

Διερεύνηση κλινικών και γενετικών παραγόντων που προβλέπουν επιτυχή απάντηση στη λιραγλουτίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Α. Κυριακίδου¹
Α. Κυριάζου¹
Θ. Κουφάκης¹
Ι. Βασιλόπουλος²
Ι. Αβραμίδης³
Σ. Μπαλταγιάννης⁴
Δ.Γ. Γουλής⁵
Κ. Κώτσα¹

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7202877 (T>G) στο γονίδιο *CTRB1/2* και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη – αναφορικά τόσο με τη γλυκαιμική ρύθμιση όσο και με τη μείωση του σωματικού βάρους (ΣΒ) – σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

Υλικό και Μέθοδοι: Εξετάσαμε αναδρομικά τα αρχεία 116 ασθενών οι οποίοι ήταν σε θεραπεία με λιραγλουτίδη για τουλάχιστον 6 μήνες και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τη φορία του πολυμορφισμού. Ως καλή γλυκαιμική ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε: 1. Επίτευξη ή διατήρηση HbA1c <7% ή 2. Μείωση της HbA1c > 1%. Καλή ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση του ΣΒ ορίστηκε η απώλεια >3% αυτού. Τα δεδομένα αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη της αγωγής με λιραγλουτίδη, στους 3 και 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου βρέθηκε 16%. 81 (70%) και 77 (66%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως καλοί απαντητές σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία και το ΣΒ, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μία μη σημαντική τάση για καλύτερη ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη των φορέων του πολυμορφισμού σε ό,τι αφορά τη γλυκαιμία (OR: 1,25, 95%CI: 0,4-3,8, $p=0,69$) και το ΣΒ (OR: 1,12, 95% CI: 0,4-3,2, $p=0,84$). Υψηλότερη HbA1c (OR: 1,45, 95% CI: 1,05-2,1, $p=0,048$) και χαμηλότερο ΣΒ (OR: 0,97, 95% CI: 0,94-0,99, $p=0,011$) κατά την έναρξη της θεραπείας συσχετίστηκαν με καλύτερη γλυκαιμική ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη. Αντίθετα, το υψηλότερο ΣΒ σχετίστηκε με χειρότερη ανταπόκριση στην απώλεια βάρους (OR: 0,97, 95% CI: 0,95-0,99, $p=0,027$).

Συμπεράσματα: Τα ευρήματά μας δεν υποστηρίζουν σημαντικό ρόλο του πολυμορφισμού *CTRB1/2* rs7202877 στην ανταπόκριση στην αγωγή με λιραγλουτίδη. Ωστόσο, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικούς δείκτες για τη μελλοντική ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση της γλυκαιμίας και την απώλεια ΣΒ.

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ,

² Τμήμα Βιολογίας, Τομέας Γενετικής Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Πανεπιστήμιο Πατρών

³ Διαβητολογικό Κέντρο, Παθολογική Κλινική, ΓΝ Παπανικολάου Θεσσαλονίκης

⁴ Εξωτερικό Ιατρείο Σακχαρώδη Διαβήτη, ΓΝ Καστοριάς

⁵ Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ

Εισαγωγή

Οι αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 Receptor Agonists – GLP-1 RAs) αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων, που έχει προσφάτως προστεθεί στη φαρέτρα αντιμετώπισης του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Οι GLP-1 RAs ρυθμίζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος κατά γλυκοζοεξαζωμένο τρόπο, με αποτέλεσμα τον ελάχιστο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Παράλληλα, μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω των αντι-αθηροσκληρωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους, προωθούν την απώλεια σωματικού βάρους (ΣΒ), ενώ η χορήγησή τους φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.¹

Η λιραγλουτίδη είναι ένας μακράς δράσης GLP-1 RA που έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με τη χορήγηση μετφορμίνης σε δοσολογία 1,2 mg, η οποία μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι τα 1,8 mg.² Σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με ΣΔτ2, όπως ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η λιραγλουτίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπευτική αντιδιαβητική αγωγή ή τη γλυκαιμική ρύθμιση.³ Στη μελέτη LEADER, η χορήγηση λιραγλουτίδης συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου.⁴ Επιπλέον, χρησιμοποιείται για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στη δοσολογία των 3 mg, ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔτ2.⁵

Παρ' όλη την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2, έχει διαπιστωθεί μεταβλητότητα στην απόκριση των ασθενών στην αγωγή με GLP-1 RAs, καθώς ένα υψηλό ποσοστό ασθενών δεν μπορεί να πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους.⁶ Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες και την καθημερινή κλινική πράξη, ένα ποσοστό 10%-25% των ατόμων με ΣΔτ2 δεν ανταποκρίνεται θετικά στη θεραπεία με GLP-1 RA, κυρίως όσον αφορά τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), το οποίο πιθανόν να μπορεί να προ-

βλεφθεί βάσει του γενετικού προφίλ του εκάστοτε ασθενή και της ύπαρξης δεικτών που συσχετίζονται είτε με τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου είτε με παραμέτρους της παθοφυσιολογίας της ασθένειας.^{7,8}

Η ιατρική ακριβείας αναζητά γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που θα μπορούσαν να ενισχύσουν το όφελος μιας παρέμβασης, όταν αυτή εφαρμόζεται σε κάποιο άτομο με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η βασική διαφορά της ιατρικής ακριβείας από την καθιερωμένη ιατρική προσέγγιση είναι η χρήση σύνθετων δεδομένων, ώστε να χαρακτηριστεί η κατάσταση της υγείας ενός ατόμου, η προδιάθεση για τη νόσο, η πρόγνωση και η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Η φαρμακογενετική αποτελεί ένα ερευνητικό πεδίο της ιατρικής ακριβείας, το οποίο μελετά την επίδραση γενετικών πολυμορφισμών στην απόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία, υποθέτοντας πως η ετερογενής γενετική αρχιτεκτονική των ατόμων με ΣΔτ2 μπορεί να συσχετισθεί με τη μεταβλητότητα στην απάντηση στην εκάστοτε αγωγή.^{7,8} Λαμβάνοντας υπόψη τη σύνθετη παθοφυσιολογία του ΣΔτ2 και την ποικιλία των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, καθίσταται απαραίτητο να αναγνωριστεί ποια θεραπεία λειτουργεί καλύτερα στον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Έχει υποτεθεί πως συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί παρουσιάζουν συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη. Οι κλινικές εφαρμογές του γενετικού μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs7202877 (T>G) στο γονίδιο *C-TRB1/2* δεν έχουν ερευνηθεί εκτενώς.⁹ Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη σχετικά με τη γλυκαιμική ρύθμιση και με τη μείωση του ΣΒ. Επιπλέον, εξετάστηκε μια σειρά κλινικών παραμέτρων, προκειμένου να εντοπιστούν πιθανοί προβλεπτικοί παράγοντες απόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτίδη.

Υλικό – Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, στην οποία αξιολογήθηκαν τα αρχεία 200 ασθενών με ΣΔτ2 από το Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτε-

λείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, το Διαβητολογικό Κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου» και από τα εξωτερικά ιατρεία ΣΔ του Γενικού Νοσοκομείου Καστοριάς. Οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφο συγκατάθεσης εγκεκριμένο από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης πριν από την έναρξη της μελέτης.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα εξής: α) διάγνωση ΣΔτ2, που καθορίστηκε με τα κριτήρια της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ),¹⁰ β) ηλικία ≥ 18 ετών και γ) θεραπεία με λιραγλουτίδη για τουλάχιστον 6 συνεχόμενες μήνες πριν από την έναρξη της μελέτης. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: διάγνωση άλλων τύπων διαβήτη, θεραπεία με κάποιο διαφορετικό GLP-1 RA, οποιαδήποτε προηγούμενη έκθεση σε GLP-1 RA, καθώς και ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες μείωσης ΣΒ. Ασθενείς εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη σε περίπτωση που τα απαιτούμενα κλινικά, εργαστηριακά ή γονοτυπικά δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα κατά την έναρξη ή 3 ή 6 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης της λιραγλουτίδης.

Πρωτόκολλο της μελέτης

Καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά δεδομένα και εργαστηριακές δοκιμές για κάθε συμμετέχοντα σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία: α) τις πιο πρόσφατες τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας με λιραγλουτίδη, β) 3 και γ) 6 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία, την ηλικία διάγνωσης του ΣΔτ2, την προηγούμενη και ταυτόχρονη θεραπεία με υπογλυκαιμικούς παράγοντες, το βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το ύψος, τη γλυκόζη νηστείας και την HbA1c. Καταγράφηκε επίσης ο γονότυπος του κάθε συμμετέχοντα όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs7202877 στο γονίδιο *CTRB1/2*. Η προηγούμενη θεραπεία των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε σε τέσσερις ομάδες: ασθενείς υπό θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, ασθενείς υπό θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες και ινσουλίνη, ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με ινσουλίνη και ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία.

Οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν αρχικά σε α-

παντητές και μη απαντητές στη θεραπεία με λιραγλουτίδη, όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη λιραγλουτίδη: α) επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου που ορίζεται ως επίπεδο HbA1c $<7\%$ είτε στους 3 είτε στους 6 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, β) μείωση των αρχικών επιπέδων της HbA1c κατά $\geq 1\%$ μετά από 3 ή 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και γ) διατήρηση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c $<7\%$) που είχε ένας ασθενής πριν από τη μετάβαση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη, μετά από 3 ή 6 μήνες θεραπείας. Ασθενείς, οι οποίοι δεν κατάφεραν να εκπληρώσουν οποιοδήποτε από αυτά τα κριτήρια, χαρακτηρίστηκαν ως μη απαντητές. Η επιλογή αυτών των κριτηρίων βασίστηκε στην αξιολόγηση των κατευθυντήριων οδηγιών του National Institute of Health and Care Excellence (NICE)¹¹ και της ADA¹² σύμφωνα με τις οποίες ο θεραπευτικός στόχος για τους περισσότερους ενήλικες είναι η τιμή της HbA1c $<7\%$. Η επίτευξη ενός τέτοιου στόχου, καθώς και η μείωση κατά 1% της τιμής της HbA1c, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών στον ΣΔτ2.¹²⁻¹⁴ Στη συνέχεια, οι ασθενείς χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο ομάδες, ανάλογα με την απώλεια ΣΒ, ανεξάρτητα από την ανταπόκρισή τους στη γλυκαιμική ρύθμιση. Καλή ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση του ΣΒ ορίστηκε η απώλεια $\geq 3\%$ αυτού μετά από 3 ή 6 μήνες χορήγησης λιραγλουτίδης.¹¹

Γονοτύπηση του πολυμορφισμού rs7202877

Η γονοτύπηση του πολυμορφισμού rs7202877 πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, στο Πανεπιστήμιο Πατρών. Το γονιδιακό DNA πάρθηκε από δείγμα φλεβικού αίματος κάθε ασθενούς και στη συνέχεια διεξήχθη γονοτύπηση στο DNA κάθε συμμετέχοντα μέσω της τεχνικής της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (Real-Time PCR). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η Two-Step RT-PCR, με εφαρμογή του πρωτοκόλλου FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) για τη δημιουργία ανιχνευτών (probes), χρησιμοποιώντας το QuantiFast ProbePCR + 33 ROX Vial Kit (παρέχεται από την QIAGEN® Sample and Assay Technologies, Hilden, Γερμανία).

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών και για την κάθε υπό μελέτη παράμετρο ανταπόκρισης ξεχωριστά. Ο μέσος όρος και η μέση τυπική απόκλιση (SD) ή η διάμεση τιμή και το διατεταρτημοριακό διάστημα (IQR) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών, ενώ οι συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν την κατανομή των ποιοτικών μεταβλητών. Η σύγκριση της κατανομής του γονότυπου μεταξύ των απαντητών και των μη απαντητών στη θεραπεία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λογιστική παλινδρόμηση, υπολογίζοντας τους σχετικούς λόγους αναλογιών (Odds Ratio – ORs) και των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (Confidence Intervals – CIs). Οι συγκρίσεις των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων πραγματοποιήθηκαν με Student t-test για τις παραμετρικές μεταβλητές ή με Mann-Whitney test για τις μη παραμετρικές μεταβλητές, ενώ για τις συγκρίσεις των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test ή το Fisher's exact test. Τα προγνωστικά μοντέλα αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας λογιστική παλινδρόμηση για τις κατηγορικές εξαρτημένες μεταβλητές. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές, με p value <0,2, στη μονοπαραγοντική ανάλυση θεωρήθηκαν ως υποψήφιες για το πολυπαραγοντικό μοντέλο. Το χ^2 test πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ισορροπίας Hardy-Weinberg της κατανομής του γονότυπου. Το επικρατές γενετικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις. Ο γονότυπος TT ήταν η μία ομάδα, ενώ ο συνδυασμός των γονοτύπων TG και GG η δεύτερη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $\alpha=0,05$. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρησιμοποίηση του στατιστικού προγράμματος RStudio (version 1.1.463, RStudio, Inc., Boston, MA).

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισαγωγής, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 116 ασθενείς (51% γυναίκες), με μέσο όρο ηλικίας και ΔΜΣ $68,3 \pm 10,9$ έτη και $35,4 \pm 6,4$ kg/m², αντίστοιχα. 78% των ασθενών βρισκόταν σε θεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικό δισκίο πριν την έναρξη με λιραγλουτιδίη. Όσον αφορά τον γονότυπο, 97 (84%)

ασθενείς ήταν ομόζυγοι για τον άγριο τύπο (TT) και 19 (16%) έφεραν ένα πολυμορφικό G αλληλίο (TG), ενώ δεν υπήρξε κάποιος ασθενής, ο οποίος να φέρει δύο πολυμορφικά G αλληλία. Η κατανομή του γονότυπου ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Ανταπόκριση στη λιραγλουτιδίη βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης

81 (70%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως απαντητές στη θεραπεία βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης και 35 (30%) ως μη απαντητές. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι απαντητές παρουσίασαν μια σημαντικά υψηλότερη τιμή της HbA1c (μέση διαφορά: 0,6%, 95% CI: 0,2-1, $p=0,007$) και σημαντικά χαμηλότερο ΣΒ (μέση διαφορά: -9,8 kg, 95% CI: -16,6 έως -2,9, $p=0,005$) κατά την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με τους μη απαντητές.

Η κατανομή του γονότυπου σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται στον Πίνακα 2. Οι ετεροζυγώτες του *CTRB1/2* rs7202877 πολυμορφισμού είχαν παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο με τους ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για τον άγριο τύπο (OR: 1,25, 95% CI: 0,4-3,8, $p=0,69$).

Τα ανθρωπομετρικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των απαντητών και μη στην αρχή της θεραπείας, στους 3 και στους 6 μήνες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Και στις δύο ομάδες καταγράφηκε μια σημαντική μείωση του ΣΒ και του ΔΜΣ από την αρχή της θεραπείας στους 6 μήνες ($p<0,0001$). Οι απαντητές είχαν σημαντικά χαμηλότερο ΣΒ σε σχέση με τους μη απαντητές στους 3 (μέση διαφορά: -8,4 kg, 95% CI: -14,8 έως -2,1, $p=0,009$) και στους 6 μήνες θεραπείας (μέση διαφορά: -11,2 kg, 95% CI: -18,0 έως -4,4, $p=0,001$).

Οι απαντητές είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή HbA1c πριν από την έναρξη της λιραγλουτιδίνης συγκριτικά με τους μη απαντητές, αλλά παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c στους 3 (μέση διαφορά: -0,8%, 95% CI: -1,2 έως -0,3, $p<0,0001$) και στους 6 μήνες (μέση διαφορά: -1,2%, 95% CI: -1,5 έως -0,8, $p<0,0001$) μετά από τη χορήγηση λιραγλουτιδίνης σε σχέση με τους μη απαντητές. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c από την αρχή στους 3 μήνες (μέση διαφορά: -1,2%, 95% CI: -1,5 έως -0,8, $p<0,0001$) και από την αρχή στους 6 μήνες (μέση

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των απαντητών και μη απαντητών στη θεραπεία βάσει της γλυκαιμικής ρύθμισης κατά την έναρξη της μελέτης.

| | Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81) | Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35) | P value |
|---|---------------------------------------|--|---------|
| Ηλικία (έτη) | 67,6±10,8 | 69,7±11,0 | 0,34 |
| Φύλο (Γυναίκες/Ανδρες) | 44/37 (54/46) | 15/20 (43/57) | 0,26 |
| Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη) | 15 (8,8) | 16 (7,5) | 0,17 |
| Βάρος (kg) | 92,9±15,9 | 102,7±19,5 | 0,01 |
| Ύψος (m) | 1,64±0,11 | 1,67±0,08 | 0,18 |
| ΔΜΣ (kg/m ²) | 34,7±6,2 | 36,9±6,7 | 0,09 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 169±62 | 160±54 | 0,45 |
| HbA1c (%) | 7,9±1,6 | 7,3±0,7 | 0,01 |
| Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας | 2,4±1,1 | 2±1 | 0,08 |
| Προηγούμενη αγωγή (%) | | | |
| Δισκία | 62 (77) | 28 (80) | 0,68 |
| Δισκία και ινσουλίνη | 11 (14) | 5 (14) | 1,00 |
| Ινσουλίνη | 5 (6) | 1 (3) | 0,67 |
| Χωρίς αγωγή | 3 (3) | 1 (3) | 1,0 |

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ του *CTRB1/2* rs7202877 πολυμορφισμού και της γλυκαιμικής απάντησης στη θεραπεία με λιραγλουτίνη.

| Γονότυπος | Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81) | Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35) | OR (95% CI) | P value |
|-----------|---------------------------------------|--|-----------------|---------|
| TG | 14 | 5 | 1,25 (0,4, 3,8) | 0,69 |
| TT | 67 | 30 | | |

OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

διαφορά: -1,3%, 95% CI: -1,7 έως -0,9, $p < 0,0001$), ενώ η διαφορά από τους 3 στους 6 μήνες δεν ήταν σημαντική ($p = 0,19$). Η τιμή της HbA1c αυξήθηκε σημαντικά από την αρχή στους 6 μήνες στην ομάδα των μη απαντητών (μέση διαφορά: 0,5%, 95% CI: 0,1-0,8, $p = 0,006$).

Η πολυπαράγοντική ανάλυση (Πίνακας 4) έδειξε πως η πιθανότητα για κάποιον ασθενή να ανταποκριθεί στη λιραγλουτίνη όσον αφορά τη γλυκαιμία ήταν 45% υψηλότερη, όταν η αρχική τιμή της HbA1c αυξάνεται κατά 1% (προσαρμοσμένο για το φύλο και το αρχικό ΣΒ OR: 1,45, 95% CI: 1,05-2,1, $p = 0,04$). Επίσης, αύξηση του αρχικού ΣΒ κατά 10 kg συσχετίστηκε με 26% μειωμένη πιθανότητα για καλύτερη

ανταπόκριση (προσαρμοσμένο για το φύλο και την αρχική HbA1c OR: 0,97, 95% CI: 0,94-0,99, $p = 0,01$).

Ανταπόκριση στη λιραγλουτίνη βάσει της απώλειας ΣΒ

77 (66%) ασθενείς ταξινομήθηκαν ως απαντητές στη θεραπεία βάσει της απώλειας ΣΒ και 39 (34%) ως μη απαντητές. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 5. Το αρχικό ΣΒ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα της ανταπόκρισης (μέση διαφορά: 7,8 kg, 95% CI: -14,5 έως -1,1, $p = 0,02$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που δεν σημείωσαν απώλεια ΣΒ βρισκόταν υπό θεραπεία με συνδυασμό από του στόματος αντι-

Πίνακας 3. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά στην έναρξη, στους 3 και στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη στους απαντητές και μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας.

| Απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=81) | | | | Προσαρμοσμένη P value | | | |
|--|-------------|------------|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| | Έναρξη | 3 μήνες | 6 μήνες | Συνολική P value | Έναρξη στους 3 μήνες | Έναρξη στους 6 μήνες | 3 από 6 μήνες |
| Βάρος (kg) | 92,9±15,9 | 88,6±14,9 | 87,9±15,5 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,17 |
| ΔΜΣ (kg/m²) | 34,7±6,2 | 33,2±5,6 | 32,8±5,7 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,03 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 169±62 | 141±35 | 136±32 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,42 |
| HbA1c (%) | 7,9±1,6 | 6,7±1 | 6,6±0,7 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,19 |
| Μη απαντητές βάσει της γλυκαιμίας (n=35) | | | | Προσαρμοσμένη P value | | | |
| | Έναρξη | 3 μήνες | 6 μήνες | Συνολική P value | Έναρξη στους 3 μήνες | Έναρξη στους 6 μήνες | 3 από 6 μήνες |
| Βάρος (kg) | 102,7±19,5* | 97,1±15,9* | 99,1±20* | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,01 |
| ΔΜΣ (kg/m²) | 36,9±6,7 | 35,1±5,7 | 35,6±6,6* | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,03 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 160±54 | 164±42* | 156±34* | 0,73 | 0,90 | 0,84 | 0,64 |
| HbA1c (%) | 7,3±0,7* | 7,5±0,8* | 7,8±1* | 0,006 | 0,20 | 0,01 | 0,24 |

Η συνολική P value δείχνει τη σημαντικότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στην κάθε ομάδα απάντησης και η προσαρμοσμένη P value δείχνει τη σημαντικότητα μεταξύ των χρονικών σημείων μετά το τεστ Tukey για πολλαπλές συγκρίσεις. ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. * P<0,05 για συγκρίσεις στις διαφορετικές ομάδες απάντησης την ίδια χρονική στιγμή.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης σχετικά με την απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη βάσει της γλυκαιμίας.

| Μεταβλητή | Μονοπαραγοντική ανάλυση | | Πολυπαραγοντική ανάλυση | |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | OR (95% CI) | P value παρακολούθησης | OR (95% CI) | Προσαρμοσμένη P value |
| Ηλικία (έτη) | 0,98 (0,95, 1,02) | 0,34 | | |
| Φύλο* | 0,63 (0,28, 1,4) | 0,20 | 0,73 (0,3, 1,7) | 0,46 |
| Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη) | 0,99 (0,95, 1,04) | 0,73 | | |
| Γονότυπος** | 1,25 (0,41, 3,8) | 0,69 | | |
| Αρχικό ΣΒ (kg) | 0,97 (0,94, 0,99) | 0,008 | 0,97 (0,94, 0,99) | 0,01 |
| Αρχικός ΔΜΣ (kg/m ²) | 0,95 (0,89, 1,01) | 0,09 | | |
| Αρχική γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 1 (0,99, 1,01) | 0,45 | | |
| Αρχική HbA1c (%) | 1,43 (1, 2,04) | 0,04 | 1,45 (1,05, 2,1) | 0,04 |
| Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας | 1,41 (0,94, 2,1) | 0,09 | | |
| Προηγούμενη αγωγή*** | | | | |
| Δισκία και ινσουλίνη | 0,99 (0,32, 3,13) | 0,99 | | |
| Ινσουλίνη | 2,26 (0,25, 20,24) | 0,47 | | |
| Χωρίς αγωγή | 1,35 (0,13, 13,6) | 0,79 | | |

*Το φύλο Γυναίκα χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. **Ο γονότυπος TT χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

***Η προηγούμενη θεραπεία με δισκία χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των απαντητών και μη απαντητών στη θεραπεία βάσει της απώλειας σωματικού βάρους κατά την έναρξη της μελέτης.

| | Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77) | Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39) | P value |
|---|--|---|---------|
| Ηλικία (έτη) | 68,5±11 | 67,9±10,6 | 0,77 |
| Φύλο (Γυναίκες/Άνδρες) | 41/36 (53/47) | 18/21 (46/54) | 0,47 |
| Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη) | 16 (9) | 15 (10) | 0,79 |
| Βάρος (kg) | 93,2±16,3 | 101±19 | 0,02 |
| Ύψος (m) | 1,64±0,1 | 1,68±0,1 | 0,03 |
| ΔΜΣ (kg/m ²) | 35,1±6,5 | 35,9±6,3 | 0,51 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 170±63 | 158±52 | 0,35 |
| HbA1c (%) | 7,8±1,6 | 7,4±1,1 | 0,17 |
| Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας | 2,3±1 | 2,2±1,1 | 0,93 |
| Προηγούμενη αγωγή (%) | | | |
| Δισκία | 62 (81) | 28 (72) | 0,29 |
| Δισκία και ινσουλίνη | 6 (8) | 10(26) | 0,01 |
| Ινσουλίνη | 5 (6) | 1 (2) | 0,66 |
| Χωρίς αγωγή | 4 (5) | 0 (0) | 0,29 |

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ του *CTRB1/2* rs7202877 πολυμορφισμού και της απώλειας σωματικού βάρους μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη.

| Γονότυπος | Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77) | Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39) | OR (95% CI) | P value |
|-----------|--|---|-----------------|---------|
| TG | 13 | 6 | 1,12 (0,4, 3,2) | 0,84 |
| TT | 64 | 33 | | |

ΣΒ: Σωματικό Βάρος, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

διαβητικού δισκίου και ινσουλίνης σε σύγκριση με τους απαντητές (OR: 0,25, 95% CI: 0,07-0,84, $p=0,01$).

Η κατανομή του γονότυπου σε σχέση με την απώλεια ΣΒ φαίνεται στον **Πίνακα 6**. Η πιθανότητα για έναν ασθενή να μειώσει το ΣΒ μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη αυξήθηκε κατά 12% όταν ήταν φορέας ενός πολυμορφικού G αλληλίου, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (OR: 1,12, 95% CI: 0,4-3,2, $p=0,84$).

Τα ανθρωπομετρικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των απαντητών και μη στην αρχή της θεραπείας, στους 3 και στους 6 μήνες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Οι απαντητές μείωσαν σημαντικά το ΣΒ και τον ΔΜΣ κατά τη διάρκεια της μελέτης

($p<0,0001$). Συγκεκριμένα, το ΣΒ στην ομάδα της ανταπόκρισης μειώθηκε κατά 5,9 kg (95% CI: -6,9 έως -4,9, $p<0,0001$) από την αρχή στους 3 μήνες και κατά 6,4 kg (95% CI: -8 έως -4,9, $p<0,0001$) από την αρχή στους 6 μήνες. Ωστόσο, η μεταβολή του ΣΒ στην ομάδα των απαντητών παρέμεινε μη σημαντική από τους 3 στους 6 μήνες ($p=0,49$). Επίσης μη σημαντική ήταν και η συνολική μεταβολή του ΣΒ στην ομάδα των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,37$). Οι απαντητές διατήρησαν το χαμηλότερο αρχικό ΣΒ συγκριτικά με τους μη απαντητές στους 3 (μέση διαφορά: -11,1 kg, 95% CI: -16,9 έως -5,2, $p<0,0001$) και στους 6 μήνες (μέση διαφορά: -13,3 kg, 95% CI: -19,9 έως -6,9, $p<0,0001$).

Πίνακας 7. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά στην έναρξη, στους 3 και στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη στους απαντητές και μη απαντητές βάσει της απώλειας σωματικού βάρους.

| Απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=77) | | | | | Προσαρμοσμένη P value | | |
|---|-----------|------------|-------------|------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| | Έναρξη | 3 μήνες | 6 μήνες | Συνολική P value | Έναρξη στους 3 μήνες | Έναρξη στους 6 μήνες | 3 από 6 μήνες |
| Βάρος (kg) | 93,2±16,3 | 87,3±13,9 | 86,8±15,0 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,49 |
| ΔΜΣ (kg/m ²) | 35,1±6,5 | 32,9±5,4 | 32,7±5,9 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,28 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 170±63 | 143±36 | 141±36 | <0,0001 | 0,002 | 0,002 | 0,94 |
| HbA1c (%) | 7,8±1,6 | 6,9±1,2 | 6,9±1,0 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 1,00 |
| Μη απαντητές βάσει της απώλειας ΣΒ (n=39) | | | | | Προσαρμοσμένη P value | | |
| | Έναρξη | 3 μήνες | 6 μήνες | Συνολική P value | Έναρξη στους 3 μήνες | Έναρξη στους 6 μήνες | 3 από 6 μήνες |
| Βάρος (kg) | 101±19* | 98,4±16,3* | 100,1±19,2* | 0,37 | <0,0001 | 0,03 | <0,0001 |
| ΔΜΣ (kg/m ²) | 35,9±6,3 | 35,3±5,9* | 35,6±6,2* | 0,37 | <0,0001 | 0,03 | 0,09 |
| Γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 158±52 | 158±41 | 145±30 | 0,20 | 0,99 | 0,08 | 0,11 |
| HbA1c (%) | 7,4±1,1 | 7±0,7 | 6,9±0,7 | 0,008 | 0,03 | 0,04 | 0,98 |

Η συνολική P value δείχνει τη σημαντικότητα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στην κάθε ομάδα απάντησης και η προσαρμοσμένη P value δείχνει τη σημαντικότητα μεταξύ των χρονικών σημείων μετά το τεστ Tukey για πολλαπλές συγκρίσεις.

ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

* P<0,05 για συγκρίσεις στις διαφορετικές ομάδες απάντησης την ίδια χρονική στιγμή.

Και οι δυο ομάδες ασθενών μείωσαν σημαντικά την τιμή της HbA1c κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p<0,0001$ και $p=0,008$, αντίστοιχα). Η μείωση από την αρχή στους 6 μήνες ήταν 0,9% (95% CI: -1,3 έως -0,4, $p<0,0001$) για τους ασθενείς με απώλεια ΣΒ και 0,5% (95% CI: -1 έως -0,1, $p=0,04$) για τους ασθενείς που δεν έχασαν ΣΒ.

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο συμπεριέλαβε το αρχικό ΣΒ και την αρχική τιμή της HbA1c (Πίνακας 8). Η αρχική HbA1c δεν φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με την πρόβλεψη της απώλειας ΣΒ. Η πιθανότητα ενός ασθενούς να χάσει ΣΒ μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 26% για κάθε αύξηση 10 kg στο αρχικό ΣΒ (προσαρμοσμένο OR: 0,97, 95% CI: 0,95-0,99, $p=0,02$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα πιλοτική μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με GLP-1 RAs στον ελληνικό πληθυσμό. 30% των

ασθενών χαρακτηρίστηκε ως μη απαντητής στη γλυκαιμία και 34% στην απώλεια ΣΒ. Τα ποσοστά αυτά συμπίπτουν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, τονίζοντας την κλινική σημασία των προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης στη θεραπεία.¹⁵⁻¹⁸

Οι φορείς του G αλληλίου του rs7202877 στο γονίδιο *CTRB1/2* δεν παρουσίασαν καλύτερη απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτίδη. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης των T' Hart et al,⁹ όπου δεν φάνηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου γενετικού πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη χορήγηση GLP-1 RAs, παρ' όλο που η φορεία του G αλληλίου του rs7202877 είχε θετική επίδραση στην επαγόμενη από GLP-1 έκκριση ινσουλίνης σε μη διαβητικούς. Ωστόσο, στους φορείς του G αλληλίου παρατηρήθηκε χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (dipeptidylpeptidase-4 – DPP-4 αναστολείς). Επιπρόσθετες μελέτες γονδιακής έκφρασης έδειξαν πως ο πολυμορφισμός rs7202877 στο

Πίνακας 8. Αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης σχετικά με την απάντηση στη θεραπεία με λιραγλουτιδίη βάσει της απώλειας σωματικού βάρους.

| Μεταβλητή | Μονοπαραγοντική ανάλυση | | Πολυπαραγοντική ανάλυση | |
|---|-------------------------|---------|-------------------------|-----------------------|
| | OR (95% CI) | P value | OR (95% CI) | Προσαρμοσμένη P value |
| Ηλικία (έτη) | 1 (0,97, 1,04) | 0,77 | | |
| Φύλο* | 0,75 (0,35, 1,63) | 0,47 | | |
| Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη) | 0,99 (0,95, 1,04) | 0,75 | | |
| Γονότυπος** | 1,12 (0,4, 3,2) | 0,84 | | |
| Αρχικό ΣΒ (kg) | 0,97 (0,95, 1) | 0,02 | 0,97 (0,95, 0,99) | 0,02 |
| Αρχικός ΔΜΣ (kg/m ²) | 0,98 (0,92, 1,04) | 0,50 | | |
| Αρχική γλυκόζη νηστείας (mg/dl) | 1 (0,99, 1,01) | 0,35 | | |
| Αρχική HbA1c (%) | 1,23 (0,91, 1,67) | 0,17 | 1,23 (0,91, 1,68) | 0,18 |
| Αριθμός σκευασμάτων πριν την έναρξη θεραπείας | 1,02 (0,7, 1,48) | 0,93 | | |
| Προηγούμενη αγωγή*** | | | | |
| Δισκία και ινσουλίνη | 0,27 (0,09, 0,82) | 0,02 | | |
| Ινσουλίνη | 2,26 (0,25, 20,24) | 0,47 | | |
| Χωρίς αγωγή | 7068356 (0, ∞) | 0,99 | | |

*Το φύλο Γυναίκα χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. **Ο γονότυπος TT χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς. ***Η προηγούμενη θεραπεία με δισκία χαρακτηρίστηκε ως ομάδα αναφοράς.

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, OR: Odds Ratio – Λόγος αναλογιών, CI: Confidence Interval – Διάστημα εμπιστοσύνης.

CTRB1/2 συσχετίστηκε με αυξημένη δραστηριότητα της χυμοθρυψίνης στα κόπρανα.⁹ Το γονίδιο *CTRB1/2* είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του χυμοθρυψινογόνου B1 και B2, που εκκρίνονται από το πάγκρεας στον γαστρεντερικό σωλήνα και αποτελούν τις ανενεργές πρόδρομες μορφές του πρωτεολυτικού ενζύμου χυμοθρυψίνη.⁹ Έχει υποθεθεί πως η αυξημένη έκφραση της χυμοθρυψίνης και η αυξημένη ενζυμική δραστηριότητά της στον γαστρεντερικό σωλήνα που παρατηρείται στους φορείς του G αλληλίου οδηγούν σε αυξημένη πέψη θρεπτικών συστατικών, που με τη σειρά της πιθανώς να προκαλεί αλλαγές στη διέγερση των L-κυττάρων και της γαστρικής κινητικότητας.^{9,19} Αυτή η ρύθμιση της συγκέντρωσης του GLP-1 θα μπορούσε να βελτιώσει την ευαισθησία των β-κυττάρων του παγκρέατος στις ινκρετίνες και να οδηγήσει σε μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης μετά την κατανάλωση γεύματος, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 στους φορείς του G αλληλίου.²⁰

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η γλυκαιμική ρύθμιση και η απώλεια ΣΒ αποτελούν

δύο διαφορετικές παραμέτρους της ανταπόκρισης στη θεραπεία με λιραγλουτιδίη. Επιπλέον, σύμφωνα με την ανάλυση των τριών διαφορετικών χρονικών σημείων, η απάντηση προκύπτει κυρίως στους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Η ίδια ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε μία άλλη μελέτη, που πρότεινε τη χρήση της ποσοστιαίας μεταβολής στην τιμή της HbA1c μετά από 3 μήνες θεραπείας με εξενατίδη ως προγνωστικό δείκτη της απάντησης στους 6 μήνες.²¹ Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν επίσης με την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης SCALE, η οποία έδειξε πως η απώλεια ΣΒ $\geq 4\%$ στους 4 μήνες είναι ένα κριτήριο για την πρόγνωση απώλειας ΣΒ $\geq 5\%$ στις 56 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτιδίη στα 3 mg.²²

Στο προγνωστικό μοντέλο του γλυκαιμικού ελέγχου, η υψηλότερη τιμή της HbA1c και το χαμηλότερο αρχικό ΣΒ συσχετίστηκαν με καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή. Η υψηλή τιμή της HbA1c κατά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί τον πιο αξιόπιστο προβλεπτικό παράγοντα καλής ανταπό-

κρίσης στη λιραγλουτίδη στη βιβλιογραφία.^{21,23-25} Οι Agoda et al. αναγνώρισαν μία ομάδα ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως αρχική HbA1c <8,5%, γυναικείο φύλο και μικρή διάρκεια ΣΔ (<5 έτη), οι οποίοι είχαν την υψηλότερη πιθανότητα να επιτύχουν τιμή HbA1c <7%, με ταυτόχρονη απώλεια ΣΒ χωρίς υπογλυκαιμία, υπογραμμίζοντας τη σημασία της αξιολόγησης πολλών παραγόντων στον κάθε ασθενή ώστε να εκτιμηθεί η επιθυμητή ανταπόκρισή του στη χρήση GLP-1 RAs.²⁶

Σχετικά με την πρόγνωση της απώλειας ΣΒ, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Κάποιες έχουν δείξει πως η μείωση του ΣΒ μετά από θεραπεία με GLP-1 RAs είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλό αρχικό ΣΒ,^{25,27-28} ενώ άλλες δεν αναφέρουν κάποια επίδραση.^{17,29} Στην παρούσα μελέτη, το μεγάλο ποσοστό των ασθενών που ήταν υπό θεραπεία με ινσουλίνη πριν από την έναρξη της λιραγλουτίδης θα μπορούσε να αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για το υψηλό αρχικό ΣΒ που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που δεν μείωσαν το ΣΒ τους.³⁰⁻³¹

Μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος είναι απαραίτητο προκειμένου να αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του rs7202877 πολυμορφισμού στο γονίδιο *CTRB1/2* και της μεταβλητότητας της ανταπόκρισης στη χρήση λιραγλουτίδης. Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγεται ο αναδρομικός σχεδιασμός της, καθώς και η απουσία αλληλούχησης του γονότυπου. Οι ασθενείς προήλθαν από τρία διαφορετικά κέντρα, επομένως δεν ήταν εφικτό να ελαχιστοποιηθεί η ετερογένεια των εργαστηριακών τιμών λόγω των διαφορών στις αναλύσεις του κάθε κέντρου. Αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταγράφηκαν. Τέλος, η μελέτη εστίασε σε έναν συγκεκριμένο γονιδιακό πολυμορφισμό, ενώ είναι πολύ πιθανό πως διαφορετικοί πολυμορφισμοί σε πληθώρα άλλων γονιδίων παίζουν ρόλο στη θεραπευτική ανταπόκριση στους GLP-1 RAs. Παρά τους περιορισμούς, η μελέτη ενσωμάτωσε δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο, παρέχοντας κάποια αποτελέσματα που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματά μας δείχνουν πως συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της

θεραπείας μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικούς δείκτες για την ανταπόκριση σε ό,τι αφορά τη μείωση της γλυκαιμίας και την απώλεια ΣΒ.

ABSTRACT

Kyriakidou A, Kyriazou A, Koufakis T, Vasilopoulos Y, Avramidis I, Baltagiannis S, Goulis DG, Kotsa K. Association between genetic and clinical factors and glycaemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2021; 1: 40-51.

Background: Evidence suggests a heterogeneous response to therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of this study was to investigate the association between rs7202877 (T>G) genetic variant in *CTRB1/2* and response to treatment with liraglutide in terms of glycaemic control and weight loss in Greek patients with T2DM.

Methods: The medical records of 116 adults with T2DM, who had been on treatment with liraglutide for at least 6 months and were genotyped for *CTRB1/2* rs7202877 (T>G) polymorphism were evaluated. The good glycaemic response was defined as one of the following: i) achievement or maintenance of glycated hemoglobin (HbA1c) <7% or ii) reduction of the baseline HbA1c by $\geq 1\%$. Weight loss responders were defined as subjects who lost $\geq 3\%$ of their baseline weight. Clinical and laboratory parameters were measured at baseline, 3 and 6 months after initiating liraglutide treatment.

Results: Minor allele frequency was 16%. 81 (70%) and 77 (66%) individuals were classified as glycaemic control and weight loss responders, respectively. Carriers of the rs7202877 polymorphic allele had similar responses to liraglutide treatment in terms of glycaemic control (OR: 1.25, 95% CI: 0.4-3.8, $p=0.69$) and weight loss (OR: 1.12, 95% CI: 0.4-3.2, $p=0.84$). Higher baseline HbA1c (adjusted OR: 1.45, 95% CI: 1.05-2.1, $p=0.04$) and lower baseline weight (adjusted OR: 0.97, 95% CI: 0.94-0.99, $p=0.01$) were associated with better glycaemic response to liraglutide, while higher baseline weight was associated with worse weight response (adjusted OR: 0.97, 95% CI: 0.95-0.99, $p=0.02$).

Conclusion: The findings of the study do not suggest a role of *CTRB1/2* rs7202877 variant in explaining the inter-individual variability in response to treatment with liraglutide. However, specific patient features at baseline can predict glycaemic and weight loss response to liraglutide in individuals with T2DM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferrari F, Scheffel RS, Martins VM, Santos RD, Stein R. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: The Past, Present, and Future. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 27: 1-21.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45; (Suppl. 1): S125-43.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1): S144-74.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
5. Zobel EH, von Scholten BJ, Goldman B, Persson F, Hansen TW, Rossing P. Pleiotropic effects of liraglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment: Individual effects of treatment. *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21: 1261-5.
6. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: Data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 47-56.
7. Kyriakidou A, Koufakis T, Goulis DG, Vasilopoulos Y, Zebekakis P, Kotsa K. Pharmacogenetics of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A step towards personalized type 2 diabetes management. *Curr Pharm Des* 2020; 27: 1025-34.
8. Karras SN, Rapti E, Koufakis T, Kyriazou A, Goulis DG, Kotsa K. Pharmacogenetics of glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Clin Pharmacol* 2018; 12: 202-9.
9. Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; 62: 3275-81.
10. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. 1. Ορισμός, ταξινόμηση και διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη ΕΔΕ 2023.
11. Type 2 diabetes in adults: Management, NICE Guidelines [Internet]. [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#blood-glucose-management-2>
12. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1): S83-96.
13. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
14. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
15. Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1519-28.
16. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 4-11.
17. Deng H, Lin S, Yang X, et al. Effect of baseline body mass index on glycemic control and weight change with exenatide monotherapy in Chinese drug-naïve type 2 diabetic patients. *J Diabetes* 2019; 11: 509-18.
18. Song SO, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. Tolerability, effectiveness and predictive parameters for the therapeutic usefulness of exenatide in obese, Korean patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 554-62.
19. Florez JC. Pharmacogenetic perturbations in humans as a tool to generate mechanistic insight. *Diabetes* 2013; 62: 3019-21.
20. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981-90.
21. Khan M, Ouyang J, Perkins K, Nair S, Joseph F. Determining predictors of early response to exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2015; 162718.
22. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity* 2016; 24: 2278-88.
23. Anderson SL, Trujillo JM, McDermott M, Saseen JJ. Determining predictors of response to exenatide in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2012; 52: 466-71.
24. Shin J, Chang JS, Kim HS, et al. Effects of a 6-month exenatide therapy on HbA1c and weight in Korean patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 364-70.
25. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 1-12.
26. Aroda VR, Brett J, Khutoryansky N, Ratner R. Identifying predictors of response to liraglutide in type 2 diabetes using recursive partitioning analysis. *Can J Diabetes* 2012; 36: S45.
27. Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, et al. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimized insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 955-8.
28. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH, Mulder DJ, Hoogenberg K. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating

- behaviour. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 144-51.
29. *Nathan BM, Rudser KD, Abuzzahab MJ, et al.* Predictors of weight-loss response with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment among adolescents with severe obesity. *Clin Obes* 2016; 6: 73-8.
30. *Russell-Jones D, Khan R.* Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obes and Metab* 2007; 9: 799-812.
31. *Carver C.* Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2006; 32: 910-7.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
Φαρμακογενετική
Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1
Λιραγλουτίδη
CTRB1/2
Εξατομικευμένη ιατρική

Key words:

Type 2 Diabetes Mellitus
Pharmacogenetics
GLP-1 RAs
Liraglutide
CTRB1/2
Personalized medicine