

Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης

Παθολόγος - Διαβητολόγος

Συντονιστής Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου,

Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΙ

Την τελευταία 20ετία υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στην θεραπεία του ΣΔΙΙ. Οι τρεις θεραπευτικές κατηγορίες στα τέλη της δεκαετίας του '80 έχουν γίνει πλέον έντεκα και οι θεραπευτικές εναλλακτικές δυνατότητες έχουν πολλαπλασιασθή.

Συγχρόνως τα τελευταία χρόνια έχουν τροποποιηθεί και οι θεραπευτικές στρατηγικές. Από το 2006 και μετά οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι των μεγάλων επιστημονικών εταιριών προσδιορίζουν θεραπευτικούς βηματισμούς σύμφωνους με τα δεδομένα πολλών προοπτικών μελετών και μετααναλύσεων. Κοινός παρανομαστής των τελευταίων πάντως αλγόριθμων (ADA, EASD 2012-EDE 2013) είναι η μετφορμίνη σαν εναρκτήρια φαρμακευτική αγωγή, οι πέντε εναλλακτικές θεραπευτικές πτυχές του 2^{ου} θεραπευτικού βήματος σαν προσθήκη στη μετφορμίνη (σουλφονουλρίες, αναστολείς GLP-1, αγωνιστές GLP-1, πιογλιταζόνη, ινσουλίνη) βάσει κριτηρίων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, και η ιδιαίτερη αξιολόγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικής αγωγής στο 3^ο θεραπευτικό βήμα.

Πριμοδοτείται ιδιαίτερα επίσης το στοιχείο της εξατομικευσης της αγωγής και το στοιχείο της ασθενοκεντρικής προσέγγισης που σέβεται και απαντά στις προτιμήσεις, ανάγκες, αξίες και επιλογές ζωής του ασθενούς. Μία τέτοια ασθενοκεντρική προσέγγιση διασφαλίζει την επικοινωνία, την αποδοχή συμμετοχής, την συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή άρα και την αποτελεσματικότητα και επιτυχία της θεραπείας.

Σ' αυτά τα πλαίσια θεραπευτικής στρατηγικής οι εξελίξεις στην αντιδιαβητική αγωγή είναι την τελευταία διετία ραγδαίες και ενισχύουν τις δυνατότητες επιτυχούς εξατομικευμένης και ασθενοκεντρικής ιατρικής.

Περιγράφουμε τις κυριώτερες από αυτές τις εξελίξεις:

ΙΝΚΡΕΤΙΝΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

Οι ινκρετινικές αγωγές, είναι οι νέες αγωγές στο ΣΔΙΙ που κυριάρχησαν την τελευταία 7ετία. Κατηγοριοποιούνται στους αναστολείς DPP-4 και στους αγωνιστές GLP-1. Στο πεδίο των αναστολέων DPP-4 πολύ σύντομα θα έχουμε και στη χώρα μας την κυκλοφορία ενός νέου βελτιωμένου, με ειδικές ιδιότητες αναστολέα DPP-4 την λιναγλιπτίνη. Η λιναγλιπτίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες (χορηγείται επομένως άπαξ ημερησίως) και μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κατά 94% από τα χοληφόρα και μόνο κατά 6% από τα νεφρά.

Αυτή η ιδιότητα δίνει στη λιναγλιπτίνη το προνόμιο να χορηγείται σε όλο το φάσμα της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) του διαβήτη ακόμα και στο στάδιο 5 χωρίς αλλαγή της δόσης, με ικανή αποτελεσματικότητα (μείωση της HbA1c κατά 0,6% στη σοβαρή ΧΝΝ) και ασφάλεια (όχι υπογλυκαμίες). Αθροιστικά δεδομένα 19 τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III. Δείχνουν μείωση κατά 22% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Παρ' όλα αυτά αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της αντίστοιχης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με «σκληρά» καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία.

Στο χώρο της θεραπείας με τους αναστολείς DPP-4 πρόσφατα είναι τα σημαντικά δεδομένα που προέκυψαν από την μελέτη SAVOR (διάρκεια 2,2 ετών) με χορήγηση σαξαγλιπτίνης σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η σαξαγλιπτίνη απέδειξε στη μελέτη ότι έχει ουδέτερη δράση στη καρδιά, δεν αυξάνει τον κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας ή δερματικών διαταραχών ή λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού (ζητήματα που αποτελούσαν ερωτηματικό για όλους τους αναστολείς). Μία μικρή αύξηση συχνότητας νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε αυτούς που λαμβάνουν σαξαγλιπτίνη, αποδόθηκε (μετά από posthoc αναλύσεις) ότι συνέβαινε σε αυτούς που ήδη στην έναρξη της μελέτης είχαν αυξημένο σημαντικά το NT - proBNP (και άρα ισχυρή υποψία υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας).

Στο πεδίο των αγωνιστών GLP-1 η θεραπευτική μας φαρέτρα μέσα στο 2014 ενισχύεται με ένα αξιολογικό νέο αγωνιστή GLP-1 την λιξινατιδίη. Αγωνιστής βραχείας δράσεως με χρόνο ημίσειας ζωής 2-4h που έχει 4 - 5 φορές μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα GLP-1 (σε σύγκριση με το ανθρώπινο GLP-1), γεγονός που του επιτρέπει την άπαξ ημερησίως χορήγηση. Κυρίως «γευματικός» αγωνιστής GLP-1, αφού κατ' εξοχήν μειώνει τα μεταγευματικά σάκχαρα, ενώ στις μελέτες φάσης III η λιξινατιδίη συνδέθηκε με μείωση 0,7% - 1% της HbA1c και με μέση μείωση του σωματικού βάρους 1 - 3 kg.

Πολύ ελπιδοφόρα είναι επίσης τα νέα για τον εβδομαδιαίο αγωνιστή GLP-1. Η εξενατιδίη μακράς διάρκειας (exenatide LAR, η εξέλιξη της απλής εξενατιδής byetta που χορηγείται δις ημερησίως) είναι ο νέος εβδομαδιαίος αγωνιστής GLP-1 που και αυτός εντός του 2014 θα κυκλοφορήσει. Η εξενατιδίη ενθυλακώνεται σε μικροσφαιρίδια από τα οποία (μετά την υποδόρια ένεση) εκκρίνεται παρατεταμένα κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας. Από την σειρά των μελετών DURATION φάνηκε ότι η εξενατιδίη LAR παρουσιάζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στη γλυκαιμική ρύθμιση (στις 24 εβδομάδες μειώνει την HbA1c 1,6% έναντι 0,9% της απλής εξενατιδής - byetta- και 1,1% της pioglitazone) και στην απώλεια βάρους (μείωση 2,5 kg έναντι 1,3 kg της byetta). Συχνές βέβαια οι γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα η ναυτία (13%), όμως λιγότερες σε συχνότητα συγκριτικά με την απλή εξενατιδίη. Η ιατρική κοινότητα αλλά και οι ασθενείς αναμένουν με εξαιρετικό ενδιαφέρον την κυκλοφορία αυτής της νέας αγωγής που η εβδομαδιαία διάρκεια της δίνει σημαντικά συγκριτικά πλεονεκτήματα.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

Μια νέα, πολλά υποσχόμενη, αντιδιαβητική θεραπεία είναι η θεραπεία με τους αναστολείς SGLT-2.

Η νέα θεραπεία βασίζεται στην αναστολή δράσης των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLTs) που διαμεσολαβούν στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και συμβάλλουν στην

επαναρρόφηση γλυκόζης (ως γνωστό καθημερινά 180gr. γλυκόζης διηθούνται το σπείραμα και μόνο 0,8 gr. απεκκρίνονται από τα ούρα το 24ωρο).

Οι SGLTs είναι μεμβρανικές πρωτείνες που ενέχονται όχι μόνο στην μεταφορά γλυκόζης αλλά και στη μεταφορά ωσμωτικά δραστικών ουσιών και διαφόρων ιόντων δια μέσου του εντερικού επιθηλίου και του επιθηλίου του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου.

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι SGLTs. Ο SGLT1 που εκφράζεται κυρίως στο γαστρεντερικό τμήμα (και πολύ λιγότερο στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου) και είναι υπεύθυνος για την απορρόφηση της γλυκόζης της τροφής και ο SGLT2 που εκφράζεται κατά προτεραιότητα στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου και είναι υπεύθυνος για την νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου πραγματοποιείται το 90% της συνολικής επαναρρόφησης της γλυκόζης. Με τη δράση του SGLT2 και την συνεπακόλουθη νατριοεξαρτώμενη διαδικασία μεταφοράς γλυκόζης συσσωρεύεται γλυκόζη στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων και ακολούθως η γλυκόζη αυτή με την επίδραση των γλυκομεταφορέων (GLUT2) καταλήγει στο διάμεσο υγρό, στα περισωληναριακά τριχοειδή και τελικά στη κυκλοφορία.

Η αναστολή επομένως των SGLT2 συµμεταφορέων μειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης και συμβάλλει στη μεγαλύτερη απέκκριση της στα ούρα και άρα στη μείωση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα. Σε αυτή την αντιυπεργλυκαιμική δράση της αναστολής των SGLT-2 επένδυσε η φαρμακευτική βιομηχανία και η έρευνα και μετά από πολλά έτη έρευνας (φάσεις I, II, III) και έγκρισης από διεθνείς κανονιστικούς οργανισμούς (FDA και EMEA) προτείνεται η νέα θεραπευτική κατηγορία των γλιφοζινών ή αναστολέων SGLT-2.

Οι πλέον γνωστοί εγκεκριμένοι αναστολείς είναι η νταπαγλιφοζίνη (εντός του έτους κυκλοφορεί και στην Ελλάδα) και η καναγλιφοζίνη. Οι αναστολείς αυτοί είναι απολύτως εκλεκτικοί SGLT-2 αναστολείς (1200 φορές περισσότερο εκλεκτικοί του SGLT-2 συγκριτικά με το SGLT1) και επιτυγχάνουν μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1-4h με χρόνο ημισείας ζωής 12-17h. Μελέτες φάσης III έχουν δείξει μείωση της HbA1c κατά μέσο όρο 0,9% σε διαβητικούς ασθενείς ως μονοθεραπεία και 0,6% ως προσθήκη σε άλλες αντιδιαβητικές αγωγές .

Η γλυκοζουρία που προκαλούν έχει ευεργετικές επιδράσεις στο βάρος των ασθενών (μείωση 2-3kg) ενώ η ωσμωτική διούρηση συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση 4-5mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης). Δεν προκαλούν εξ' άλλου (λόγω της παθοφυσιολογικής δράσης τους) υπογλυκαιμίες. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αύξηση του κινδύνου ουρολοιμώξεων (O.R. =1,4) και των μυκητιασικών αιδιοκολπικών λοιμώξεων (περίπου 8-10% έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου). Πάντως η μακροχρόνια ασφάλεια των νέων αυτών αγωγών θα τεκμηριωθεί με τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που διενεργούνται αυτή τη περίοδο και θα ολοκληρωθούν στα προσεχή λίγα χρόνια.

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΝΕΟΤΕΡΑ

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων ή βασικής ινσουλίνης και γευματικού υπερταχέως αναλόγου ινσουλίνης και δισκίων (basal - plus σχήμα) είναι τα πλέον συνήθη και δόκιμα ινσουλινοθεραπευτικά σχήματα στον ΣΔ τύπου II. Πρόσφατα στο θεραπευτικό οπλοστάσιο των βασικών ινσουλινών (glargine, detemir) προστίθενται και νέα εξελιγμένα μόρια με μικρότερη μεταβλητότητα - ενδοατομικότητα κατά την διάρκεια του 24ώρου, άρα με πλέον σταθερά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα με συνέπεια μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και

ιδιαίτερα νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Τέτοια μόρια είναι η degludec και η πεγκυλιωμένη Lispro. Η degludec μετά τη συμπλήρωση μακρόχρονης φάσης III μελετών, πήρε έγκριση από το FDA και EMA και εντός του έτους θα κυκλοφορεί και στη χώρα μας. Σε σύγκριση με την ινσουλίνη Glargine η Deglutec δείχνει σε μελέτη διάρκειας ενός έτους παρόμοια αποτελεσματικότητα, αλλά σημαντικά λιγότερες (κατά 43%) νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Επίσης η Deglutec (λόγω μακρού χρόνου ημισείας ζωής: 25,4h) μπορεί να χορηγηθεί «ευέλικτα» (με διαστήματα 8 και 40 ωρών μεταξύ των δόσεων) χωρίς να υστερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Η πεγκυλιωμένη Lispro είναι επίσης αξιόλογο ανάλογο μακράς δράσης με διάρκεια δράσης > 36h. Αναμένεται με ενδιαφέρον η ολοκλήρωση των μελετών φάσης III για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συγκεκριμένου αναλόγου.

Όμως το νέο θεραπευτικό στοιχείο που προστέθηκε στο πεδίο της ινσουλινοθεραπείας του διαβήτη τύπου II το 2013 είναι ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικών αγωγών, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αναστολέων και ινκρετινικών αγωγών, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αναστολέων DPP-4, είτε ως συνδυασμός ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1 (λιραγλουτίδη, εξενατίδη). Φαίνεται (από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων) ότι ο συνδυασμός αυτός (και ιδιαίτερα ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1) ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ινσουλινοθεραπείας (επί πλέον μείωση της HbA1c κατά 0,5 έως 0,8%), μειώνει την ποσότητα απαιτούμενων μονάδων ινσουλίνης, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών και εμποδίζει την λόγω της ινσουλίνης πρόσκτηση βάρους.

Φαίνεται επομένως ότι ένας νέος ελκυστικός θεραπευτικός ορίζοντας προβάλλει για τους διαβητικούς τύπου II και ιδιαίτερα τους παχύσαρκους διαβητικούς, στη προοπτική της ινσουλινοθεραπείας: Ο αποτελεσματικός και ασφαλής συνδυασμός βασικής ινσουλίνης, ινκρετινικής αγωγής (με πλέον προνομιακή επιλογή τους αγωνιστές GLP-1) και μετφορμίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gl. Bakris, VA Fonseca, K. Sharma et al Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75(12): 1272-7
2. B. Komoroski, N. Vachharajani, Y. Feng et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol Ther* 2009;85:513-519
3. E. Ferrannini, SJ Ramos, A. Salsali et al Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10): 2217-24
4. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–864.
5. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res* 2012; **29**: 2104–2114.
6. Garber AJ, King AB, Del PS, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes

- (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-totarget non-inferiority trial. *Lancet* 2012; **379**: 1498–1507
7. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):38–47.
 8. European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf. Accessed 20 Nov 2013.
 9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
 10. P.-H. Groop, S. Del Prato, M.-R. Taskinen et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diab. Ob. Metab.* 2014;16:560-568
 11. J. Meier. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocr.* 2012;8:728-742
 12. J. Buse, M. Nauck, T. Forst et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. 2013;381:117-124
 13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; **35**: 1364–1379 Erratum in: *Diabetes Care* 2013; **36**: 490.
 14. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; **66**: 446–456.

Παραπομπή

A. Μελιδώνης. Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2):207-211.