

## Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης Degludec σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

**Τ. Διδάγγελος**  
**Ε. Καρλάφτη**  
**Κ. Τζιόμαλος**  
**Α. Μουρουγλάκης**  
**Δ. Στογιάννου**  
**Σ. Αλλαγιέτ**  
**Α. Σοφογιάννη**  
**Α. Χατζητόλιος**

### Περίληψη

**Σκοπός:** Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ινσουλίνης degludec σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1).

**Ασθενείς και μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 31 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (62,1% άνδρες, ηλικίας  $45,5 \pm 17,6$  έτη) για 2 έτη, στους οποίους χορηγήθηκε ινσουλίνη degludec σε αντικατάσταση άλλης βασικής ινσουλίνης (glargine U100, detemir). Οι ασθενείς λάμβαναν για έναν χρόνο την ινσουλίνη glargine U100 ή detemir και μετά την αλλαγή για έναν χρόνο ινσουλίνη degludec. Επίσης, πραγματοποιήθηκε εργαστηριακός έλεγχος και κατεγράφησαν ανθρωπομετρικά στοιχεία και ιατρικό ιστορικό πριν την αλλαγή της βασικής ινσουλίνης καθώς επίσης και έναν χρόνο μετά.

**Αποτελέσματα:** Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη 24 (77,4%) ασθενείς λάμβαναν ινσουλίνη glargine U100 και 7 (22,6%) ινσουλίνη detemir. Κατά το χρονικό διάστημα 12 μηνών πριν την αλλαγή σε ινσουλίνη degludec, 29 ασθενείς (94,4%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα μη σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο (μέσος όρος  $12,7 \pm 3,7$  επεισόδια, εκ των οποίων  $4,6 \pm 1,9$  επεισόδια συνέβησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας). Κατά το χρονικό διάστημα 12 μηνών μετά την αλλαγή σε ινσουλίνη degludec, 4 ασθενείς (12,9%) εμφάνισαν μη σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο (1, 2, 1 και 3 επεισόδια αντίστοιχα, εκ των οποίων κανένα δεν συνέβη κατά τη διάρκεια της νύχτας). Κατά την έναρξη της ινσουλίνης degludec, τα επίπεδα HbA1c και γλυκόζης πλάσματος ήταν  $7,0 \pm 0,6\%$  και  $130 \pm 15$  mg/dl αντίστοιχα κι ελαττώθηκαν μετά από 12 μήνες σε  $6,1 \pm 0,2\%$  και  $100 \pm 9$  mg/dl αντίστοιχα ( $p < 0,001$  και για τις 2 συγκρίσεις). Το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε κατά την αγωγή με ινσουλίνη degludec. Η δόση της ινσουλίνης degludec δεν διέφερε από τη δόση της προηγούμενης βασικής ινσουλίνης και η δόση της γευματικής ινσουλίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά.

**Συμπεράσματα:** Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η αντικατάσταση των άλλων βασικών ινσουλινών με ινσουλίνη degludec ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς αύξηση του βάρους ή των μονάδων ινσουλίνης.

Διαβητολογικό Κέντρο,  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

### Εισαγωγή

Ο άριστος γλυκαιμικός έλεγχος, όπως αυτός έχει καθορισθεί με βάση τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και μικροαγ-

γειακές επιπλοκές σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και 2<sup>1-9</sup>. Ειδικότερα, για τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1, έχει παρατηρηθεί υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και μάλιστα τα καρδιαγγειακά αίτια είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας των ατόμων με ΣΔ μεγάλης διάρκειας. Στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των καρδιαγγειακών επεισοδίων συμβάλλουν ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος, η ανάπτυξη των μικροαγγειακών επιπλοκών και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, και η μεγάλη μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου πιθανόν να συμβάλλει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από τα παραπάνω συνεπάγεται η επιτακτική ανάγκη βελτίωσης του μεταβολικού ελέγχου με ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων [στόχος ρύθμισης του διαβήτη είναι να επιτευχθούν οι όσο το δυνατό χαμηλότερες τιμές γλυκόζης (εντός των φυσιολογικών ορίων 70-110 mg/dl) στο αίμα, χωρίς όμως συχνές ή και σοβαρές υπογλυκαιμίες], αλλά και της μικρότερης συχνότητας εμφάνισης μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών και μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με ΣΔ τύπου 1<sup>1-4</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η εντατική θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 οδηγεί σε μακροπρόθεσμες μειώσεις τόσο σε θανατηφόρα, όσο και σε μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια<sup>5</sup>.

Επιπλέον, φαίνεται ότι η βασική ινσουλίνη μακράς διάρκειας παρέχει περισσότερο σταθερό γλυκαιμικό έλεγχο από ό,τι η ενδιάμεση ισοφανική ινσουλίνη. Διευκρινιστικά, ο όρος βασική ινσουλίνη αναφέρεται στην ινσουλίνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας μεταξύ των γευμάτων κατά την διάρκεια της νύχτας. Η χρήση των αναλόγων ινσουλίνης μακράς δράσης (τα οποία χρησιμοποιούνται για να υποκαταστήσουν τη βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας), ιδανικά θα έπρεπε να καταστέλλει την παραγωγή της γλυκόζης μεταξύ των γευμάτων και κατά τη διάρκεια της νύχτας και έτσι να χαρακτηρίζεται από μικρή μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας, βελτιωμένες τιμές πρωινής γλυκόζης ορού, μειωμένη συχνότητα νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και συνολικού αριθμού υπογλυκαιμιών, μακρά δράση και ταχεία έναρξη δράσης<sup>6-10</sup>.

Παρότι, με τα προηγούμενα ανάλογα ινσουλί-

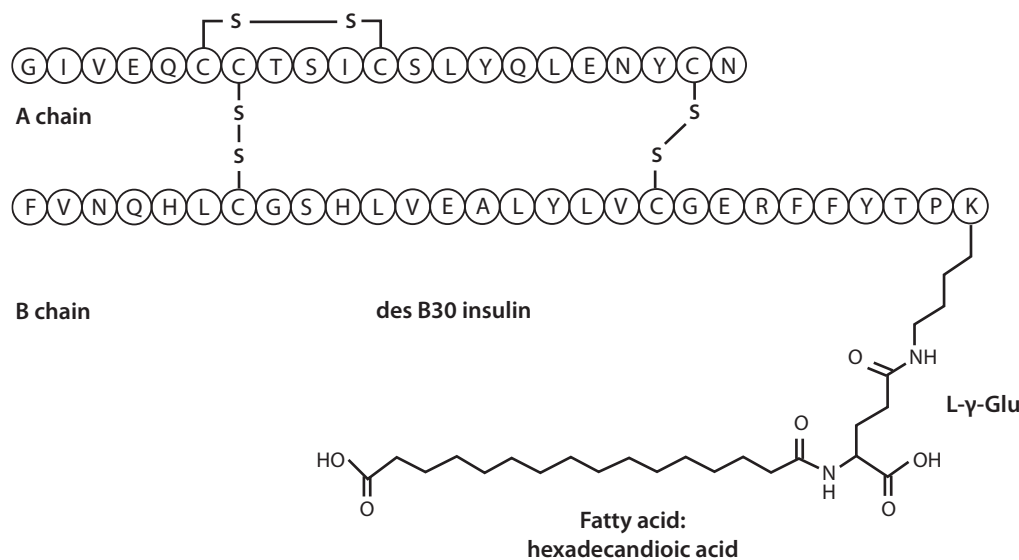
νης μακράς δράσης έχει βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, η χρήση τους παρουσιάζει σοβαρά μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, τα συχνά επεισόδια υπογλυκαιμιών και η μη ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, τα οποία χρησιμοποιούν τα ανάλογα αυτά, αποτελούν ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα, επειδή δεν έχουν 24ωρη δράση<sup>11</sup>.

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι προηγούμενοι τύποι ινσουλινών μακράς δράσης είναι η ινσουλίνη glargine U100 και η ινσουλίνη detemir<sup>12</sup>.

Στα άτομα με ΣΔ τύπου 1, απαιτείται η χορήγηση της ινσουλίνης detemir 2 φορές ημερησίως για την αποτελεσματικότερη γλυκαιμική ρύθμισή τους, ενώ αναφορικά με τα άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη glargine U100 έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 15%-30% αποτυχία 24ωρης γλυκαιμικής ρύθμισης<sup>13</sup>. Πιο συγκεκριμένα, για την ινσουλίνη detemir, ακόμη και η χορήγησή της 2 φορές ημερησίως φάνηκε ότι δεν πέτυχε την ιδανική γλυκαιμική ρύθμιση των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, ενώ η ινσουλίνη glargine U100 εμφανίζει απογευματινές προγευματικές υπεργλυκαιμίες, ειδικά όταν η χορήγηση πραγματοποιείται πριν την κατάκλιση<sup>14,15</sup>. Από τα παραπάνω, προκύπτει η ανάγκη χρήσης άλλης βασικής ινσουλίνης, η οποία να παρακάμπτει τις προαναφερόμενες δυσχέρειες.

Η βασική ινσουλίνη χρησιμοποιείται είτε στα πλαίσια εντατικοποιημένου σχήματος θεραπείας, είτε σε συνδυασμό με δισκία σε ΣΔ τύπου 2 και συνήθως επιλέγεται κάποιο ανάλογο μακράς δράσης. Η δόση της βασικής ινσουλίνης εξαρτάται τόσο από την εναπομείνουσα εκκριτική ικανότητα του παγκρέατος, όσο και από τον βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Έτσι η τιτλοποίηση της δόσης της εξαρτάται από την τιμή του πρωινού σακχάρου νηστείας και όχι από την αντίστοιχη βραδινή τιμή<sup>15</sup>.

Η ινσουλίνη degludec είναι ένα ανάλογο βασικής ινσουλίνης μακράς δράσης, το οποίο προκύπτει από την τροποποίηση του ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης, μέσω της διαγραφής ενός αμινοξέος και της σύζευξης εξαδεκανοδιοϊκού οξέος (Εικ. 1). Η τροποποίηση αυτή ευνοεί τον σχηματισμό ενός πολυεξαμερούς ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό, από όπου η ινσουλίνη αποδεσμεύεται με αργό ρυθμό. Έτσι, η ινσουλίνη degludec δεν χαρακτηρίζεται από δραστηριότητα αιχμής (peak activity), ενώ εμφανίζει παρατεταμένη δράση. Πιο συγκεκριμένα,



Εικόνα 1. Μοριακή δομή της ινσουλίνης Degludec.

αναφέρεται ότι η διάρκεια δράσης της είναι έως και 42 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 25 ώρες. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθιστούν την ινσουλίνη degludec κατάλληλη για χορήγηση άπαξ ημερησίως<sup>16</sup>.

Η ινσουλίνη degludec κυκλοφόρησε στην ελληνική αγορά προ τριετίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ινσουλίνης degludec σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 για χρονικό διάστημα ενός έτους.

### Ασθενείς – Μέθοδοι

Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, 20 (62,1%) ήταν άνδρες, με μέση ηλικία του συνόλου των ατόμων 45,5±17,6 έτη και μέση διάρκεια ΣΔ 24,4±11,8 έτη. Η μελέτη διήρκεσε 2 έτη και καταγράφηκαν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, βιοχημικές και μεταβολικές παράμετροι, σωματομετρικά χαρακτηριστικά και ο αριθμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων (Πίν. 1). Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους τα άτομα ελάμβαναν βασική ινσουλίνη μακράς δράσης glargine U100 ή detemir και είχαν πολύ καλό μεταβολικό έλεγχο με μέση HbA1c 7,0%±0,6%. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους, στα άτομα αυτά χορη-

Πίνακας 1. Μετρούμενες παράμετροι στην έναρξη και στο πέρας της μελέτης.

Παράμετροι	Μέσος όρος (έναρξη)	Μέσος όρος (μετά από 12 μήνες)	Στατιστική σημαντικότητα διαφοράς μέσων όρων
HbA1c (%)	7,0±0,6	6,1± 0,2	p<0,001
Ht (%)	43±2,1	42,7±2,7	ΜΣ
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27±3,4	26,9±4,2	ΜΣ
SGOT (IU/L)	36±6	39±3	ΜΣ
SGPT (IU/L)	49±5	43±4	ΜΣ
Chol (mg/dl)	188±22	181±19	ΜΣ
HDL (mg/dl)	45±5,9	43±8	ΜΣ
Τριγλυκ. (mg/dl)	180±22	189±30	ΜΣ
Ουρία (mg/dl)	45±5,1	42±4,4	ΜΣ
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,4±0,7	1,3±0,4	ΜΣ
Glu (mg/dl)	130±15	100±9	p<0,001

γήθηκε ινσουλίνη degludec σε αντικατάσταση της προηγουμένως χορηγούμενης βασικής ινσουλίνης.

Η στατιστική σύγκριση αφορά τις προαναφερόμενες παραμέτρους κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους σε σχέση με αυτές του δεύτερου έτους. Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι δοσολογίες των βασικών ινσουλινών.

### Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS V.23. Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας ίσο του 0,05 (p=0,05). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα του δείγ-

ματος με τον έλεγχο Shapiro Wilk και η κατανομή των δεδομένων ήταν κανονική. Οι μέσες τιμές για τις παραμέτρους που αναλύθηκαν έγιναν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων.

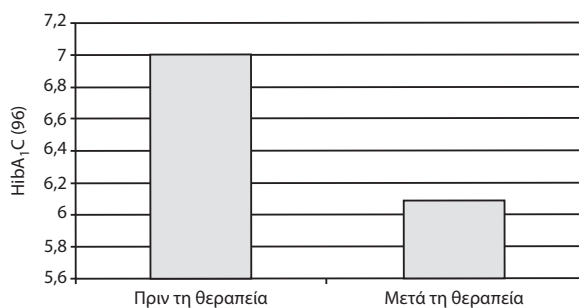
### Αποτελέσματα

Οι ασθενείς ελάμβαναν ινσουλίνη glargine U100 σε ποσοστό 77,4% ή ινσουλίνη detemir σε ποσοστό 22,6%, κατά την διάρκεια του πρώτου έτους. Κατά το χρονικό διάστημα 12 μηνών πριν την αλλαγή σε ινσουλίνη degludec, 29 ασθενείς, δηλαδή ποσοστό 94,4%, εμφάνισαν τουλάχιστον 1 μη σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο. Ο μέσος όρος των μη σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν 12,7 (με μέση απόκλιση  $\pm 3,7$  επεισόδια), εκ των οποίων τα 4,6 επεισόδια (με μέση απόκλιση  $\pm 1,9$  επεισόδια) συνέβησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας. Κατά το χρονικό διάστημα των 12 μηνών μετά την αλλαγή σε ινσουλίνη degludec, 4 ασθενείς, ποσοστό 12,9%, εμφάνισαν μη σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο (1, 2, 1 και 3 επεισόδια αντίστοιχα), εκ των οποίων κανένα δε συνέβη κατά τη διάρκεια της νύχτας.

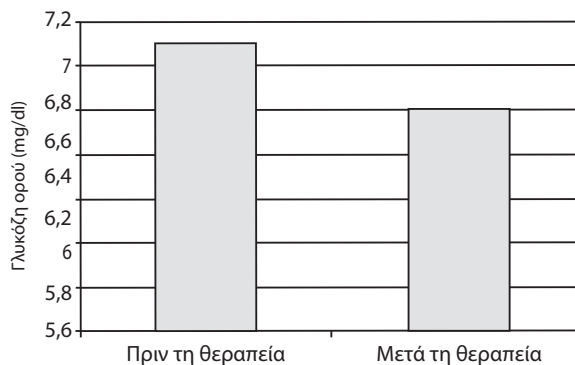
Κατά την έναρξη της ινσουλίνης degludec, τα επίπεδα HbA<sub>1c</sub> και γλυκόζης πλάσματος ήταν  $7,0 \pm 0,6$  % και  $130 \pm 15$  mg/dl αντίστοιχα και ελαττώθηκαν μετά από 12 μήνες σε  $6,1 \pm 0,2$  % και  $100 \pm 9$  mg/dl αντίστοιχα ( $p < 0,001$  και για τις 2 συγκρίσεις) (Διάγραμμα. 1, 2).

Το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε κατά την αγωγή με ινσουλίνη degludec (Διάγραμμα. 3).

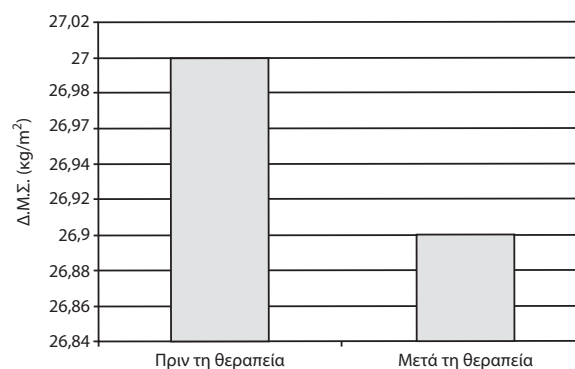
Η δόση της ινσουλίνης degludec δεν διέφερε από τη δόση της προηγούμενης βασικής ινσουλίνης και η δόση της γευματικής ινσουλίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά.



**Διάγραμμα 1.** Μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, πριν και μετά τη θεραπεία.



**Διάγραμμα 2.** Μεταβολή της γλυκόζης ορού, πριν και μετά τη θεραπεία.



**Διάγραμμα 3.** Μεταβολή του δείκτη μάζας σώματος, πριν και μετά τη θεραπεία.

### Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με πολύ καλή προηγούμενη γλυκαιμική ρύθμιση (HbA<sub>1c</sub>,  $7,0\% \pm 0,6\%$ ), η αντικατάσταση των άλλων βασικών ινσουλινών με ινσουλίνη degludec ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς αύξηση του βάρους ή των μονάδων ινσουλίνης μετά από έναν χρόνο χορήγησης.

Τα δεδομένα της μελέτης μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα σε μετα-ανάλυση, η οποία συγκρίνει τα αποτελέσματα χορήγησης glargine U100 ινσουλίνης, με αυτά της χορήγησης degludec ινσουλίνης, καταδεικνύεται ότι η ινσουλίνη degludec σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νυκτερινής υπογλυκαιμίας, αλλά και με σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στις τιμές της γλυκόζης νηστείας. Η ίδια μεταανάλυση αναφέρει ότι με τη χορήγηση degludec ινσουλίνης, χρειάστηκαν χαμηλότερες συνολικές δόσεις ινσουλίνης<sup>17</sup>.

Επιπλέον, σε μελέτη στην οποία συγκρίνεται η διακύμανση των τιμών γλυκόζης σε άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη degludec, σε σχέση με αυτή των ατόμων που λαμβάνουν ινσουλίνη glargine U100, βρέθηκε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος επιτυγχάνεται με μικρότερες δόσεις ινσουλίνης degludec<sup>4</sup>.

Επιπρόσθετα, μελέτη παρατήρησης καταδεικνύει ότι η αλλαγή από δύο φορές ημερησίως ινσουλίνης glargine U100 ή detemir σε μία φορά την ημέρα ινσουλίνη degludec για 12 εβδομάδες, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, μειώνει την HbA1c, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, τον χρόνο ανάνηψης από την υπογλυκαιμία και τη μεταβλητότητα των τιμών της γλυκόζης πλάσματος<sup>11</sup>. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση του φόβου των ατόμων για την υπογλυκαιμία, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, αλλά και για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων<sup>18</sup>.

Η ινσουλίνη degludec αποτελεί το πρώτο ανάλογο βασικής ινσουλίνης, με παρατεταμένη δράση, μεγαλύτερη του 24ώρου με σταθερά επίπεδα στο αίμα και οι φαρμακοκινητικές της ιδιότητες φαίνεται ότι υπερτερούν έναντι της ινσουλίνης glargine U100 και detemir<sup>19</sup>.

Επιπλέον, μελέτη που αφορά άτομα με ΣΔ τύπου 1 ιαπωνικής καταγωγής, αναφέρει ότι η χρήση της ινσουλίνης degludec, έναντι της χρήσης της ινσουλίνης glargine U100, βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και μειώνει τα επεισόδια των υπογλυκαιμιών, ιδιαίτερα στα άτομα που ελάμβαναν 2 φορές ημερησίως glargine U100<sup>20</sup>.

Παρόμοια αποτελέσματα που αναδεικνύουν το βελτιωμένο γλυκαιμικό προφίλ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, στα οποία χορηγείται ινσουλίνη degludec, αναφέρονται και σε μελέτες που συμπεριλαμβάνουν άτομα της καυκάσιας φυλής<sup>21</sup>.

Επιπρόσθετα, μελέτη που αφορά άτομα κάτω των 18 ετών, με ΣΔ τύπου 1, δείχνει ότι ο αριθμός των υπογλυκαιμιών με τη χρήση της ινσουλίνης degludec, συγκριτικά με τη χρήση της ινσουλίνης glargine U100 είναι παρόμοιος<sup>22</sup>.

Πιο πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για υπογλυκαιμία, η θεραπεία με ινσουλίνη degludec σε σχέση με τη θεραπεία με ινσουλίνη glargine U100, μειώνει τον συνολικό αριθμό των συμπτωματικών υπογλυκαιμικών επεισοδίων<sup>23</sup>.

Ακόμη, σε πρόσφατη μελέτη που συγκρίνει τα αποτελέσματα χορήγησης ινσουλίνης degludec σε σχέση με αυτά της ινσουλίνης glargine U300, παρατηρήθηκε ότι η χρήση της ινσουλίνης degludec εμφανίζει μικρότερη διακύμανση τιμών ανά μέρα, αλλά και κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας, ενώ επιπλέον εξασφαλίζει ένα πιο σταθερό αποτέλεσμα μείωσης της γλυκόζης, το οποίο διευκολύνει την τιτλοποίηση και επιτρέπει τον αυστηρότερο έλεγχο της γλυκόζης, με ταυτόχρονα μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας<sup>24</sup>.

Αναφορικά με τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, η χρησιμότητα της μείωσής τους αναδεικνύεται και από το γεγονός ότι τα επαναλαμβανόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Επίσης, τα συχνά επεισόδια – και ιδιαίτερα τα νυκτερινά, τα οποία συνήθως δεν γίνονται αντιληπτά από τους ασθενείς – ενοχοποιούνται για τη δημιουργία του σοβαρού κλινικού συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας<sup>25</sup>. Ταυτόχρονα, η υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένη θνησιμότητα στα άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη<sup>26</sup>. Η επικινδυνότητα της υπογλυκαιμίας γίνεται κατανοητή ιδιαίτερα στις περιπτώσεις της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, δηλαδή όταν ο ασθενής μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αδυνατεί να αντιληφθεί την επόμενη υπογλυκαιμία, γιατί δεν εμφανίζει τα νευρογενή συμπτώματα και αυτή εκδηλώνεται με τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα<sup>27</sup>.

Βέβαια, ο κίνδυνος θνησιμότητας, οποιασδήποτε αιτίας, αλλά και καρδιαγγειακής αιτιολογίας, στα άτομα με ΣΔ τύπου 1, ακόμη και με καλή γλυκαιμική ρύθμιση, φαίνεται να είναι διπλάσιος σε σχέση με άλλες πληθυσμιακές ομάδες<sup>28</sup>. Παρ' όλα αυτά, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να μειώνει μακροπρόθεσμα τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ αλλά και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>4,29</sup>. Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με ινσουλίνη degludec, συγκριτικά με τη θεραπεία με ινσουλίνη glargine U100, εμφάνισε την ίδια συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ ταυτόχρονα μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα των σοβαρών και των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων με την ινσουλίνη degludec μετά από 30 μήνες παρακολούθησης<sup>30</sup>.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης είναι η μεγάλη διάρκεια, οι καλά χαρακτηρισμένοι ασθενείς και η παρουσίαση δεδομένων από την καθ' ημέρα κλινική πρακτική.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών, οι οποίοι συμμετείχαν σε αυτή.

Οι διαφορές μεταξύ των μελετών και των αποτελεσμάτων της δικής μας μελέτης, δύναται να οφείλονται στα διαφορετικά κλινικά πληθυσμιακά χαρακτηριστικά, στον σχεδιασμό της μελέτης ή την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών.

## Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με προηγούμενο πολύ καλό μεταβολικό έλεγχο, η αντικατάσταση των άλλων βασικών ινσουλινών με ινσουλίνη degludec ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και βελτιώνει περαιτέρω τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς αύξηση του βάρους σώματος και των μονάδων ινσουλίνης. Οι ευεργετικές αυτές δράσεις πιθανόν να συμβάλλουν μακροχρονίως στη μείωση των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και της θνησιμότητας.

## Abstract

**Didangelos T, Karlafti E, Tziomalos K, Mourouglakis A, Stogianou D, Alkayiet S, Sofogianni A, Hatzitolios A. Safety and efficacy of insulin Degludec in patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2017; 4: 364-370.**

**Aim:** To evaluate the safety and efficacy of insulin degludec in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Patients and methods:** We studied 31 patients with T1DM (61.3% males, mean age 45.5±17.6 years), who were switched to insulin degludec after at least two years of treatment with another basal insulin. Patients were followed up another year after switching to insulin degludec.

**Results:** Patients were previously treated with insulin glargine (77.4%) or detemir (22.6%). During the 24 months prior to the switch to insulin degludec, 29 patients (93.5%) experienced at least 1 non-severe hypoglycemic episode (mean 12.7±3.7 episodes, among which 4.6±1.9 occurred during nighttime). During the 12 months after the switch to insulin degludec, 4

patients (12.9%) experienced a non-severe hypoglycemic episode (1, 2, 1 and 3 episodes, respectively, among which none occurred during nighttime). At the time of switch to insulin degludec, HbA1c and plasma glucose levels were 7.0±0.6% and 130±15 mg/dl, respectively, and after 12 months decreased to 6.1±0.2% and 100±9 mg/dl, respectively (p<0.001 for both comparisons). No change observed on body weight, on dose of insulin degludec vs previously administered insulin and on the prandial insulin, during treatment with insulin degludec.

**Conclusions:** In patients with T1DM, switching from other basal insulins to insulin degludec reduces the risk of hypoglycemia and improves glycemic control without body weight gain and without a need to increase insulin doses.

## Βιβλιογραφία

1. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Χρόνιες διαβητικές επιπλοκές και ρύθμιση διαβήτη σε: Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 424-429.
2. The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-53.
4. Onda Y, Nishimura R, Ando K, Takahashi H, Tsujino D, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study. Diabetes Res Clin Pract 2016; 120: 149-55.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-53.
6. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes 2000; 49: 2142-8.
7. David M. Nathan and for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. Diabetes Care 2014; 37: 9-16.
8. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care 1987; 10: 1-19.

9. *Paromita King, Ian Peacock, Richard Donnelly*. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 643-8.
10. *Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K*. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2005-6.
11. *Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, Mariano V, Boscarì F, Cipponeri E, Maran A, Avogaro A, Fadini GP, Bruttomesso D*. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 1112-9.
12. *Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T*. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 290-9.
13. *Ashwell SG, Gebbie J, Home PD*. Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal times. *Diabet Med* 2006; 23: 46-52.
14. *Perea V, Amor A, Gimenez M, Blanco J, Coget I*. Glycemic variability measures in a group of subjects with type 1 diabetes and repeated severe and non-severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 289-90.
15. *Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, Herrero P, Georgiou P, Tomson H, et al*. Glycemic variability and its impact on quality of life in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 10: 60-6.
16. *Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jenssen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U*. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104-14.
17. *Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC*. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther*. 2014; 5: 435-46.
18. *Cryer PE*. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169e76.
19. *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. *Pharm Res* 2012; 29: 2104-14.
20. *Urakami T, Kuwabara R, Aoki M, Okuno M, Suzuki J*. Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes. *Endocr J* 2016; 63: 159-67.
21. *Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et al*. Distinct prandial and basal- glucose- lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2014; 5: 255-65.
22. *Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J*. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 2017; 64: 133-40.
23. *Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M*. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 33-44.
24. *Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL*. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1032-9.
25. *Bakatselos O, Spyridon*. Hypoglycemia Unawareness. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93 Suppl. 1: S92-S96.
26. *Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK*. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38: 316-22.
27. *Bacatselos SO, Karamitsos DT, Kourtoglou GI, et al*. Hypoglycemia unawareness in Type I diabetic patients under conventional insulin treatment. *Diab Nutr Metab* 1995; 8: 267-75.
28. *Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A*. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972-82.
29. *Teleb M, Popp Switzer M, Elhanafi S, Elfar A, San Juan ZT*. Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 29.
30. *Marso S, McGuire D, Zinman B, et al*. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-32.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Ινσουλίνη degludec  
 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1  
 Ινσουλinoθεραπεία

**Key-words:**

Degludec insulin  
 Diabetes Mellitus type 1  
 Insulin therapy