επίπεδα της χοληστερόλης των sdLDL μειώνονται μόνο στους ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η συνεισφορά των μεταβολών των λιπιδαιμικών παραμέτρων νηστείας των διαβητικών ασθενών στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση λιραγλουτίδης στις κλινικές μελέτες.

Λέξεις – κλειδιά: Λιραγλουτίδη, ινσουλίνη Degludec, λιποπρωτεΐνες, μικρά πυκνά LDL σωματίδια

SUMMARY

Introduction: The administration of the fixed-dose combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) has been associated with changes in the fasting lipid profile of diabetic patients while the effect of the combination on apoB-containing lipoprotein subclasses' values remains unclear. In this study, we assessed the effect of IDegLira combination concerning the fasting lipid parameters, serum apolipoproteins and apoB-containing lipoprotein subclasses in diabetic patients in clinical practice.

Materials and Methods: Forty patients with type 2 diabetes mellitus and glycated hemoglobin levels greater than 7% on antidiabetic tablets were included. Twenty-five patients received the IDegLira combination while the remaining 15 patients received insulin degludec (IDeg), with a treatment duration of 3 months. Anthropometric and lipid, as well as carbohydrate metabolism parameters were assessed before initiation and following 3 months of treatment. The levels of apoB-containing lipoprotein subclasses were measured by the Lipoprint method.

Results: Administration of IDegLira resulted in a statistically significant reduction of total and LDL cholesterol levels by 11.48 mg/dl, ($p = 0.008$) and 7.7 mg/dl, ($p = 0.023$) respectively. There was also a decrease in triglyceride levels by 6 mg/dl and in HDL cholesterol by 1.8 mg/dl. The levels of apolipoproteins A1 and B decreased in patients treated with the IDegLira combination, ($p < 0.05$ for both comparisons). Also, an increase in the levels of small dense LDL (sdLDL) particles was observed. The change in sdLDL concentration significantly correlated to respective changes in triglyceride levels ($r = 0.650$, $p = 0.0001$). Thus, patients in whom the combination caused a significant decrease in triglycerides showed a parallel decrease in the sdLDL concentration by approximately 20% ($p < 0.05$). The changes in the levels of lipid parameters were significantly greater than those observed in the IDeg group, in which no significant changes of the lipid profile were observed, as well as in the levels of apoB-containing lipoprotein subclasses.

Conclusions: Administration of the IDegLira combination is accompanied by a decrease in the concentrations of total, LDL and HDL cholesterol and apolipoproteins A1 and B, while the levels of sdLDL are only reduced in patients experiencing a significant decrease in triglycerides following drug administration. The contribution of the changes in fasting lipid parameters of diabetic patients to cardiovascular risk

reduction observed after treatment with liraglutide in clinical trials cannot be excluded.

Keywords: liraglutide, insulin degludec, lipoproteins, small dense LDL particles

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. Dec 2011;94(3):311-321.
2. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. Jan 2003;46(1):3-19.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. Mar 22 2014;383(9922):1068-1083.
4. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. Jul 9 2011;378(9786):169-181.
5. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. Feb 2017;66(2):241-255.
6. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. Jan 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
7. International Expert C. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. Jul 2009;32(7):1327-1334.
8. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. Jan 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
9. American Diabetes A. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes care*. Jan 2016;39 Suppl 1:S52-59.
10. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. Jan 2018;41(Suppl 1):S1-S2.

11. Holst JJ, Vilsboll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jan 2013;15(1):3-14.
12. De Block CE, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet*. Jul 4 2009;374(9683):4-6.
13. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Dec 20 2014;384(9961):2228-2234.
14. Stinkens K, Peene B, Mathieu C. Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination. *Expert opinion on biological therapy*. Sep 2016;16(9):1171-1177.
15. Vedtofte L, Knop FK, Vilsboll T. Efficacy and safety of fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on drug safety*. Mar 2017;16(3):387-396.
16. Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. *Diabetes research and clinical practice*. Aug 2011;93 Suppl 1:S32-36.
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. Nov 11 2006;368(9548):1696-1705.
18. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*. Oct 2009;124(1):113-138.
19. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*. Mar 2006;3(3):153-165.
20. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *The American journal of medicine*. Jun 2009;122(6 Suppl):S3-S10.
21. Knudsen LB. Glucagon-like peptide-1: the basis of a new class of treatment for type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry*. Aug 12 2004;47(17):4128-4134.
22. Edholm T, Degerblad M, Gryback P, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. Nov 2010;22(11):1191-1200, e1315.

23. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*. Dec 2012;8(12):728-742.
24. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care*. May 2011;34 Suppl 2:S279-284.
25. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *American heart journal*. Nov 2013;166(5):823-830 e825.
26. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Nov 2015;17(11):1056-1064.
27. Steensgaard DB, Schluckebier G, Strauss HM, et al. Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec. *Biochemistry*. Jan 15 2013;52(2):295-309.
28. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. Aug 2012;29(8):2104-2114.
29. Heise T, Hovelmann U, Nosek L, Hermanski L, Bottcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(8):1193-1201.
30. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes care*. Dec 2012;35(12):2464-2471.
31. Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. Oct 2013;1(2):123-131.
32. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma

- glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Oct 2015;25(10):898-905.
33. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. Jul 4 2017;318(1):45-56.
 34. Gough SC, Bode B, Woo V, 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. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. Nov 2014;2(11):885-893.
 35. Raccach D, Huet D, Dib A, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Sep 2017;34(9):1193-1204.
 36. Young LA, Buse JB. GLP-1 receptor agonists and basal insulin in type 2 diabetes. *Lancet*. Dec 20 2014;384(9961):2180-2181.
 37. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes, obesity & metabolism*. Jul 2014;16(7):636-644.
 38. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes care*. Nov 2014;37(11):2926-2933.
 39. Khunti K, Mohan V, Jain SM, Boesgaard TW, Begtrup K, Sethi B. Efficacy and Safety of IDegLira in Participants with Type 2 Diabetes in India Uncontrolled on Oral Antidiabetic Drugs and Basal Insulin: Data from the DUAL Clinical Trial Program. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. Jun 2017;8(3):673-682.
 40. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Feb 2017;34(2):189-196.

41. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, 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*. Mar 1 2016;315(9):898-907.
42. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jun 2017;19(6):858-865.
43. Global Clinical Registry (GCR, 1452) Novo Nordisk A/S. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. [Accessed on February 10, 2018] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420262>.
44. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Oct 2015;17(10):965-973.
45. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Sep 2006;35(3):491-510, vii-viii.
46. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Current opinion in lipidology*. Jun 2006;17(3):238-246.
47. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. Jun 2003;46(6):733-749.
48. Filippatos T, Tsimihodimos V, Pappa E, Elisaf M. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidaemia. *Current vascular pharmacology*. 2017;15(6):566-575.
49. Nikkila EA. High density lipoproteins in diabetes. *Diabetes*. 1981;30(Suppl 2):82-87.
50. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. May 2015;58(5):886-899.
51. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. Apr 2006;49(4):755-765.

52. Soran H, Schofield JD, Adam S, Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. *Current opinion in lipidology*. Aug 2016;27(4):313-322.
53. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research*. May-Jun 2005;36(3):232-240.
54. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. Apr 2015;239(2):483-495.
55. Adiels M, Boren J, Caslake MJ, et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Aug 2005;25(8):1697-1703.
56. Lutz TA, Osto E. Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, and lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*. Jun 2016;27(3):257-263.
57. Younis NN, Soran H, Pemberton P, Charlton-Menys V, Elseweidy MM, Durrington PN. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in Type 2 diabetes. *Clinical science*. Mar 2013;124(5):343-349.
58. Wang J, Stancakova A, Soinen P, et al. Lipoprotein subclass profiles in individuals with varying degrees of glucose tolerance: a population-based study of 9399 Finnish men. *Journal of internal medicine*. Dec 2012;272(6):562-572.
59. Makita T, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Numano F. Importance of glycation in the acceleration of low density lipoprotein (LDL) uptake into macrophages in patients with diabetes mellitus. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. Jun 1999;18(2):149-153.
60. Witztum JL. The role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 1991;285:353-365.
61. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Dec 2001;947:199-205; discussion 205-196.
62. Hiukka A, Stahlman M, Pettersson C, et al. ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. *Diabetes*. Sep 2009;58(9):2018-2026.

63. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. Dec 1992;12(12):1496-1502.
64. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*. Jul 1996;45 Suppl 3:S27-30.
65. Nobecourt E, Jacqueminet S, Hansel B, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia*. Mar 2005;48(3):529-538.
66. Brown AM, Gibbons GF. Insulin inhibits the maturation phase of VLDL assembly via a phosphoinositide 3-kinase-mediated event. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Oct 2001;21(10):1656-1661.
67. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. Aug 2010;211(2):353-360.
68. Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, Grewal T, Beisiegel U, Heeren J. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance. *Atherosclerosis*. May 2009;204(1):105-111.
69. Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism. *The Journal of clinical investigation*. Nov 2004;114(10):1493-1503.
70. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2003;88(6):2719-2725.
71. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. May 2011;60(5):1561-1565.
72. Wojdemann M, Wettergren A, Sternby B, et al. Inhibition of human gastric lipase secretion by glucagon-like peptide-1. *Digestive diseases and sciences*. Apr 1998;43(4):799-805.
73. Hellstrom PM. GLP-1: broadening the incretin concept to involve gut motility. *Regulatory peptides*. Aug 7 2009;156(1-3):9-12.

74. Farr S, Baker C, Naples M, et al. Central Nervous System Regulation of Intestinal Lipoprotein Metabolism by Glucagon-Like Peptide-1 via a Brain-Gut Axis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. May 2015;35(5):1092-1100.
75. Tsimihodimos V, Elisaf MS. Incretins And Lipid Metabolism. *Current medicinal chemistry*. Apr 14 2017.
76. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Adeli K, Lewis GF. Gut Peptides Are Novel Regulators of Intestinal Lipoprotein Secretion: Experimental and Pharmacological Manipulation of Lipoprotein Metabolism. *Diabetes*. Jul 2015;64(7):2310-2318.
77. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Jun 2012;32(6):1513-1519.
78. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *The Journal of clinical investigation*. Jan 1995;95(1):158-166.
79. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*. May 1998;47(5):779-787.
80. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes*. Mar 2010;59(3):580-587.
81. Farr S, Taher J, Adeli K. Central nervous system regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism. *Current opinion in lipidology*. Feb 2016;27(1):1-7.
82. Kooijman S, Wang Y, Parlevliet ET, et al. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia*. Nov 2015;58(11):2637-2646.
83. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. Oct 2014;63(10):3346-3358.

84. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*. Feb 2011;17(2):200-205.
85. Price H, Bluher M, Prager R, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 5 2017.
86. Rondinelli M, Rossi A, Gandolfi A, et al. Use of Liraglutide in the Real World and Impact at 36 Months on Metabolic Control, Weight, Lipid Profile, Blood Pressure, Heart Rate, and Renal Function. *Clinical therapeutics*. Jan 2017;39(1):159-169.
87. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*. Jan 10 2012;344:d7771.
88. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. Nov 7 2009;374(9701):1606-1616.
89. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Mar 2009;26(3):268-278.
90. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Mar 2013;15(3):204-212.
91. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. Jul 4 2009;374(9683):39-47.
92. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. Oct 2009;52(10):2046-2055.

93. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. Feb 7 2009;373(9662):473-481.
94. Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:157201.
95. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*. Apr 2013;15(4):301-309.
96. Engelbrechtsen L, Lundgren J, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Treatment with liraglutide may improve markers of CVD reflected by reduced levels of apoB. *Obesity science & practice*. Dec 2017;3(4):425-433.
97. Ariel D, Kim SH, Abbasi F, Lamendola CA, Liu A, Reaven GM. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Dec 2014;24(12):1317-1322.
98. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care*. Jan 2009;32(1):84-90.
99. King AB, Philis-Tsimikas A, Kilpatrick ES, Langbakke IH, Begtrup K, Vilsboll T. A Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) Reduces Glycemic Fluctuation and Brings More Patients with Type 2 Diabetes Within Blood Glucose Target Ranges. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2017;19(4):255-264.
100. Holst JJ, Buse JB, Rodbard HW, et al. IDegLira Improves Both Fasting and Postprandial Glucose Control as Demonstrated Using Continuous Glucose Monitoring and a Standardized Meal Test. *Journal of diabetes science and technology*. Oct 6 2015;10(2):389-397.
101. Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naive Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes research and clinical practice*. Aug 2017;130:237-243.

102. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. Oct 2012;14(10):944-950.