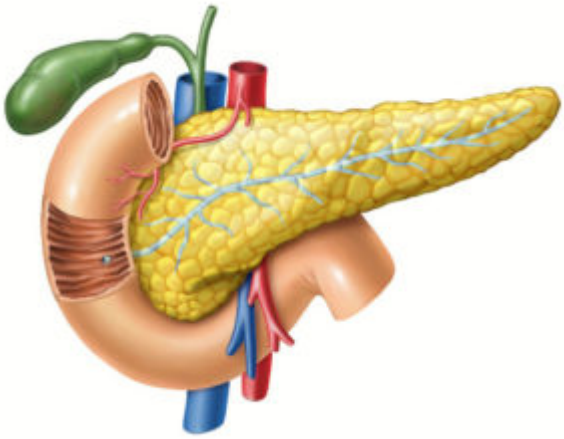
Fixná kombinácia iGlarLixi môže pomôcť zachovať funkciu β-buniek a zvýšiť inzulínovú senzitivitu u pacientov s diabetom 2. typu

Odborná redakcia DIA News

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) patrí medzi progresívne ochorenia s postupnou stratou funkcie β-buniek pankreasu. Na základe výsledkov známej štúdie UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) môžeme usudzovať, že v čase diagnostikovania DM 2 dosahuje pokles funkcie β-buniek pankreasu 40 – 50 % s nasledujúcou stratou funkčnosti 4 – 5 % ročne v dôsledku progresie ochorenia (Saisho, 2015). Dlhodobé štúdie ukazujú, že trvanie DM 2 vyše 10 rokov je zlomovým bodom, za ktorým je ireverzibilné poškodenie β-buniek v rozsahu, keď už nie je možné dosiahnuť normoglykémiu antidiabetikami, ktoré stimulujú inzulínovú sekréciu. Navyše táto liečba kladie väčšiu záťaž na β-bunky, čo prispieva k ich rýchlejšiemu „vyčerpaniu“ (White et al., 2016; Wysham & Shubrook, 2020).

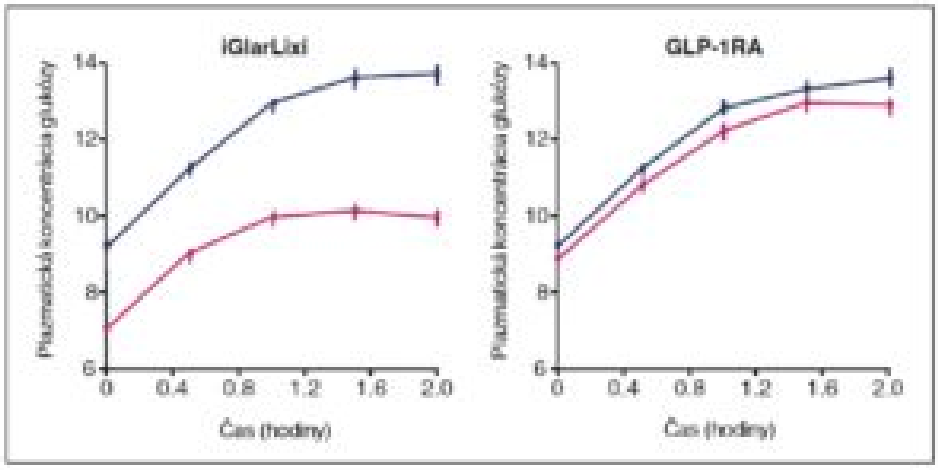


Kombinácia bazálneho inzulínového analógu glargín 100 U/ml a GLP-1 receptorového agonistu lixisenatidu iGlarLixi ponúka možnú alternatívu v liečbe DM 2 v dôsledku ich vzájomného komplementárneho účinku. Bazálny inzulínový analóg glargín zlepšuje glykémiu nalačno a lixisenatid postprandiálnu glykémiu (Aroda e al., 2016). Použitie komplementárnej liečby má svoju logiku, ktorá vychádza priamo z patofyziológie samotného ochorenia. Vzhľadom na skutočnosť, že na vzniku ochorenia sa podieľajú rôzne faktory, zvolená liečba by mala ovplyvniť súčasne rôzne patofyziologické mechanizmy. **Jedným z dôležitých cieľov liečby je zachovanie alebo zlepšenie funkcie β-buniek pankreasu** (DeFronzo et al., 2013).

Tohto roku boli publikované výsledky analýzy zameranej na vplyv fixnej kombinácie iGlarLixi na produkciu endogénneho inzulínu u pacientov s DM 2. Do analýzy bolo zaradených 351 osôb z klinickej štúdie *LixiLan-G*. Išlo o otvorenú randomizovanú (1:1) klinickú štúdiu s dvoma ramenami v trvaní 26 týždňov. Účastníci štúdie mali klinicky potvrdený DM 2 minimálne 1 rok pred skríningom do štúdie (10 rokov ± 8 rokov), hodnoty glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c} 7 – 9 % pri zaradení do štúdie a boli liečení maximálne tolerovanými dávkami GLP-1 receptorových agonistov (GLP-1 RA) – liraglutid raz denne, exenatid dvakrát denne alebo dulaglutid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním, albiglutid raz týždenne pridanými ku kombinácii perorálnych antidiabetík metformín ± pioglitazón ± SGLT2 inhibítor. Liečba inzulínom rok pred skríningom nebola povolená. Osoby v kontrolnom ramene pokračovali v existujúcej liečbe bez zmeny. V prípade nutnosti bolo možné podľa zváženia ošetrujúceho lekára pridať bazálny inzulín len v kontrolnom ramene. V druhom ramene existujúca liečba s GLP-1 RA bola nahradená iGlarLixi. Ani v jednom ramene nebola liečba perorálnymi antidiabetikami zmenená. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Blonde et al., 2019).

V ramene s iGlarLixi v porovnaní s ramenom s GLP-1 RA po 26 týždňoch dosiahlo dvakrát viac pacientov cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % (68 % vs. 32 %, p < 0,0001) a trikrát viac pacientov

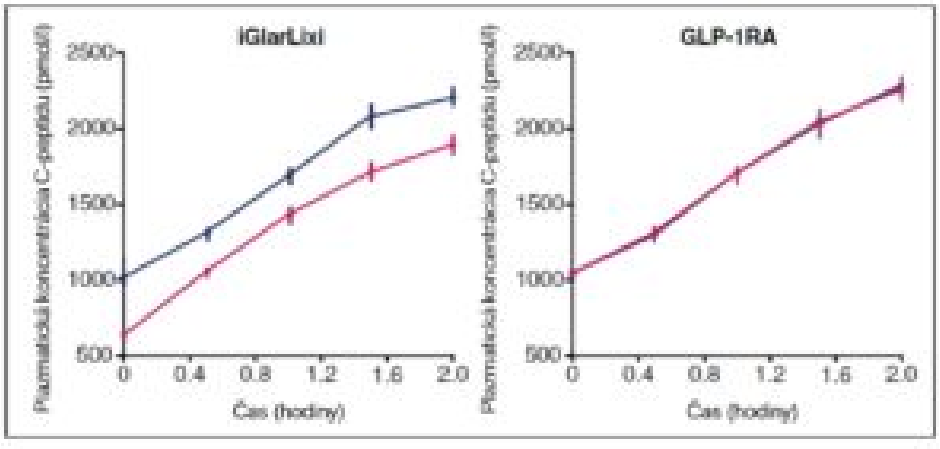
hodnotu HbA_{1c} < 6,5 % (32 % vs. 13 %, p < 0,0001) (Ferrannini et al., 2022).
Hodnoty plazmatickej koncentrácie glukózy v časovom intervale dve hodiny po štandardnom jedle – porovnanie ramien s iGlarLixi a GLP-1 RA (priemerná hodnota + štandardná odchýlka) (Upravené podľa: Ferrannini et al., 2022).



Navyše v ramene s iGlarLixi v porovnaní s ramenom s GLP-1 RA došlo tiež k zlepšeniu celkovej funkcie β-buniek pankreasu na základe hodnotenia vybraných parametrov. Liečba iGlarLixi viedla k zníženiu sekrécie inzulínu nalačno a stimulovanej sekrécie inzulínu (postprandiálne) v 26. týždni (obidva prípady p < 0,0001). Na základe výsledkov štúdie môžeme konštatovať, že liečba iGlarLixi má šetriaci účinok na endogénnu produkciu inzulínu u osôb s DM 2. Pri priemernom dennom príjme potravy 2 400 kcal (10 041 kJ) je tento šetriaci účinok na úrovni 25 %, t. j. zníženie tvorby endogénneho inzulínu o 18 U pri súčasnom zlepšení kontroly glykémie (Ferrannini et al., 2022).

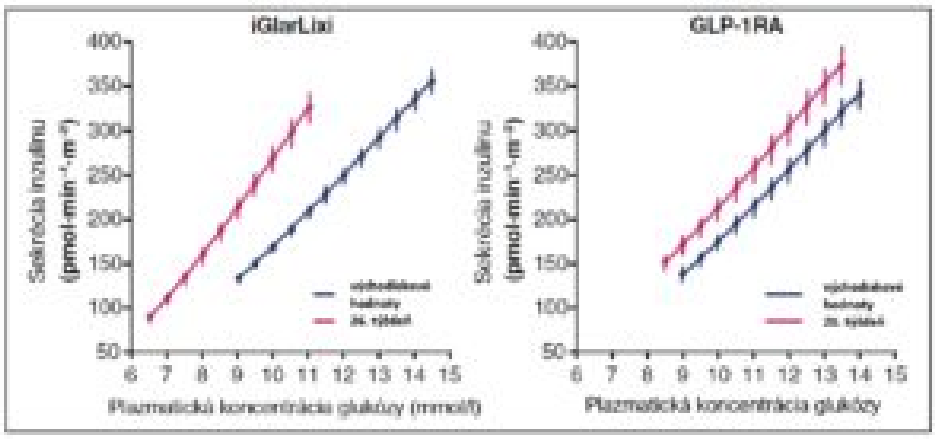
Na druhej strane sa zvýšila inzulínová senzitivita medián o 35 % (p = 0,0032). Uvedené zistenia sú v súlade so súčasnými predstavami o inverznom vzťahu medzi hodnotami HbA_{1c} alebo plazmatickej koncentrácie glukózy a senzitivitou β-buniek ku glukóze, čo sa vysvetľuje efektom glukotoxicity (Ferrannini et al., 2022).

Hodnoty plazmatickej koncentrácie C-peptidu v časovom intervale dve hodiny po štandardnom jedle – porovnanie ramien s iGlarLixi a GLP-1 RA (priemerná hodnota + štandardná odchýlka) (Ferrannini et al., 2022).



Sekrécia inzulínu v závislosti od plazmatickej koncentrácie glukózy – porovnanie ramien s iGlarLixi a GLP-1 RA (priemerná hodnota + štandardná odchýlka) (Upravené podľa:

Ferrannini et al., 2022).



Pozitívny účinok iGlarLixi na funkciu β-buniek je daný mechanizmom účinku lixisenatidu, ktorý patrí medzi krátkodobo účinkujúce agonisty receptorov GLP-1. Intermitentne sa viaže na GLP-1 receptor, čo má za následok potenciáciu sekrécie inzulínu závislú od glykémie. Stimuluje sekréciu inzulínu pri zvýšenej hladine glykémie, ale nie pri normoglykémii, čo obmedzuje riziko hypoglykémie a súčasne potláča sekréciu glukagónu. Lixisenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím znižuje rýchlosť, ktorou sa absorbuje glukóza z potravy a objaví sa v obehu. Krátkodobo účinkujúce GLP-1 receptorové agonisty (lixisenatid, exenatid dvakrát denne), ktoré stimulujú GLP-1 receptory intermitentne, majú nižší účinok na sekréciu inzulínu nalačno a zároveň nevyvolávajú tachyfylaxiu spomalenia vyprázdňovania žalúdka. GLP-1 receptorové agonisty s dlhodobým účinkom (liraglutid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním, semaglutid, albiglutid, dulaglutid) kontinuálne aktivujú GLP-1 receptory, čo môže mať za následok ich postupnú desenzitizáciu, internalizáciu a následnú tachyfylaxiu vo vzťahu k spomaleniu vyprázdňovania žalúdka (Chun & Butts, 2020; Wysham & Shubrook, 2020). **S uvedenými poznatkami je v zhode poznanie, že lixisenatid zlepšuje kontrolu glykémie aj u pacientov v pokročilých štádiách DM 2 s nedostatočnou funkciou β-buniek** (Yabe et al., 2016; Bonadonna et al., 2017).

Samozrejme, treba pripomenúť aj efekt skorého nasadenia inzulínu v prípade liečby DM 2. Dnes sa akceptuje, že včasné podanie inzulínu po diagnostikovaní DM 2 chráni β-bunky pred ďalšou stratou ich funkcie, tzv. vyčerpaním (Wysham & Shubrook, 2020).

Dôležitou skutočnosťou pre klinickú prax je poznatok, že fixná kombinácia iGlarLixi predstavuje efektívne riešenie glykémie bez ohľadu na trvanie DM 2 a hodnoty C-peptidu nalačno (miera funkčnosti β-buniek pankreasu). Tým sa líši od iných antidiabetík s účinkom založeným na stimulácii β-buniek, ktorých účinnosť môže klesať s dĺžkou trvania ochorenia. Uvedený poznatok je v súlade s dnešným poznaním, že hodnoty C-peptidu negatívne korelujú s trvaním ochorenia (Del Prato et al., 2020).

Výsledky klinickej štúdie ukázali, že liečba s IGlarLixi v porovnaní s GLP-1 RA vedie nielen k zlepšeniu kontroly glykémie u osôb s DM 2, ale aj k celkovému zlepšeniu funkcie β-buniek pankreasu, čo môže priniesť ďalší úžitok osobám s diabetom 2. typu (Ferrannini et al., 2022).

Literatúra

1. *Aroda, V.R. et al. (2016): Diabetes Care, 39, 1972–1980*
2. *Bonadonna, R.C. et al. (2017): Diabetes Metab. Res. Rev., 33, e2897*
3. *Blonde, L. et al. (2019): Diabetes Care, 42, 2108–2116*
4. *DeFronzo, R.A. et al. (2013): Diabetes Care, 36 (Suppl. 2), S127-S138*
5. *Del Prato, S. et al. (2020): Diabetes Obes. Metab., 22, 1567–1576*
6. *Ferrannini, E. et al. (2022): Diabetes Obes. Metab., 24, 1159–1165*

7. *Chun, J.H., Butts, A. (2020) JAAPA, 33, 3-18*
8. *Saisho, Y. (2015): World J. Diabetes, 15, 6, 109-124*
9. *White, M.G. et al (2016): Diabetes Care, 39, 2080–2088*
10. *Wysham, C., Shubrook, J. (2020): Postgrad. Med., 8, 676-686*
11. *Yabe, D. et al. (2016): J. Diabetes & Compl., 30, 1385–139*