

# Učinkovitost fiksnih kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 receptor agonista u liječenju šećerne bolesti tipa 2

---

Simel, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:403234>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET U OSIJEKU  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Simel**

**UČINKOVITOST FIKSNIH  
KOMBINACIJA BAZALNOG INZULINA  
I GLP 1 RECEPTOR AGONISTA U  
LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET U OSIJEKU  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Simel**

**UČINKOVITOST FIKSNIH  
KOMBINACIJA BAZALNOG INZULINA  
I GLP 1 RECEPTOR AGONISTA U  
LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, dr. med.

Rad ima 28 listova, 6 tablica i 2 slike.

## ZAHVALA

*Od srca zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i ohrabrenjima koje su mi pružali tijekom cijelog obrazovanja. Hvala što ste vjerovali u mene.*

*Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med koja je svojim savjetima, pomoći i podrškom izuzetno pridonijela izradi ovoga rada.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Liječenje .....	1
1.2. Ciljevi liječenja šećerne bolesti tipa 2 .....	1
1.3. Nefarmakološko liječenje .....	2
1.3.1. Prehrana.....	2
1.3.2. Tjelovježba .....	2
1.3.3. Edukacija i samokontrola glikemije.....	3
1.4. Farmakološko liječenje.....	3
1.4.1. Inicijalna terapija.....	3
1.4.2. Kombinirana terapija.....	4
1.4.3. Terapija inzulinom .....	5
1.4.4. Fiksna kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA (FRC).....	6
2. CILJEVI.....	8
3. ISPITANICI I METODE.....	9
3.1. Ustroj studije.....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA .....	18
7. SAŽETAK .....	23
8. SUMMARY .....	24
9. LITERATURA .....	25
10. ŽIVOTOPIS.....	28

## KRATICE

ADA Američko društvo za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

ASCVD aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

BB bazal-bolusna terapija (engl. *basal bolus*)

BOT bazal-oralna terapija (engl. *basal oral therapy*)

DPP IV dipeptidil peptidaza IV

FPG glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

FRC fiksna titribilna kombinacija (engl. *fixed ratio combination*)

GIP o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*)

GIT gastrointestinalno

GLP 1 glukagonu sličan polipeptid 1 (engl. *glucagone-like polypeptide 1*)

GLP 1 RA receptor agonista glukagonu sličnog polipeptida 1

GUP glukoza u plazmi

HbA1c hemoglobin A1c

ITM indeks tjelesne mase

KBC klinički bolnički centar

KVB kardiovaskularna bolest

MIX predmiješani inzulinski analog

OAD oralna antidiabetička terapija (engl. *oral antidiabetic drug*)

PPG glukoza postprandijalno (engl. *post prandial glucose*)

SGLT 2 kontransporter natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose transporter 2*)

SU sulfonilureja

ŠB šećerna bolest



## 1. UVOD

Šećerna bolest tipa 2 (ŠB) kronična je, progresivna metabolička bolest multifaktorijalne etiologije. Odlikuje se poremećajem funkcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače koje luče inzulin te rezistencijom tkiva na djelovanje inzulina. Oboljela osoba može imati veću rezistenciju ili veći nedostatak  $\beta$ -stanica, a abnormalnosti mogu biti blage ili ozbiljne. Iako  $\beta$ -stanice u ŠB-u tipa 2 stvaraju inzulin, on je prisutan u nedovoljnoj koncentraciji za svladavanje tkivne rezistencije na inzulin. Posljedično dolazi do nedovoljnog iskorištavanja glukoze koja je osnovni izvor energije za organizam i hiperglikemije (1).

### 1.1. Liječenje

Unatoč modernim lijekovima koji se koriste u liječenju ŠB-a, velik dio oboljelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije ni ostalih metaboličkih parametara ključnih u postizanju dobre kontrole bolesti i smanjivanju kroničnih komplikacija. Liječenje ŠB-a tipa 2 dijeli se na nefarmakološko i farmakološko. U nefarmakološko liječenje ubrajamo odgovarajuću prehranu, tjelovježbu, edukaciju oboljelih i samokontrolu glikemije. U farmakološkom obliku liječenja postoji nekoliko koraka u liječenju koji koreliraju sa stupnjem težine bolesti. Prilikom uvođenja određenog oblika terapije potrebno je imati na umu progresivnu narav te bolesti, ali i čimbenike vezane za samu oboljelu osobu – dob, komorbiditete i drugu kroničnu terapiju (1, 2).

### 1.2. Ciljevi liječenja šećerne bolesti tipa 2

Glavni je cilj liječenja osoba oboljelih od ŠB-a tipa 2 uspješna regulacija glikemije i smanjenje rizika od kroničnih komplikacija. Kako bi se procijenio uspjeh terapije, važno je kontinuirano praćenje sljedećih parametara: vrijednosti glikiranog hemoglobina A1c (HbA1c), razine glukoze natašte (FPG, engl. *fasting plasma glucose*) i razine glukoze postprandijalno (PPG, engl. *postprandial glucose*). Prema smjernicama Američkog društva za dijabetes (ADA, engl. *American Diabetes Association*) za 2020. godinu, ako je cilj HbA1c < 7 %, preporučene vrijednosti FPG-a u odraslih osoba oboljelih od ŠB-a tipa 2 nalaze se u intervalu od 4,4 do 7,2 mmol/l, dok bi vrijednost PPG-a trebala biti manja od 10,0 mmol/l (3). Glukoza u plazmi (GUP) veže se za hemoglobin u eritrocitima. Prema tome, što je veća koncentracija glukoze u krvi, veći je udio hemoglobina na koji se ona veže. Budući da se glukoza jednom vezana na hemoglobin više od njega ne odvaja, a životni je vijek eritrocita tri mjeseca, vrijednost HbA1c u krvi odgovarajući je pokazatelj prosječne razine glukoze u plazmi oboljele osobe u protekla

tri mjeseca (4). Vrijednost HbA1c služi nam ne samo za procjenu regulacije bolesti već govori i o vjerojatnosti nastanka kroničnih komplikacija. Istraživanja su pokazala da snižavanje vrijednosti HbA1c ispod 7 % smanjuje rizik od pojave mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. U odraslih, inače zdravih osoba s ponekim kroničnim oboljenjem, opravdano je težiti strožim ciljnim vrijednostima HbA1c < 7,5 %. Za razliku od navedenog, osobama starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima i već razvijenim kroničnim komplikacijama, preporučuje se težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima HbA1c, od 7,5 do 8,0 % (3, 5).

### **1.3. Nefarmakološko liječenje**

#### **1.3.1. Prehrana**

Jedan je od temelja liječenja ŠB-a uravnotežena i odgovarajuća prehrana. Preporučuje se da količina ugljikohidrata, masti i proteina bude individualizirana prema svakoj oboljeloj osobi, uključujući i osobne preferencije i ciljeve. Općenito, u većine bolesnika sa ŠB-om unos kalorija iznosi 45 % u obliku ugljikohidrata, od 25 do 35 % u obliku masti i od 10 do 35 % u obliku bjelanjčevina. Istraživanja su pokazala da mediteranska prehrana pomaže u kontroli glikemije te smanjuje nastanak akutnih i kroničnih komplikacija ŠB-a. Kao jedan od problema u terapiji nameće se pretilost oboljelih osoba, stoga je kalorijska restrikcija i gubitak tjelesne mase jedan od glavnih ciljeva prilikom liječenja ŠB-a tipa 2 (1).

#### **1.3.2. Tjelovježba**

Druga važna komponenta nefarmakološkog liječenja jest tjelesna aktivnost oboljele osobe. U značajnom broju slučajeva pacijenti, uz druge komorbiditete, pate od pretilosti, što se usko isprepliće s patofiziološkim mehanizmima ŠB-a tipa 2. Odraslim osobama oboljelima od ŠB-a tipa 2 preporučuje se fizička aktivnost najmanje 150 minuta tjedno, raspodijeljena na dva do tri puta tjedno, te bi trebala sadržavati i aerobnu i anaerobnu komponentu. Istraživanja su pokazala da se nakon osam tjedana kontinuirane fizičke aktivnosti vrijednost HbA1c prosječno snižava za 0,66 %, a također snižava se i rizik od razvoja kroničnih komplikacija bolesti. Prema tome, kako bi liječenje ŠB-a bilo uspješnije, važna je kontinuirana fizička aktivnost i redukcija tjelesne mase jer time dolazi do poboljšanja ne samo u regulaciji glikemije već i na razini ostalih patofizioloških čimbenika koji su u podlozi ŠB-a tipa 2 (1, 6).

### 1.3.3. Edukacija i samokontrola glikemije

Kako bi liječenje ŠB-a tipa 2 bilo uspješno, ključna je edukacija oboljele osobe, ali i obitelji. Oboljela osoba treba biti svjesna koristi od stroge kontrole glikemije, a to su prije svega veći uspjeh terapije koja je prilagođena glikemijskim vrijednostima te manji rizik akutnih i kroničnih komplikacija. Ako je oboljela osoba na nekom od inzulinskih režima, potrebno je naglasiti važnost kontinuiranog praćenja razine glukoze u krvi kako bi si mogla sama odrediti ispravnu dozu inzulina ili je prilagoditi s obzirom na količinu ugljikohidrata u obroku ili fizičku aktivnost. Ako oboljela osoba ne može samostalno uzimati terapiju, potrebno je educirati drugu osobu, naprimjer, člana obitelji. Također, oboljela osoba, kao i članovi obitelji moraju biti obaviješteni o znakovima i simptomima hipoglikemije kao jednog od mogućih neželjenih učinaka terapije (1).

### 1.4. Farmakološko liječenje

Lijekovi za liječenje ŠB-a tipa 2 dijele se u nekoliko skupina: 1) inzulinski sekretagozi (derivati sulfonilureje (SU), analozi meglitinida, derivati D-fenilalanina), 2) lijekovi koji snižavaju razinu GUP-a djelovanjem na jetru, mišiće i masno tkivo (bigvanidi, tiazolidindioni), 3) lijekovi koji utječu na apsorpciju glukoze u crijevima (inhibitori alfa-glukozidaze), 4) lijekovi koji inhibiraju reapsorpciju glukoze u bubrezima (inhibitori kontransportera natrija i glukoze (SGLT-2 inhibitori, engl. *sodium glucose transporter 2*)) i 5) lijekovi koji imitiraju učinak inkretina (receptor agonisti glukagonu sličnog polipeptida 1 (GLP 1 RA, engl. *glucagone-like polypeptide 1 receptor agonists*) i inhibitori dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV)). Prvi korak u liječenju podrazumijeva monoterapiju izabranim preparatom. S obzirom na progresivnu narav bolesti, monoterapija nakon određenog razdoblja postane nedostatna, zbog čega je kod većine bolesnika indicirana primjena kombinirane terapije nekoliko lijekova. Osim navedenih oralnih antidijabetičkih preparata, kada postoji opravdana indikacija, terapija se može intenzivirati primjenom bazalnog, prandijalnog ili predmiješanog inzulina. Farmakološki režim liječenja, kao i bolesnikova adherencija na terapiju podliježu reevaluaciji svakih tri do šest mjeseci, pri čemu se režim liječenja može mijenjati ovisno o uspjehu i (ne)postignutim željenim ciljevima dotadašnje terapije (1, 7).

#### 1.4.1. Inicijalna terapija

Prema ADA-inim smjernicama, uz edukaciju, odgovarajuću prehranu i fizičku aktivnost, liječenje započinje metforminom. Monoterapija metforminom pokazala se učinkovitom u snižavanju vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i smanjenju kardiovaskularnih incidenata. Neželjeni štetni učinci

uglavnom se očituju u gastrointestinalnom sustavu u vidu mučnine, flatulencije i dijareje. Nakon uvođenja lijeka u terapiju, potrebno je kontrolirati GUP natašte i postprandijalno dva tjedna te odrediti vrijednost HbA1c nakon tri mjeseca. Ako je nakon tri mjeseca monoterapije vrijednost HbA1c  $\geq 1,5$  % od ciljnih vrijednosti, indicirano je uvođenje lijeka iz druge klase kako bi se postigla ciljana vrijednost HbA1c (7).

#### 1.4.2. Kombinirana terapija

Nakon što reevaluacija inicijalne terapije pokaže neuspjeh u snižavanju vrijednosti HbA1c i regulaciji glikemije ili nakon određenog razdoblja postane nedostatna, preporuka struke je uvesti dodatni lijek u terapiju uz metformin. Mogući su izbor derivati SU-a, tiazolidindioni, SGLT-2 inhibitori, GLP 1 RA, DPP-IV inhibitori ili pak bazalni inzulin. Izbor lijeka za kombiniranu terapiju ovisi o kliničkoj slici, prisutnim komorbiditetima i osobnim preferencijama pacijenta, ali i o sigurnosnom profilu lijeka, učinkovitosti i neželjenim štetnim učincima. Najčešće prepreke uspješnoj adherenciji pacijenata na kombiniranu terapiju oralnim antidijabeticima jesu retencija tekućine, porast tjelesne mase i učestali hipoglikemijski incidenti (7). Najčešći neželjeni štetni učinci terapije oralnim antidijabeticima jesu gastrointestinalni štetni učinci uz metformin i GLP 1 RA, laktacidoza tkiva uz metformin, osteoporoza i smanjena mineralna gustoća kostiju uz tiazolidindione i SGLT-2 inhibitore te povećana učestalost genitourinarnih infekcija uz SGLT-2 inhibitore (1). S obzirom na to da je veliki broj oboljelih od ŠB-a starije životne dobi te istovremeno boluju od hipertenzije, dislipidemije, kardiovaskularne, cerebrovaskularne ili bubrežne bolesti, potrebno je terapiju prilagoditi pacijentovim komorbiditetima. Osobama s utvrđenom bubrežnom bolešću i/ili srčanim zatajenjem preporučuju se SGLT-2 inhibitori jer su rezultati istraživanja pokazali da navedeni lijekovi smanjuju rizik od progresije kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularnih incidenata i hipoglikemije. Nadalje, preporuka je pacijentima s utvrđenim aterosklerotskim kardiovaskularnim rizikom (ASCVD, engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*), uvesti SGLT-2 inhibitor (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) ili GLP 1 RA (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) jer su provedena istraživanja u osoba oboljelih od ŠB-a i kardiovaskularnih bolesti (KVB) pokazala smanjenje broja kardiovaskularnih incidenata i broja hospitalizacija uzrokovanih srčanim zatajenjem (8, 9). Iako većina pacijenata daje prednost oralnim preparatima, a ne parenteralnima, GLP 1 RA, primjenjivani supkutano jednom tjedno mogu biti vrlo korisni, pogotovo u pacijenata s duljim trajanjem ŠB-a, većim indeksom tjelesne mase (ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) i neuspjehom regulacije bolesti. GLP 1 RA su lijekovi koji imitiraju učinak inkretina. Inkretini, glukagonu sličan polipeptid (GLP, engl. *glucagone-like*

*polypeptide*) i o glukozi ovisan inzulotropni polipeptid (GIP, engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*) potiču sekreciju inzulina iz gušterače nakon oralnog unosa glukoze, čime se smanjuje mogućnost razvoja hipoglikemije. GLP 1 RA oponašaju djelovanje endogenog GLP hormona: usporavaju pražnjenje želuca (čime se sprječava *spike* glukoze u plazmi postprandijalno), stimuliraju otpuštanje inzulina iz gušterače i smanjuju otpuštanje glukoze iz jetre. Osim što su učinkoviti u kontroli glikemije, bilo postprandijalno ili između obroka, primjenom tih lijekova rijetko dolazi do hipoglikemije ili porasta tjelesne mase. S druge strane, značajni gastrointestinalni štetni učinci, intolerancija pacijenata na preparat i parenteralni put primjene važne su prepreke u primjeni GLP 1 RA (1, 7). GLP 1 RA dijele se, s obzirom na poluvijek eliminacije u organizmu, na kratkodjelujuće i dugodjelujuće preparate. Kratkodjelujući GLP 1 RA imaju poluvijek eliminacije kraći od 24 sata, primjenjuju se supkutano jednom dnevno te pomažu održati GUP postprandijalno urednim. Do 2020. godine na europskom je tržištu za liječenje ŠB-a tipa 2 odobreno nekoliko kratkodjelujućih GLP 1 RA: eksenatid, liksisenatid i semaglutid (prvi oralni kratkodjelujući preparat). Dugodjelujući GLP 1 RA imaju poluvijek eliminacije dulji od 24 sata te pokazuju učinak tijekom tjedan dana od supkutane primjene. Trenutno dostupni dugodjelujući GLP 1 RA na europskom tržištu jesu liraglutid, dulaglutid, albiglutid, semaglutid i eksenatid (primjenjuje se jednom tjedno) (10).

### 1.4.3. Terapija inzulinom

U slučaju oboljelih od ŠB-a tipa 2 kod kojih se primjena kombinirane terapije pokazala neuspješnom, a  $GUP \geq 16,7$  mmol/l ili je vrijednost HbA1c  $> 10$  %, indicirano je uvođenje inzulinskih preparata. Bazalni (dugodjelujući) inzulin indiciran je ako već prethodno nije uveden u kombinaciji s oralnim antidijabetikom. Bazalni se inzulin primjenjuje jednom dnevno te održava razinu FPG-a urednom. Opisana terapija naziva se bazal-oralna terapija (BOT, engl. *basal oral therapy*). U nekim slučajevima, kako bi se postigli željeni glikemijski ciljevi, potrebno je intenzivirati terapiju dodavanjem brzodjelujućih inzulinskih analoga prije obroka, čime terapija postaje bazal-bolusna (BB, engl. *basal bolus therapy*). Doza inzulina određuje se individualno, prema vrijednostima GUP-a. Druga je mogućnost intenziviranja terapije primjena predmiješanih inzulina (MIX) koji su mješavina brzodjelujućeg i srednje dugodjelujućeg inzulina, a primjenjuju se dvaput dnevno, ovisno o potrebama i glikemijskim ciljevima oboljele osobe (7). Problem opisanih inzulinskih režima liječenja ŠB-a jesu povećanje tjelesne mase, nezadovoljavajuća regulacija glikemije i vrijednosti HbA1c, veći rizik od hipoglikemije, višekratna dnevna primjena inzulina u obliku injekcija, učestale titracije inzulina za optimalni

učinak te nezadovoljavajući metabolički parametri koji su ključni u smanjenju kroničnih komplikacija ŠB-a.

#### 1.4.4. Fiksna kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA (FRC)

Nedavno je predstavljena fiksna kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA (FRC, engl. *fixed ratio combination*). Opisana kombinacija pokazuje prednosti u odnosu na ostale inzulinske režime liječenja s obzirom na komplementarno djelovanje bazalnog inzulina na glikemiju natašte i GLP 1 RA na postprandijalnu glikemiju. Ostale važne prednosti uključuju jednostavnost primjene (jedan ubod dnevno), povoljan učinak na tjelesnu težinu bez dodatnog rizika od hipoglikemije, što osigurava adherenciju i perzistenciju bolesnika. Osobe oboljele od ŠB-a tipa 2 koje nakon primjene kombinirane terapije oralnih antidijabetika i inzulina ili kombinirane terapije oralnih antidijabetika i GLP 1 RA ne uspijevaju postići HbA1c manji od 7 % (a pritom im je ITM jednak ili veći od 30 kg/m<sup>2</sup>) prigodni su kandidati za uvođenje fiksne kombinacije bazalnog inzulina i GLP 1 RA. Primjena GLP 1 RA u kombinaciji s bazalnim inzulinom pokazala je značajan napredak u kontroli glikemije, značajnu redukciju vrijednosti HbA1c i u određenom broju slučajeva gubitak na tjelesnoj masi (11, 12). Danas su na tržištu dostupna dva preparata fiksnih kombinacija: IdegLira/Xultophy (inzulin degludek i GLP 1 RA liraglutid) i IglarLixi/Suliqua (inzulin glargin i GLP 1 RA liksisenatid). Fiksna kombinacija pod nazivom IglarLixi primjenjuje se supkutano jednom dnevno prije doručka, ručka ili večere. Doza lijeka određuje se u odbrojenim koracima i individualno prema razini GUP-a pacijenta. Dugodjelujući inzulin glargin, kao jedna od aktivnih komponenti u navedenoj kombinaciji, oponaša djelovanje endogenog (bazalnog) inzulina i održava urednu razinu glukoze natašte i između obroka. Druga aktivna komponenta, GLP 1 RA liksisenatid, potiče otpuštanje inzulina iz gušterače kao odgovor na oralni unos glukoze, čime održava postprandijalnu razinu glukoze urednom (13). Preparat pod nazivom IdegLira/Xultophy također se primjenjuje jednom dnevno, supkutano, neovisno o obroku. Aktivne su komponentne lijeka bazalni inzulin degludek i dugodjelujući GLP 1 RA liraglutid, s dokazanim povoljnim učinkom na KV ishode (14). Rezultati dosadašnjih istraživanja pružaju ohrabrujuće podatke vezano za učinkovitost i sigurnosni profil lijeka. Odrasle osobe oboljele od ŠB-a tip 2 koje su s različitih terapijskih shema (BOT, BB, GLP 1 RA) prešle na opisanu fiksnu kombinaciju također su, kao i u slučaju preparata IglarLixi, ostvarile značajnu redukciju vrijednosti HbA1c, bez porasta tjelesne mase ili povećanja učestalosti hipoglikemije (15). Unatoč sličnom mehanizmu djelovanja, predstavljene fiksne kombinacije međusobno se razlikuju. Iako bazalni inzulini u tim fiksnim

kombinacijama imaju podjednak potencijal snižavanja razine GUP-a, prema rezultatima dosadašnjih istraživanja inzulin glargin češće uzrokuje hipoglikemiju (osobito noću tijekom spavanja) u odnosu na inzulin degludek. Nadalje, gledajući GLP 1 RA, liksisenatid i liraglutid razlikuju se u učincima na postprandijalnu glikemiju. Dulji poluvijek eliminacije liraglutida omogućuje mu djelovanje na razinu glukoze natašte, dok kratki poluvijek eliminacije liksisenatida uzrokuje jači učinak na razinu GUP-a postprandijalno (16, 17). Do srpnja 2019. godine u Republici Hrvatskoj kriterij za uvođenje opisanih fiksnih kombinacija bio je ITM > 35 kg/m<sup>2</sup>, no tada je modificiran i dopušteno je uvođenje FRC-a kada je ITM oboljele osobe jednak ili veći od 30 kg/m<sup>2</sup>. Posljedično, kod velikog broja oboljelih od ŠB-a tip 2 došlo je do promjene u terapiji i prelaska s inzulinskog BB-a, BOT-a ili MIX-režima na fiksne kombinacije.

## **2. CILJEVI**

Glavni je cilj ovog istraživanja procijeniti učinkovitost i sigurnosni profil fiksne kombinacije bazalnog inzulina i GLP 1 RA u liječenju bolesnika oboljelih od ŠB-a tipa 2 kada prelaze s različitih inzulinskih shema na odabranu terapiju FRC-om.

Specifični su ciljevi istraživanja ispitati postoje li razlike prije i nakon provedene terapije FRC-om s obzirom na:

- tjelesnu masu i indeks tjelesne mase
- vrijednost glikiranog hemoglobina, razinu glukoze natašte i razinu glukoze postprandijalno
- oralnu antidijabetičku terapiju
- učestalost hipoglikemijskih incidenata i gastrointestinalnih štetnih učinaka.



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Ustroj je studije povijesno kohortno istraživanje s povijesnim podacima bolesnika sa ŠB-om tipa 2 kojima je u terapiju uveden izabrani preparat FRC, pri čemu su šest mjeseci praćeni na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti sa ŠB-om tipa 2 prethodno lijećeni različitim inzulinskim shemama (BB, BOT, MIX) kojima je od kolovoza 2019. do prosinca 2020. godine uveden preparat FRC.

U istraživanju je sudjelovalo 145 ispitanika.

#### **3.3. Metode**

Iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti ili otpusnih pisama) Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek provedena je analiza promatranih parametara. Analiza dokumentacije obavljena je uz nadzor i dopuštenje mentorice, a podatci će ostati anonimni. Prikupljeni podatci upisani su u posebno izrađenu tablicu koja sadržava podatke o spolu, dobi, tjelesnoj masi, indeksu tjelesne mase, aktualnom inzulinskom režimu i aktualnoj oralnoj antidijabetičkoj terapiji prije uvođenja terapije FRC-om, duljini trajanja inzulinskog režima, ukupnoj dnevnoj dozi inzulina, primjeni GLP 1 RA prije uvođenja terapije FRC-om, laboratorijskim nalazima (HbA1c, FPG, PPG), kliničkim dijagnozama pacijenta (hipertenzija i dislipidemija), hipoglikemiji i gastrointestinalnim štetnim učincima prije uvođenja terapije FRC-om, vrsti, dozi i vremenu aplikacije izabranog preparata, aktualnoj oralnoj antidijabetičkoj terapiji i kroničnim komplikacijama.

#### **3.4. Statističke metode**

Rezultati analize prikupljenih numeričkih podataka opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom jer distribucija prikupljenih podataka za pojedini promatrani parametar nije normalno raspodijeljena. Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim frekvencijama i proporcijama.

Za usporedbu nezavisnih kategorijskih podataka korišten je hi-kvadrat test, dok je za usporedbu zavisnih kategorijskih podataka korišten McNemarov test. Za usporedbu zavisnih

numeričkih podataka korišten je neparametrijski Wilcoxonov test. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

#### 4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 145 ispitanika. Bilo je više ispitanica, njih 88 (60,7 %), u usporedbi s 57 (39,3 %) ispitanika (hi-kvadrat test,  $P = 0,07$ ). Udio ispitanika s gastrointestinalnim (GIT) štetnim učincima prije terapije fiksnim kombinacijama među svim ispitanicima bio je 8 (5,8 %), dok je udio ispitanika s hipoglikemijom bila 17 (13,5 %). Ostali opisni parametri ispitanika prikazani su u tablici (tablica 1).

Tablica 1. Prosječne vrijednosti promatranih numeričkih parametara

	Medijan (interkvartilni raspon)	Ukupni raspon
Starosna dob (godine)	65 (60 – 71)	39 – 84
Trajanje dijabetesa (godine)	15,0 (10,0 – 20,0)	0,5 – 42,0
Tjelesna masa (kg)	93,9 (85,0 – 109,0)	65,8 – 146,0
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	35,4 (32,2 – 38,4)	27,4 – 47,5
Inzulinska terapija (mjeseci)	48,0 (29,0 – 120,0)	1,0 – 360,0
Dnevna doza inzulina (IJ)	38,0 (24,0 – 52,5)	8,0 – 96,0
HbA1c (%)	8,8 (8,0 – 10,1)	6,2 – 14,0
FPG (mmol/l)	8,5 (7,0 – 10,3)	3,3 – 20,0
PPG (mmol/l)	11,2 (9,3 – 13,5)	5,7 – 23,0
Ukupna dnevna doza FRC-a	16,0 (16,0 – 20,0)	10,0 – 50,0

HbA1c = glikirani hemoglobin A1c

FPG = glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

PPG = glukoza postprandijalno (engl. *post prandial glucose*)

FRC = fiksna titribilna kombinacija (engl. *fixed ratio combination*)

Ispitanici su podijeljeni u tri podjednake skupine (hi-kvadrat test,  $P = 0,57$ ) ovisno o modelu terapije. Po bazal-bolusnom režimu (BB) liječilo se njih 52 (35,9 %), po bazal-oralnom režimu (BOT) njih 53 (36,6 %), a po režimu predmiješanih inzulinskih analoga (MIX) njih 40 (27,6 %). Od ukupno 145 ispitanika u ovom je istraživanju značajno manji broj (hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ), njih 27 (18,6 %), bio liječen preparatom IGLarLixi, dok je njih 118 (81,4 %) liječeno preparatom IDegLira.

Usporedba početnih mjerenih vrijednosti s vrijednostima na kontroli pokazala je značajne promjene za sve promatrane parametre kod režima BB-a i MIX-a, no kod BOT-a samo značajnu promjenu indeksa tjelesne mase (ITM) (tablica 2).

Tablica 2. Usporedba mjerenih vrijednosti na početku terapije te na kontroli

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Početno stanje	Stanje na kontroli	
<b>BB</b>			
TM (kg)	105,0 (92,3 – 113,8)	100,0 (84,9 – 110,0)	<b>0,002</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	36,9 (32,7 – 39,8)	36,4 (32,2 – 38,7)	<b>0,002</b>
HbA1c (%)	8,6 (7,8 – 9,8)	8,5 (7,6 – 9,0)	<b>0,03</b>
FPG (mmol/l)	9,0 (7,8 – 10,6)	7,4 (6,4 – 9,4)	<b>0,01</b>
PPG (mmol/l)	11,9 (10,9 – 14,0)	10,0 (8,0 – 11,6)	<b>0,002</b>
<b>BOT</b>			
TM (kg)	90,5 (86,0 – 107,0)	89,0 (83,3 – 103,5)	0,05
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	35,3 (31,8 – 37,8)	34,1 (31,5 – 37,8)	<b>0,02</b>
HbA1c (%)	8,6 (7,8 – 9,9)	8,8 (7,9 – 9,7)	0,30
FPG (mmol/l)	7,4 (6,6 – 10,0)	7,2 (6,3 – 8,9)	0,67
PPG (mmol/l)	10,5 (9,0 – 12,8)	10,0 (9,0 – 12,3)	0,14
<b>MIX</b>			
TM (kg)	88,0 (81,4 – 101,3)	84,0 (78,3 – 94,8)	<b>&lt; 0,001</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	35,0 (31,5 – 38,3)	33,2 (30,9 – 37,1)	<b>0,02</b>
HbA1c (%)	8,8 (7,3 – 9,2)	7,6 (6,6 – 8,5)	<b>0,04</b>
FPG (mmol/l)	8,9 (7,2 – 10,8)	7,0 (6,0 – 8,0)	<b>&lt; 0,001</b>
PPG (mmol/l)	11,8 (9,2 – 13,5)	10,0 (8,7 – 10,9)	<b>0,04</b>

TM = tjelesna masa

ITM = indeks tjelesne mase

HbA1c = glikirani hemoglobin A1c

FPG = glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

PPG = glukoza postprandijalno (engl. *post prandial glucose*)

BB = bazal-bolusni režim (engl. *basal bolus*)

BOT = bazal-oralni režim (engl. *basal oral therapy*)

MIX = režim predmiješanim inzulinskim analogima

\*Wilcoxonov test

Značajno je poboljšanje svih promatranih mjerenih parametara (Wilcoxonov test,  $P < 0,05$ ) u BB-u te u MIX-u. Međutim u BOT-u značajno poboljšanje (Wilcoxonov test,  $P = 0,02$ ) dobiveno je za vrijednost ITM-a, dok promjene ostalih promatranih mjerenih parametara nisu bile značajne (tablica 2).

Usporedba udjela ispitanika s GIT štetnim učincima i hipoglikemijom prije i poslije terapije nije pokazala statistički značajne promjene niti za jedan od promatranih režima. Za BOT je uočeno smanjenje, a u ostala dva režima povećanje broja ispitanika s GIT štetnim učincima. Broj osoba s hipoglikemijom u svim trima režimima manji je nakon terapije (tablica 3).

Tablica 3. Usporedba broja ispitanika s GIT štetnim učincima i hipoglikemijom na početku terapije te na kontroli

GIT štetni učinci i hipoglikemija, prije i poslije terapije FRC-om		Broj ispitanika			P*
		GIT štetni učinci na kontroli			
		Da	Ne	Ukupno	
<b>BB</b>					
Početno stanje GIT štetni učinci	Da	1	1	2	0,63
	Ne	3	47	50	
	Ukupno	4	48	52	
Početno stanje hipoglikemija	Da	1	4	5	0,69
	Ne	2	45	47	
	Ukupno	3	49	52	
<b>BOT</b>					
Početno stanje GIT štetni učinci	Da	0	5	5	0,45
	Ne	2	46	48	
	Ukupno	2	51	53	
Početno stanje hipoglikemija	Da	0	4	4	0,38
	Ne	1	48	49	
	Ukupno	1	52	53	
<b>MIX</b>					
Početno stanje GIT štetni učinci	Da	0	1	1	0,38
	Ne	4	32	36	
	Ukupno	4	33	37	
Početno stanje hipoglikemija	Da	0	8	8	0,39
	Ne	4	28	32	
	Ukupno	4	36	40	

GIT = gastrointestinalni

FRC = fiksna titribilna kombinacija (engl. *fixed ratio combination*)

BB = bazal-bolusni režim (engl. *basal bolus*)

BOT = bazal-oralni režim (engl. *basal oral therapy*)

MIX = režim predmiješanim inzulinskim analogima

\*McNemarov test

Usporedba početnih mjerenih vrijednosti s vrijednostima na kontroli pokazala je značajne promjene (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) za sve promatrane parametre, osim kod HbA1c pri korištenju preparata IDegLira, dok je prilikom korištenja preparata IGLarLixi značajna promjena (Wilcoxonov test,  $P = 0,03$ ) uočena jedino kod ITM-a (tablica 4).

Tablica 4. Usporedba mjerenih vrijednosti na početku terapije te na kontroli

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Početno stanje	Stanje na kontroli	
<b><i>IDegLira</i></b>			
TM (kg)	93,0 (85,0 – 108,3)	89,0 (82,5 – 104,0)	< <b>0,001</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	35,3 (31,2 – 38,1)	34,1 (30,6 – 37,7)	< <b>0,001</b>
HbA1c (%)	8,7 (7,8 – 9,8)	8,4 (7,5 – 9,2)	0,08
FPG (mmol/l)	8,4 (7,0 – 10,3)	7,1 (6,2 – 8,5)	< <b>0,001</b>
PPG (mmol/l)	11,3 (9,2 – 13,6)	10,0 (8,5 – 11,4)	< <b>0,001</b>
<b><i>IGlarLixi</i></b>			
TM (kg)	100,0 (88,5 – 110,8)	98,0 (87,3 – 110,0)	0,07
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	37,3 (35,4 – 39,0)	36,5 (33,4 – 38,6)	<b>0,03</b>
HbA1c (%)	8,6 (7,8 – 9,7)	8,3 (7,9 – 9,0)	0,97
FPG (mmol/l)	9,0 (7,2 – 10,0)	8,2 (6,1 – 9,5)	0,16
PPG (mmol/l)	11,1 (9,4 – 12,7)	10,7 (9,2 – 12,2)	0,22

TM = tjelesna masa

ITM = indeks tjelesne mase

HbA1c = glikirani hemoglobin A1c

FPG = glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

PPG = glukoza postprandijalno (engl. *post prandial glucose*)

\*Wilcoxonov test

Usporedba udjela ispitanika s GIT štetnim učincima i hipoglikemijom prije i poslije terapije FRC-om nije pokazala statistički značajne promjene ni za jedan od dvaju korištenih preparata, no za preparat IGlarLixi uočeno je povećanje broja ispitanika s GIT štetnim učincima. Broj osoba s hipoglikemijom za oba lijeka manji je nakon terapije (tablica 5).

Tablica 5. Usporedba broja ispitanika s GIT štetnim učincima i hipoglikemijom na početku terapije te na kontroli

GIT štetni učinci i hipoglikemija prije i poslije FRC terapije		Broj (%) ispitanika			P*
		GIT štetni učinci na kontroli			
		Da	Ne	Ukupno	
<b><i>IDegLira</i></b>					
Početno stanje GIT štetni učinci	Da	1 (12,5)	7 (6,4)	8 (6,8)	>0,99
	Ne	7 (87,5)	103 (93,6)	110 (93,2)	
	Ukupno	8 (100,0)	110 (100,0)	118 (100,0)	
Početno stanje hipoglikemija	Da	1 (16,7)	13 (11,8)	14 (12,1)	0,10
	Ne	5 (83,3)	97 (88,2)	102 (87,9)	
	Ukupno	6 (100,0)	110 (100,0)	116 (100,0)	
<b><i>IGlarLixi</i></b>					
Početno stanje GIT štetni učinci	Da	0	0	0	0,25
	Ne	3 (100,0)	24 (100,0)	27 (100,0)	
	Ukupno	3 (100,0)	24 (100,0)	27 (100,0)	
Početno stanje hipoglikemija	Da	0	3 (12,0)	3 (11,1)	>0,99
	Ne	2 (100,0)	22 (88,0)	24 (88,9)	
	Ukupno	2 (100,0)	25 (100,0)	27 (100,0)	

GIT = gastrointestinalni

FRC = fiksna titribilna kombinacija (engl. *fixed ratio combination*)

\*McNemarov test

Prije uvođenja terapije FRC-om, 5 (14,3 %) od svih pacijenata koji su imali GLP 1 RA u terapiji imalo je GIT štetne učinke, dok su nakon uvođenja terapije FRC-om 2 (5,7 %) pacijenta imala GIT štetne učinke, što jest malo poboljšanje, iako ne statistički značajno. Sličan se rezultat dobije nakon podjele ispitanika s obzirom na inzulinski režim liječenja, s tim da nije bilo pacijenata liječenih MIX-om koji su imali GLP 1 RA u terapiji (tablica 6).

Tablica 6. GIT štetni učinci prije i nakon uvođenja terapije FRC-om među pacijentima koji su prije terapije FRC-om imali GLP 1 RA

GLP 1 receptor agonisti prije terapije FRC-om		Broj (%) ispitanika			P*
		Stanje na kontroli			
		Da	Ne	Ukupno	
Početno stanje (ukupno svi)	Da	1 (50,0)	4 (12,1)	5 (14,3)	0,38
	Ne	1 (50,0)	29 (87,9)	30 (85,7)	
	Ukupno	2 (100,0)	33 (100,0)	35 (100,0)	
Početno stanje (samo BB)	Da	1 (100,0)	1 (11,1)	2 (20,0)	➤ 0,99
	Ne	0	8 (88,9)	8 (80,0)	
	Ukupno	1 (100,0)	9 (100,0)	10 (100,0)	
Početno stanje (samo BOT)	Da	0	3 (12,5)	3 (12,0)	0,63
	Ne	1 (100,0)	21 (87,5)	22 (88,0)	
	Ukupno	1 (100,0)	24 (100,0)	25 (100,0)	

GLP 1 = glukagonu sličan polipeptid 1 (engl. *glucagone like polypeptide 1*)

FRC = fiksna titribilna kombinacija (engl. *fixed ratio combination*)

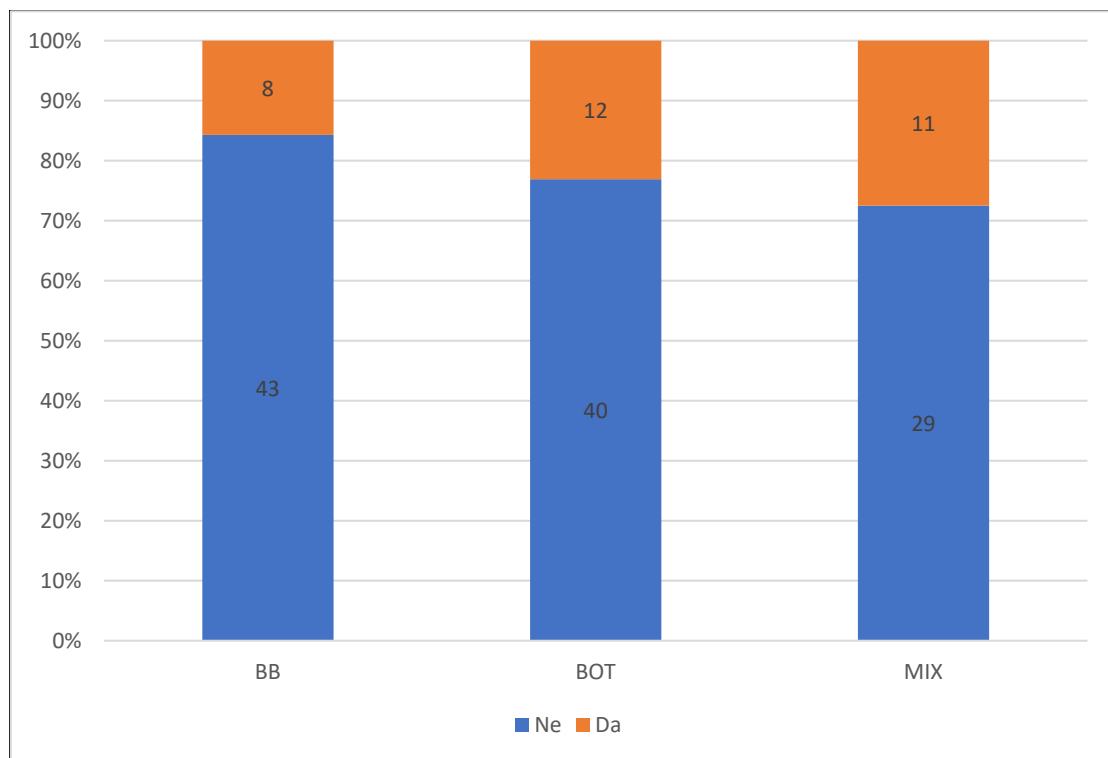
BB = bazal-bolusni režim (engl. *basal bolus*)

BOT = bazal-oralni režim (engl. *basal oral therapy*)

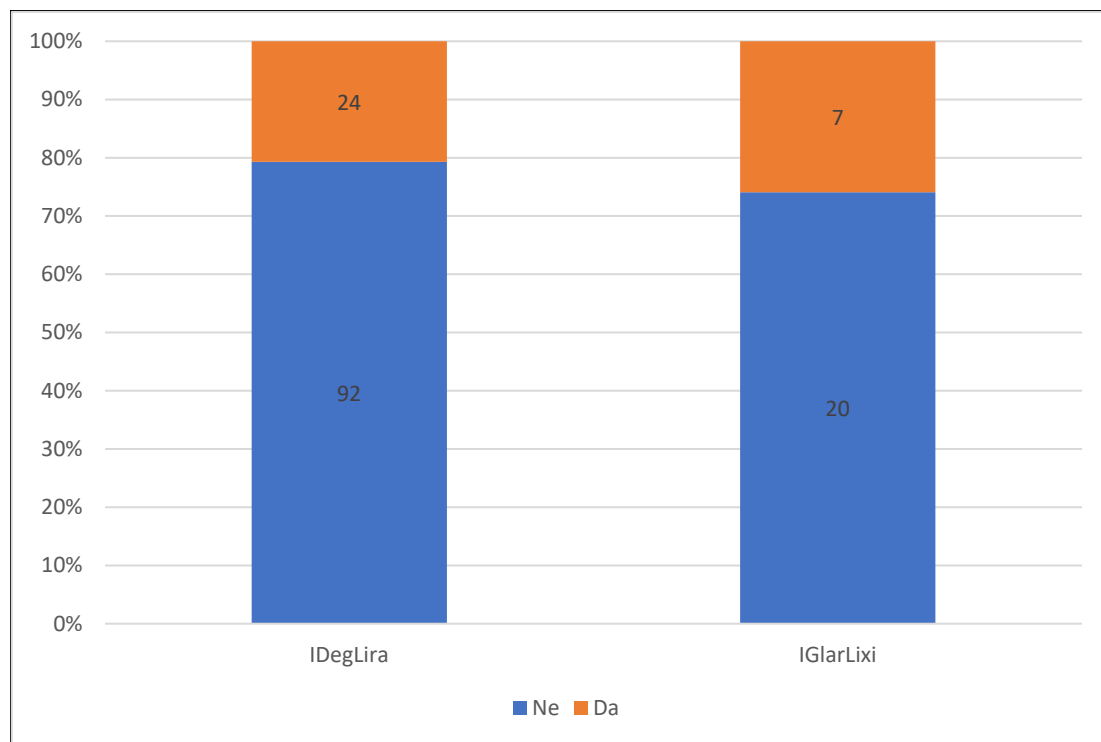
\*McNemarov test

Udio promjena u OAD-u nakon uvođenja FRC-a ne razlikuju se značajno (hi-kvadrat test,  $P = 0,38$ ) između BB-a, BOT-a i MIX-a (slika 1), niti se značajno razlikuju (hi-kvadrat test,  $P = 0,55$ ) s obzirom na korištenje preparata IDegLira ili IGLarLixi (slika 2).





Slika 1. Proporcije promjena u OAD-u nakon uvođenja FRC-a među BB-om, BOT-om i MIX-om



Slika 2. Proporcije promjena u OAD-u nakon uvođenja FRC-a između preparata IDegLira i IGlarLixi

## 5. RASPRAVA

Šećerna bolest tipa 2 jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Budući da prevalencija bolesti u protekla dva desetljeća pokazuje uzlazni trend na globalnoj razini, opravdan je razvoj novih terapijskih sredstava koja će omogućiti bolju regulaciju bolesti i individualiziranu terapiju. S obzirom na povoljan učinak bazalnog inzulina na FPG i dobiti GLP 1 RA u vidu postprandijalne glikemije i gubitka tjelesne mase, razvijena je fiksna kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA koja omogućuje primjenu dvaju farmakoloških preparata u obliku jedne injekcije dnevno. Takve bi kombinacije mogle eliminirati neželjene štetne učinke inzulinskih režima kao što su BB, BOT i MIX te omogućiti bolju kontroli bolesti. Dosadašnja istraživanja pokazala su da značajan broj oboljelih postiže ciljane vrijednosti HbA1c bez povećanja tjelesne mase i hipoglikemijskih incidenata, a uočen je i bolji gastrointestinalni profil te fiksne kombinacije (18).

S ciljem ispitivanja učinkovitosti i sigurnosnog profila fiksnih kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA provedeno je povijesno kohortno istraživanje na 145 pacijenata koji su prethodno liječeni različitim inzulinskim shemama (BB, BOT, MIX), nakon čega im je od kolovoza 2019. do prosinca 2020. godine u terapiju uveden FRC.

Kako bi se odgovorilo na prvi specifičan cilj, uspoređene su vrijednosti TM-a i ITM-a na početku terapije i na kontroli. Ovo istraživanje pokazalo je, neovisno o izabranoj fiksnoj kombinaciji, značajno smanjenje TM-a i ITM-a u ispitanika prethodno liječenih inzulinskim režimima BB-om i MIX-om, dok je u skupini liječenoj BOT-om smanjenje uočeno, no nije statistički značajno. Nadalje, značajnija je redukcija TM-a bila u ispitanika liječenih preparatom IDegLira u odnosu na IglarLixi. Takav rezultat može biti posljedica većeg broja ispitanika liječenih preparatom IdegLira (136) u odnosu na IglarLixi (35).

Slični rezultati dobiveni su Dual I-VII istraživanjima u kojima je, gledajući redukciju TM-a, pokazana prednost preparata IDegLira u odnosu na BB i MIX inzulinske režime (18, 19). No, rezultati istraživanja provedenog u Italiji 2018. godine pokazali su da i kod ispitanika liječenih BOT-om dolazi do značajne redukcije TM (20) nakon uvođenja preparata IDegLira u terapiju, što se nije pokazalo u ovom istraživanju. Mogući razlog nepodudaranja rezultata je manji broj ispitanika BOT-skupine koji je sudjelovao u ovom istraživanju (53) u odnosu na talijansko istraživanje (186) te razlika u duljini trajanja našeg (6 mjeseci) u odnosu na talijansko istraživanje (12 mjeseci). Slično talijanskom istraživanju, rezultati LixiLan-L istraživanja također su pokazali značajan gubitak TM-a u BOT-skupini ispitanika nakon uvođenja preparata

IglarLixi (21). Za razliku od LixiLan-L istraživanja koje je trajalo 30 tjedana i obuhvatilo 736 ispitanika, naši su rezultati dobiveni nakon 24 tjedna na značajno manjem broju ispitanika (145). Također, sustavni pregled literature iz 2020. godine potvrđuje rezultate ovog istraživanja jer analizirana istraživanja također pokazuju značajno smanjenje TM-a i ITM-a prilikom prelaska s BB-a i MIX-a na fiksne kombinacije (22).

U okviru drugoga specifičnog cilja uspoređene su vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a na početku istraživanja i na kontroli. Za sva tri promatrana parametra kod ispitanika prethodno liječenih inzulinskim režimima BB-om i MIX-om (neovisno o izabranoj fiksnoj kombinaciji) uočeno je značajno smanjenje vrijednosti nakon uvođenja fiksne kombinacije. No u slučaju ispitanika s prethodnim BOT-režimom, vrijednosti HbA1c ostale su jednake, kao i vrijednosti FPG-a i PPG-a. Nadalje, u usporedbi preparata IDegLira i IglarLixi u cijeloj kohorti bez obzira na inzulinski režim, vrijednost HbA1c numerički su niže iako ne na razini statističke značajnosti, dok su vrijednosti FPG-a i PPG-a značajno niže uz IdegLira, dok uz IglarLixi one su bez promjena.

Takvi rezultati djelomično se poklapaju s rezultatima prijašnjih istraživanja. U slučaju kliničke studije DUAL II, uz preparat IDegLira uočeno je značajno smanjenje HbA1c u odnosu na prethodnu terapiju MIX-om i BOT-om (18, 19). Slične rezultate pokazalo je spomenuto talijansko istraživanje iz 2018. godine, gdje je u skupini ispitanika liječenih BOT-om i BB-om uz IglarLixi uočeno značajno smanjenje vrijednosti HbA1c (20). U ovom istraživanju rezultati dobiveni za BOT-skupinu ispitanika ne poklapaju se s rezultatima istraživanja pod nazivom LixiLan-L, u kojemu je uočeno kako pri prelasku iz BOT-a na preparat IglarLixi nakon 30 tjedana dolazi do značajnog smanjenja vrijednosti HbA1c (21). Kao i u slučaju prethodnog cilja, manji broj ispitanika u ovom istraživanju moguć je razlog nepodudaranja rezultata u odnosu na opisana istraživanja. Nadalje, kao što je objašnjeno u uvodu rada, HbA1c pokazatelj je prosječne razine GUP-a u protekla tri mjeseca, a FPG i PPG važni su parametri koji utječu na njegovu vrijednost. Nepridržavanje dijetetskih režima, odgovarajuće prehrane i općenito neadherencija pacijenta na terapiju onemogućavaju postizanje glikemijskih ciljeva (FPG i PPG), što se posljedično odražava na vrijednost HbA1c. S obzirom na to da se doza izabranog preparata titrira ovisno o glikemijskim vrijednostima, a one ovise o prethodno nabrojanim čimbenicima, nedovoljno dobro prilagođena doza fiksne kombinacije može također biti objašnjenje takvih rezultata.

U okviru trećega specifičnog cilja ovog istraživanja ispitano je postoje li razlike u oralnoj antidijabetičkoj terapiji prije i nakon uvođenja FRC-a. Ovo je istraživanje pokazalo da, s obzirom na udio promjena u OAD-u, nema značajnih razlika među inzulinskim režimima BB-om, BOT-om i MIX-om niti s obzirom na korištenje preparata IDegLira ili IGLarLixi. Najviše je promjena u OAD-u uočeno kod ispitanika koji su prethodno liječeni MIX-om (27,5 %), a najmanje u ispitanika prethodno liječenih BB-om (15,69 %). U usporedbi fiksnih kombinacija, veći broj ispitanika promjenu OAD-a uz preparat IGLarLixi (35 %) u odnosu na IDegLira (26,09 %).

Takvi se rezultati podudaraju s rezultatima talijanskog istraživanja, u kojemu je u 27,5 % slučajeva uočena promjena konkomitantnog OAD-a nakon uvođenja preparata IDegLira (20). Iako je u ovom istraživanju uočena značajna promjena u OAD-u nakon uvođenja preparata IGLarLixi, u rezultatima SoliMix studije nije zamijećena značajnija promjena OAD-a (23). Kao što je u uvodu naglašeno, propisana terapija podliježe kontinuiranom praćenju i reevaluaciji, te je u nekim slučajevima, zbog pojave neželjenih štetnih učinaka ili neuspjele regulacije glikemije, bilo potrebno isključiti aktualni oralni antidijabetički preparat ili u terapiju uvesti lijek neke druge klase.

U okviru posljednjega specifičnog cilja ispitan je sigurnosni profil fiksnih kombinacija. Rezultati su pokazali da učestalost GIT štetnih učinaka nakon provedene terapije FRC-om nije značajno promijenjena niti za jedan prethodni inzulinski režim. U skupini ispitanika liječenih BOT-om nakon uvođenja FRC-a, uočeno je poboljšanje GIT profila, ali ono nije bilo statistički značajno. Takvi su rezultati razumljivi s obzirom na to da je značajan broj ispitanika, njih 25 od ukupno 53 u skupini liječenih BOT-om, na početku istraživanja prethodno liječen BOT-om i GLP 1 RA. Uvedena fiksna kombinacija podrazumijeva primjenu tih istih farmakoloških preparata, no doza GLP 1 RA uglavnom je nešto niža u fiksnoj kombinaciji nego u monoterapiji. Nadalje, u skupinama ispitanika liječenih BB-om i MIX-om uočeno je povećanje broja ispitanika s GIT štetnim učincima, što je slučaj i uz preparat IGLarLixi. Dobiveni rezultati za skupine ispitanika liječenih BB-om i MIX-om ne podudaraju se s rezultatima LixiLan-L i Dual istraživanja, koji su pokazali da fiksne kombinacije uzrokuju manje GIT nuspojava u odnosu na monoterapiju s GLP 1 RA. Razlog tomu je što se doza GLP 1 RA značajno lakše povećava kada je on prisutan u fiksnoj kombinaciji nego u monoterapiji, čime se smanjuju GIT štetni učinci (20, 24). U odnosu na navedena istraživanja, u ovom se radilo o malom broju ispitanika (5,52 %) s GIT štetnim učincima koji ne predstavljaju odgovarajući uzorak za obradu

i statističku analizu te također nije bilo ispitanika koji su prethodno liječeni MIX-om i GLP 1 RA.

Nadalje, hipoglikemija jedan je od najvažnijih neželjenih učinaka inzulinskih režima. Režimi BB, BOT i MIX zahtijevaju svakodnevnu titraciju doze ovisno o glikemiji, što posljedično može otežati adherenciju pacijenata, dovesti do primjene pogrešne doze i, u konačnici, hipoglikemijskog incidenta. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u slučaju svih triju prethodnih inzulinskih režima (neovisno o fiksnoj kombinaciji), iako ne statistički značajno, smanjen broj ispitanika s hipoglikemijom. Također, broj ispitanika s hipoglikemijom smanjen je i uz preparate IDegLira i IGlarLixi. Kao i u slučaju GIT profila, statistički značajna razlika nije dobivena jer je ovo studija s povijesnim podacima koja se oslanja na medicinsku dokumentaciju u kojoj većina hipoglikemijskih incidenata nije prijavljena i zabilježena.

Iako nisu statistički značajni, takvi rezultati poklapaju se s dosadašnjim istraživanjima koja ukazuju na prednost preparata IGlarLixi i IDegLira pred inzulinskim režimima BB-om, BOT-om i MIX-om te na veći uspjeh u postizanju glikemijskih ciljeva sa smanjenom učestalošću hipoglikemijskih incidenata. Značajno smanjenje učestalosti hipoglikemijskih incidenata među oboljelim osobama uz preparat IDegLira pokazala je europska studija u pet zemalja iz 2018. godine (25), a slično su pokazali i objedinjeni rezultati BOOST i LixiLan studije iz 2020. godine (26, 27). Budući da je uz fiksnu kombinaciju manji rizik od hipoglikemije, smanjuje se potreba za učestalim mjerenjima razine GUP-a i prilagođavanjem doze. S obzirom na to da hipoglikemija predstavlja jednu od najvažnijih prepreka u inzulinskim shemama liječenja, fiksne kombinacije zaobilazanjem tog problema mogu doprinijeti većem uspjehu u liječenju ŠB-a tipa 2.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Fiksna kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA učinkovitija je u liječenju ŠB-a tipa 2 i pokazuje bolju kontrolu te smanjenje vrijednosti ključnih metaboličkih parametara u odnosu na inzulinske režime BB, BOT i MIX. U odnosu na inzulinske režime, nije bilo značajnog pogoršanja gastrointestinalnog profila, dok je učestalost hipoglikemijskih incidenata smanjena uz oba preparata.
- Nakon uvođenja fiksne kombinacije bazalnog inzulina i GLP 1 RA u terapiju pacijentima koji su prethodno liječeni inzulinskim režimima BB-om, BOT-om ili MIX-om dolazi do značajne redukcije tjelesne mase i indeksa tjelesne mase.
- Nakon uvođenja fiksne kombinacije bazalnog inzulina i GLP 1 RA u terapiju pacijentima koji su prethodno liječeni inzulinskim režimom BB-om i MIX-om dolazi do redukcije vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a, no u slučaju prethodnog inzulinskog režima BOT-a nema promjene HbA1c, FPG-a i PPG-a.
- Nakon uvođenja fiksne kombinacije bazalnog inzulina i GLP 1 RA u terapiju, najznačajnija promjena u OAD-u uočena je kod ispitanika koji su prethodno liječeni inzulinskim režimom MIX-om, a najmanje je promjena evidentirano pri prelasku s inzulinskog režima BB-a.
- Učestalost GIT štetnih učinaka nije značajno promijenjena ni u jednom slučaju prethodnog inzulinskog režima.
- Uočeno je smanjenje učestalosti hipoglikemijskih incidenata s obzirom na sva tri prethodna inzulinska režima i s obzirom na preparate IDegLira i IGlarLixi.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Procijeniti učinkovitost i sigurnosni profil fiksnih kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA u liječenju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

**Nacrt studije:** Povijesno kohortno istraživanje s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su svi pacijenti sa ŠB tipa 2, prethodno liječeni različitim inzulinskim shemama (BB, BOT, MIX), kojima je od kolovoza 2019. do prosinca 2020. godine uveden preparat FRC. Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije.

**Rezultati:** Od ukupno 145 ispitanika 60,7 % su žene, a 39,3 % muškarci. Prema inzulinskom režimu BB-u prethodno se liječilo 35,9 % ispitanika, prema BOT-u 36,6 %, a po MIX-u 27,6 %. 118 (81,4 %) ispitanika liječeno je preparatom IDegLira, a 27 (18,6 %) preparatom IglarLixi. Značajna je redukcija vrijednosti svih promatranih parametara (TM, ITM, HbA1c, FPG, PPG) kod prethodnog inzulinskog režima BB-a i MIX-a, no u slučaju BOT-a značajna je samoredukcija vrijednosti ITM-a. Pri korištenju fiksne kombinacije IDegLira značajna je redukcija vrijednosti svih promatranih parametara osim HbA1c, dok je u slučaju preparata IglarLixi značajnije smanjen samo ITM. Za preparat IglarLixi uočeno je povećanje broja ispitanika s GIT nuspojavama, dok je broj osoba s hipoglikemijom za oba preparata manji nakon terapije FRC-om. Udio promjena u OAD-u nakon uvođenja fiksne kombinacije ne razlikuje se značajno među inzulinskim režimima (BB, BOT i MIX), niti s obzirom na korištenje preparata IDegLira ili IglarLixi.

**Zaključak:** Primjena fiksnih kombinacija bazalnog inzulina i GLP 1 RA u osoba oboljelih od ŠB tipa 2 učinkovitija je od ostalih režima u postizanju glikemijskih ciljeva i po pitanju sigurnosnog profila.

**Ključne riječi:** bazal-bolusni režim, bazal-oralni režim, fiksna kombinacija, IdegLira, IglarLixi, šećerna bolest tipa 2

## 8. SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the efficiency and safety profile of fixed combinations of basal insulin and GLP 1 RA in the treatment of patients with type 2 diabetes.

**Study design:** Historical cohort research with historical data.

**Subjects and methods:** All subjects were patients with type 2 diabetes, previously treated with various insulin regimens (BB, BOT, MIX), to whom FRC preparation was implemented from August 2019 to December 2020. Data were collected from available medical records.

**Results:** Out of a total of 145 respondents, 60.7% were women and 39.3% men. There were 35.9% of subjects who were previously treated with the BB insulin regimen, 36.6 % with the BOT regimen, and 27.6 % with the MIX regimen. There were 118 (81.4 %) subjects who were treated with IdegLira and 27 (18.6 %) with IglarLixi. A significant reduction in values of all observed parameters (BW, BMI, HbA1c, FPG, PPG) was found in the previous BB and MIX insulin regimens, but in the case of BOT regimen, just a significant reduction in BMI was observed. When using IdegLira fixed combination, there was a significant reduction in values of all observed parameters except in HbA1c. In the case of IglarLixi preparations, only BMI was significantly reduced. For IglarLixi preparation, an increase in the number of subjects with GIT side effects was observed, while the number of people with hypoglycemia for both drugs was lower after the therapy with FRC preparation. The proportions of changes in OAD after the introduction of the fixed combination do not differ significantly between BB, BOT, and MIX insulin regimens, nor with respect to the use of IDegLir or IglarLixi preparations.

**Conclusion:** The use of fixed combinations of basal insulin and GLP 1 RA in people with type 2 diabetes is more effective than other regimens in achieving glycemc goals, with an acceptable safety profile.

**Keywords:** basal-bolus regimen, basal-oral regimen, fixed combination, IDegLira, IglarLixi, type 2 diabetes



## 9. LITERATURA

1. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review (Twelfth Edition). New York: McGraw-Hill Education.
2. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, et al. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn.* 2016;138(1-2):1-21.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):66–76.
4. Diabetes.co.uk. Managing blood glucose. Guide to HbA1c. Dostupno na adresi: <https://www.diabetes.co.uk/what-is-hba1c.html>. Datum pristupa: 20.5.2021.
5. American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):152-62.
6. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):48–65.
7. American Diabetes Association. 2. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):98–110.
8. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):135–51.
9. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):111–34.
10. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol. Metab.* 2021;46: 101102.
11. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Jun;15(6):485-502.
12. Nuffer W, Guesnier A, Trujillo JM. A review of the new GLP-1 receptor agonist/basal insulin fixed-ratio combination products. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(3):69-79.
13. Giorgino F, Caruso I, Napoli I. Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170: 108478.

14. Raya PM, Blasco FJA, Hunt B, et al. Evaluating the long-term cost-effectiveness of fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for type 2 diabetes in Spain based on real-world clinical evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1349-56.
15. Huthmacher JA, Meier, JJ, Nauck, MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43:2303–12.
16. Handelsman Y, Muskiet MHA, Meneilly GS. Combining GLP-1 Receptor Agonists and Basal Insulin in Older Adults with Type 2 Diabetes: Focus on Lixisenatide and Insulin Glargine. *Adv Ther.* 2019 Dec;36(12):3321-39.
17. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-32.
18. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing Fixed-Ratio Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(2):265-77.
19. Watada H, Ross Agner BF, Doshi A, Bardtrum L, Ranthe MF, Billings LK. IDegLira Improves Glycemic Control in Japanese Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes on Premixed Insulin Therapy. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):331-9.
20. Zenari L, Da Porto A, De Moliner L, Lugli F, Guazzoni V, Gropelli G et al. Real-World Evaluation of Glycemic Outcomes and Extra-Glycemic Parameters in Diabetic Patients Treated with the Combined Formulation Degludec-Liraglutide (Ideglira). *Diabetes Ther.* 2021;12(1):197-209.
21. Blonde L, Berard L, Saremi A, Huang Y, Aroda VR, Raccach D. Fixed-Ratio Combination of Insulin and GLP-1 RA in Patients with Longstanding Type 2 Diabetes: A Subanalysis of LixiLan-L. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):1007-15.
22. Home P, Blonde L, Kalra S, Ji L, Guyot P, Brulle-Wohlhueter C et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basalinsulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:2179–88.
23. McCrimmon RJ, Al Sifri S, Emral R, Mohan V, Sauque-Reyna L, Trescolí C et al. Advancing therapy with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in basal insulin-treated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1221–31.

24. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972–80.
25. Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B. EXTRA study group. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(4):954-62.
26. Jammah AA. Indirect comparison of efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide and insulin degludec/insulin aspart in type 2 diabetes patients not controlled on basal insulin. *Prim. Care Diabetes.* 2021; 15(1):132-7.
27. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, Niskanen LK. BOOST: Intensify Premix I Investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2084-90.

## **10. ŽIVOTOPIS**

ANA SIMEL

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

### **OSOBNİ PODATCI:**

Datum i mjesto rođenja: 13. 6. 1995., Našice

Adresa: Ulica Josipa Jurja Strossmayera 98, Našice

Mobitel: 091/497 4344

E-mail: ana.simel11@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

- 2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2014. – 2015. Medicinski fakultet Osijek, Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika
- 2010. – 2014. Opća gimnazija u Našicama
- 2002. – 2010. Osnovna škola kralja Tomislava u Našicama

### **AKTIVNOSTI:**

- Članstvo u CroMSIC-u
- akcija mjerenja krvnog tlaka i glukoze u krvi u sklopu dana hipertenzije, CroMSIC Osijek
- sudjelovanje na simpoziju o mentalnom zdravlju: „Ja kao i ti“