

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Εβδομαδιαίες αγωγές με GLP-1 αγωνιστές Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι αγωγές που βασίζονται στο φαινόμενο των ινκρετινών, όπως είναι οι αγωνιστές του glucagon-like peptide (GLP)-1, έχουν καταστεί μια σημαντική θεραπευτική προσέγγιση για την αγωγή των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι και οι εβδομαδιαίοι GLP-1 αγωνιστές προκαλούν βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, ενώ, παράλληλα, μειώνουν το σωματικό βάρος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επί πλέον, με τους εν λόγω παράγοντες η εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι σχετικά χαμηλή λόγω της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη δράσης τους. Η ναυτία και ο έμετος είναι οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις θεραπείες. Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερις εβδομαδιαίοι αγωνιστές GLP-1 που είτε είναι διαθέσιμοι είτε βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των δεδομένων που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εβδομαδιαίων αγωνιστών GLP-1, καθώς και της θέσης τους στη διαχείριση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) λαμβάνει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Ωστόσο, παρά τις υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές, το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ2 το οποίο επιτυγχάνει τους θεραπευτικούς στόχους είναι μικρό, καθιστώντας αναγκαίες νέες κατηγορίες φαρμάκων που να στοχεύουν στις παθογενετικές διαταραχές του ΣΔ2.¹ Σχετικά πρόσφατα προστέθηκε στη φαρέτρα της αντιδιαβητικής αγωγής μια νέα κατηγορία σκευασμάτων που περιλαμβάνει τους αγωνιστές GLP-1 (glucagon-like peptide-1), οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των ινκρετινικών αγωγών.¹ Ο μηχανισμός δράσης των αγωνιστών GLP-1 περιλαμβάνει τα εξής: γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (γεγονός που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας), αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, αύξηση του κορεσμού και επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.¹

Προς το παρόν, οι υπάρχουσες αγωγές με τους αγωνιστές GLP-1 χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα. Σύντομα, όμως, αναμένεται να λάβουν έγκριση και να κυκλοφορήσουν στη χώρα μας –γεγονός που έχει συμβεί ήδη σε αρκετές χώρες– οι εβδομαδιαίες αγωγές με τους αγωνιστές GLP-1.² Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών με τις εβδομαδιαίες αγωγές με αγωνι-

στές GLP-1 έδειξαν ότι προκαλούν σημαντική μείωση της HbA_{1c} χωρίς υπογλυκαιμίες, ενώ έχουν ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια του πλάσματος.³ Το γεγονός ότι χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα συνοδεύεται από καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, με ευεργετικά αποτελέσματα στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.³ Μάλιστα, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιμη αντιδιαβητική αγωγή είναι περισσότερο πρόθυμοι να ακολουθήσουν εβδομαδιαίες αγωγές με αγωνιστές GLP-1 έναντι εκείνων που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή.⁴ Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και κακή ποιότητα ζωής ήταν εκείνοι που ήθελαν να ακολουθήσουν εβδομαδιαίες αγωγές με αγωνιστές GLP-1.⁴

Σκοπός, της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εβδομαδιαίων αγωγών με αγωνιστές GLP-1: εξενατίδη, αλβιγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη και τασπογλουτίδη.

2. ΕΞΕΝΑΤΙΔΗ

Το Bydureon, μια νέα μορφή της εξενατίδης (exenatide) (βραδείας αποδέσμευσης), αποτελεί τον πρώτο εβδομα-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(5):535–545
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(5):535–545

**A.K. Παπαζαφειροπούλου,
A. Μελιδώνης**

Α΄ Παθολογική Κλινική
και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό
Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

Weekly antidiabetic treatment with
GLP-1 agonists: Efficacy and safety

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αλβιγλουτίδη
Εξενατίδη
Ντουλαγλουτίδη
Σεμαγλουτίδη
Τασπογλουτίδη

Υποβλήθηκε 14.1.2015

Εγκρίθηκε 22.1.2015

διαίο αγωνιστή GLP-1 που θα προστεθεί στις υπάρχουσες ινκρετινικές αγωγές για το ΣΔ2 στην Ελλάδα. Στις ΗΠΑ, το Bydureon έλαβε έγκριση κυκλοφορίας τον Ιανουάριο του 2012. Όπως είναι γνωστό, η εξενατίδη (exendin-4) είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 39 αμινοξέα, που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με ΣΔ2. Σήμερα, με την τεχνολογία των μικροσφαιριδίων είναι δυνατή η βραδεία απορρόφηση του φαρμάκου από τον υποδόριο ιστό, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγησή του μία φορά την εβδομάδα έναντι χορήγησης δύο φορές την ημέρα της εξενατίδης (Byetta). Με την τεχνολογία των μικροσφαιριδίων, ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξενατίδης ανέρχεται σε 2 εβδομάδες. Μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2 εβδομάδες και στη συνέχεια σταθερά σε 6–8 εβδομάδες.⁵

Το πρόγραμμα των κλινικών μελετών DURATION έδειξε ότι 2 mg εξενατίδης χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα προκαλούν σημαντική ελάττωση της HbA_{1c} και αξιοσημείωτη απώλεια σωματικού βάρους, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, έμετο), σε σύγκριση με 10 mg εξενατίδης δύο φορές την ημέρα. Σε σχέση με τις υπόλοιπες αντιδιαβητικές αγωγές, 2 mg εξενατίδης χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματικά έναντι της σιταγλιπτίνης, της πιογλιταζόνης και της βασικής ινσουλίνης (glargine ή detemir), με το πλεονέκτημα της απώλειας σωματικού βάρους και της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και, κυρίως, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμίες.^{6,7}

Αν και η χορήγηση εξενατίδης έχει μελετηθεί εκτενώς στα άτομα με ΣΔ2, η αποτελεσματικότητά της στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 διερευνήθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε εβδομαδιαία εξενατίδη σε 11 ασθενείς που βρίσκονταν σε σχήμα ινσουλίνης basal-bolus. Μετά από 3 μήνες παρακολούθησης, τα άτομα που έλαβαν εβδομαδιαία εξενατίδη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} κατά 0,6% και του σωματικού βάρους κατά 3,7%, καθώς και ελάττωση κατά 13% της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης.⁸

Σε μελέτη φάσης II, η εβδομαδιαία εξενατίδη (0,8 mg ή 2,0 mg) χορηγήθηκε μία φορά/εβδομάδα, για συνολικό διάστημα 15 εβδομάδων, σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν μετφορμίνη ή και δίαιτα και άσκηση και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA_{1c} 8,5±1,2%). Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης παρουσίασε μείωση της HbA_{1c} κατά 1,4±0,3% (0,8 mg) και 1,7±0,3% (2 mg) σε σύγκριση με αύξηση της HbA_{1c} κατά 0,4±0,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p<0,0001). Τα άτομα που έλαβαν την εβδομαδιαία εξενατίδη των 2 mg παρουσίασαν απώλεια βάρους (3,8±1,4 kg) (p<0,05), εύρημα που δεν παρατη-

ρήθηκε στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης 0,8 mg και του εικονικού φαρμάκου. Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία.⁹

Σε μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εξενατίδης 2 mg έναντι της εξενατίδης 10 mg 2 φορές/εβδομάδα σε 295 άτομα με ΣΔ2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA_{1c} 8,3%). Μετά από παρακολούθηση 30 εβδομάδων, τα άτομα που έλαβαν την εβδομαδιαία εξενατίδη στη δόση των 2 mg παρουσίασαν μεγαλύτερη πτώση της HbA_{1c} έναντι των ατόμων που έλαβαν 10 mg εξενατίδης (-1,9% έναντι -1,5%, p=0,0023).¹⁰

Όταν η εβδομαδιαία εξενατίδη συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη, βρέθηκε ότι προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, η οποία συνοδεύεται από μείωση του σωματικού βάρους και από ευνοϊκά αποτελέσματα στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹¹ Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα που έλαβαν σιταγλιπτίνη παρουσίασαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την εβδομαδιαία εξενατίδη.¹¹

Όπως αναφέρθηκε, η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εξενατίδης μελετήθηκε στο πρόγραμμα των κλινικών μελετών DURATION. Στη μελέτη DURATION-1 (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A_{1c}, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly) και στην επέκτασή της, συνολικής διάρκειας 52 εβδομάδων, μελετήθηκε –σε 258 ασθενείς– η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εξενατίδης έναντι της εξενατίδης δύο φορές/ημέρα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν παρόμοια μείωση της HbA_{1c} (6,6%) και στις δύο ομάδες της μελέτης, με ταυτόχρονη ελάττωση του σωματικού βάρους >4 kg, χωρίς σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.¹²

Στη μελέτη DURATION-2, διάρκειας 26 εβδομάδων, η χορήγηση της εβδομαδιαίας εξενατίδης σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με αγωγή με σιταγλιπτίνη και πιογλιταζόνη.¹³ Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν εβδομαδιαία εξενατίδη παρουσίασαν μείωση της HbA_{1c} κατά 1,5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% ΔΕ]: 1,7–1,4), έναντι 0,9% (95% ΔΕ: 1,1–0,7) στην ομάδα της σιταγλιπτίνης και 1,2% (95% ΔΕ: 1,4–1,0) στην ομάδα της πιογλιταζόνης. Η παρατηρηθείσα απώλεια σωματικού βάρους στην ομάδα της εξενατίδης ήταν 2,3 kg (95% ΔΕ: 2,9–1,7) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι της απώλειας σωματικού βάρους στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (1,5 kg, 95% ΔΕ: 2,4–0,7, p=0,0002) και της πιογλιταζόνης (5,1 kg, 95% ΔΕ: 5,9–4,3, p<0,0001). Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν μείζονα επεισόδια υπογλυκαιμίας,

ενώ οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία και η διάρροια.¹³ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στην επέκταση της μελέτης DURATION-2, συνολικής διάρκειας 52 εβδομάδων. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείτο πιογλιταζόνη ή σιταγλιπτίνη έλαβαν την εβδομαδιαία εξενατίδη και παρουσίασαν σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού τους ελέγχου και απώλεια βάρους, χωρίς υπογλυκαιμίες.¹⁴

Στη μελέτη DURATION-3, διάρκειας 26 εβδομάδων, η εβδομαδιαία εξενατίδη συγκρίθηκε με την ινσουλίνη glargine σε 456 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μέγιστη δόση μετφορμίνης σε συνδυασμό ή όχι με σουλφονουρία και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα που έλαβε εβδομαδιαία εξενατίδη παρουσίασε μείωση της HbA_{1c} της τάξης του 1,5%, έναντι μείωσης 1,3% στην ομάδα της ινσουλίνης glargine.¹⁵ Στην επέκταση της μελέτης DURATION-3, διάρκειας 3 ετών, η ομάδα που έλαβε εβδομαδιαία εξενατίδη παρουσίασε μείωση της HbA_{1c} της τάξης του 1,01%, έναντι μείωσης 0,81% στην ομάδα της ινσουλίνης glargine (p=0,03). Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα στην ομάδα της εξενατίδης ανέφεραν πιο συχνά διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ τα άτομα στην ομάδα της ινσουλίνης glargine παρουσίασαν συχνότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων που ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το ίδιο και στις δύο ομάδες.¹⁶ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα σε μελέτη διάρκειας 84 εβδομάδων, στην οποία καταδείχθηκε ότι η εβδομαδιαία εξενατίδη παρέχει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και συνοδεύεται από μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών έναντι της ινσουλίνης glargine.¹⁷

Στη μελέτη DURATION-4 συγκρίθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εξενατίδης έναντι της μετφορμίνης, της πιογλιταζόνης και της σιταγλιπτίνης σε διαβητικούς ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή αλλά ακολουθούσαν πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης.¹⁸ Μετά από 26 εβδομάδες παρακολούθησης, η ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης παρουσίασε μείωση της HbA_{1c} κατά 1,53%, έναντι μείωσης 1,48% (p=0,620) στην ομάδα της μετφορμίνης, 1,63% (p=0,328) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 1,15% (p<0,001) στην ομάδα της σιταγλιπτίνης. Η παρατηρηθείσα απώλεια σωματικού βάρους (kg) ήταν 2,0, έναντι μείωσης κατά 2,0 (p=0,892), αύξησης κατά 1,5 (p<0,001) και μείωσης κατά 0,8 (p<0,001), αντίστοιχα. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα στην ομάδα της εξενατίδης ανέφεραν πιο συχνά ναυτία και έμετο.¹⁸

Στη μελέτη DURATION-5, διάρκειας 24 εβδομάδων, συγκρίθηκε η εβδομαδιαία εξενατίδη με την εξενατίδη 2 φορές/ημέρα όσον αφορά στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, την απώλεια σωματικού βάρους και την ασφάλεια.¹⁹

Στη μελέτη συμμετείχαν 252 ασθενείς, με μέση τιμή HbA_{1c} 8,4±1,2%. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} (1,6±0,1% έναντι 0,9±0,1%, p<0,0001) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (35±5 mg/dL έναντι 12±5 mg/dL, p=0,0008) στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης έναντι της εξενατίδης 2 φορές/ημέρα. Παρόμοια ήταν η διαφορά ως προς το σωματικό βάρος στις δύο ομάδες της μελέτης (2,3±0,4 kg και 1,4±0,4 kg). Οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν σπάνιες, αλλά πιο συχνές στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.¹⁹

Στη μελέτη DURATION-6, διάρκειας 26 εβδομάδων, συγκρίθηκε η εβδομαδιαία εξενατίδη με τη χορήγηση λιραγλουτίδης μία φορά/ημέρα σε 912 ασθενείς με ΣΔ2.²⁰ Η μείωση της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης (1,48%) σε σύγκριση με την ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης (1,28%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία (21% στην ομάδα της λιραγλουτίδης έναντι 9% στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης), η διάρροια (13% έναντι 6%) και ο έμετος (11% έναντι 4% λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών). Ποσοστό της τάξης του 5% στην ομάδα της λιραγλουτίδης διέκοψε τη θεραπεία έναντι 3% στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης.²⁰

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών DURATION-2, -3 και -4 βρέθηκε ότι η εβδομαδιαία εξενατίδη υπερέχει έναντι της σιταγλιπτίνης και της ινσουλίνης glargine ως προς την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της HbA_{1c} <7% (ή ≤6,5%), της συστολικής αρτηριακής πίεσης <130 mmHg και των επιπέδων της LDL (low-density lipoprotein)-χοληστερόλης <2,59 mmol/L.²¹ Σε μια άλλη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 22 μελέτες, διάρκειας ≥24 εβδομάδων, όπου συμμετείχαν 11.049 ασθενείς, οι οποίες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εξενατίδης, της λιραγλουτίδης (1,2 mg, 1,8 mg), της ινσουλίνης glargine, της εξενατίδης 2 φορές/εβδομάδα και του εικονικού φαρμάκου.²² Η μέση διαφορά της HbA_{1c} έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,15% (95% ΔΕ: 1,31–1,00) για την εβδομαδιαία εξενατίδη, 1,01% (95% ΔΕ: 1,18–0,85) για τη λιραγλουτίδη 1,2 mg και 1,18% (95% ΔΕ: 1,32–1,04) για τη λιραγλουτίδη 1,8 mg. Η μέση διαφορά της HbA_{1c} μεταξύ εβδομαδιαίας εξενατίδης και λιραγλουτίδης 1,2 mg και 1,8 mg ήταν 0,14% (95% ΔΕ: 0,34–0,06) και 0,03% (95% ΔΕ: 0,14–0,18), αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αυτής έδειξαν ότι η εβδομαδιαία εξενατίδη και η λιραγλουτίδη έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά στη μείωση της HbA_{1c}.²² Σε άλλη *post hoc* ανάλυση των δεδομένων 7 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, σε σύνολο 1.719 ασθενών, η προσθήκη εβδομαδιαίας εξενατίδης σε δίαιτα, μετφορμίνη, μετφορμίνη και σουλφονουρία, σουλφονουρία ή και γλιταζόνη ή και μετφορμίνη, και

γλιταζόνη με μετφορμίνη, συνοδεύτηκε από βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και απώλεια βάρους με καλό προφίλ ασφάλειας, εκτός από μικρό ποσοστό υπογλυκαιμιών στην ομάδα που ελάμβανε σουλφονουρία.²³

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με ΣΔ2 παρουσιάζουν αρκετά συχνά διαταραχές των λιπιδίων πλάσματος. Επίσης, τα αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει ότι η εξενατίδη, εκτός από τις ευεργετικές επιδράσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο και το σωματικό βάρος, έχει εξ ίσου ευεργετικά αποτελέσματα στην αρτηριακή υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία στα διαβητικά άτομα.²⁴ Σε *post hoc* ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης DURATION-1 βρέθηκε ότι η εβδομαδιαία εξενατίδη προκάλεσε μείωση της απολιποπρωτεΐνης Β και του λόγου απολιποπρωτεΐνης Β προς απολιποπρωτεΐνη Α1, ανεξάρτητα από την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση του σωματικού βάρους.²⁴ Επίσης, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος, της VLDL-χοληστερόλης και της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στην ομάδα της εβδομαδιαίας εξενατίδης όσο και στην ομάδα της εξενατίδης 2 φορές/ημέρα.²⁴ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα σε μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, στην οποία η εβδομαδιαία εξενατίδη χορηγήθηκε σε 675 ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν αγωγή με μετφορμίνη και σουλφονουρία ή και γλιταζόνη.²⁵ Μετά από 52 εβδομάδες παρακολούθησης, η εβδομαδιαία εξενατίδη μείωσε σημαντικά την HbA_{1c} (1,3%), το σωματικό βάρος (2,6 kg), τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (3,6 mmHg και 1,2 mmHg, αντίστοιχα), την ολική χοληστερόλη (4,4 mg/dL), την LDL-χοληστερόλη (2,6 mg/dL), τη HDL-χοληστερόλη (1,1 mg/dL) και τα τριγλυκερίδια πλάσματος (7%). Και οι τρεις θεραπευτικοί στόχοι της American Diabetes Association (ADA) (HbA_{1c} <7%, αρτηριακή πίεση <130/80 mmHg, LDL-χοληστερόλη <100 mg/dL) έναντι 1% στην αρχή της μελέτης επιτεύχθηκαν από το 19% των ασθενών, ενώ σχεδόν οι μισοί ασθενείς (48%) πέτυχαν το στόχο της HbA_{1c} <7%, χωρίς υπογλυκαιμίες και αύξηση του σωματικού βάρους.²⁵

Τα υπάρχοντα δεδομένα από το πρόγραμμα των κλινικών δοκιμών με την εβδομαδιαία εξενατίδη δείχνουν ότι διαθέτει ένα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας είτε ως μονοθεραπεία είτε όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές.²⁶ Η εβδομαδιαία εξενατίδη φαίνεται επίσης να υπερέχει έναντι της ινσουλίνης glargine όσον αφορά στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, όπως έδειξε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο. Με λιανική τιμή ανάλογη αυτής της λιραγλουτίδης, η θεραπεία με εβδομαδιαία εξενατίδη είχε μεγαλύτερο κόστος αλλά ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine, με αυξητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

£ 10,597 για κάθε σταθμισμένο ποιοτικά έτος επιβίωσης (quality-adjusted life-year, QALY). Επίσης, η εβδομαδιαία εξενατίδη συσχετίστηκε με αύξηση του χρόνου εμφάνισης οποιασδήποτε διαβητικής επιπλοκής κατά 0,21 έτη, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine.²⁷ Όμοια ήταν τα αποτελέσματα όταν η εβδομαδιαία εξενατίδη χρησιμοποιήθηκε σε ένα μοντέλο προσομοίωσης που περιελάμβανε περίπου 25.000 ασθενείς με ΣΔ2 οι οποίοι προέρχονταν από τη μελέτη NHANES 1999–2006 (σε θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία, ηλικίας 57 ετών, με δείκτη μάζας σώματος [ΔΜΣ] 33 kg/m², διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη 9 έτη και HbA_{1c} 8,1%) και στο οποίο μελετήθηκε η επίπτωσή της στις αγγειακές επιπλοκές, την επιβίωση και το ιατρικό κόστος για διάστημα παρακολούθησης 20 ετών. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης έδειξαν ότι μετά από ένα έτος η εβδομαδιαία εξενατίδη μείωσε την HbA_{1c} (1,5%), το σωματικό βάρος (2 kg) και τη συστολική αρτηριακή πίεση (5 mmHg). Μετά από 20 έτη, μείωσε τόσο τις μακροαγγειακές όσο και τις μικροαγγειακές επιπλοκές έναντι της θεραπείας με πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, αύξησε τα QALYs κατά 0,3 ανθρωπο-έτη και ελάττωσε το ιατρικό κόστος κατά \$ 469, έναντι \$ 69 και \$ 87 για την πιογλιταζόνη και την ινσουλίνη, αντίστοιχα.²⁸ Όταν η εβδομαδιαία εξενατίδη συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη και την πιογλιταζόνη με τη χρήση του IMS CORE Diabetes Model, βρέθηκε ότι αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και τα QALYs μετά από 35 έτη και σχετίζεται με μικρότερο ιατρικό κόστος.²⁹ Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα όταν η εβδομαδιαία εξενατίδη συγκρίθηκε με την ινσουλίνη glargine με την εφαρμογή του IMS CORE Diabetes Model. Συγκεκριμένα, η εβδομαδιαία εξενατίδη αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης, τα QALYs και το ICER, επιβεβαιώνοντας το ευνοϊκό προφίλ της στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.³⁰

3. ΝΤΟΥΛΑΓΛΟΥΤΙΔΗ

Η ντουλαγλουτίδη (dulaglutide) είναι ένα νέο εβδομαδιαίο ανάλογο του GLP-1, το οποίο δημιουργήθηκε από την ένωση του GLP-1(7–37) με τη βαριά αλυσίδα του ανθρώπινου αντισώματος IgG4 μέσω πεπτιδικού δεσμού. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία της ντουλαγλουτίδης στις ΗΠΑ το Σεπτέμβριο του 2014, με την εμπορική ονομασία Trulicity. *In vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η ντουλαγλουτίδη επάγει την έκκριση ινσουλίνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 90 ώρες, γεγονός που το καθιστά ιδανικό για χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. Η ντουλαγλουτίδη, εκτός από τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, έχει βρεθεί ότι

αυξάνει τα επίπεδα της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου. Σε μελέτες φάσης II βρέθηκε ότι προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της HbA_{1c} έως και 1,52% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι μέχρι σήμερα ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με την ντουλαγλουτίδη αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ δεν έχει παρουσιαστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων.³¹

Σε κλινική δοκιμή φάσης I για την ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική, η ντουλαγλουτίδη χορηγήθηκε σε υγιή άτομα σε δοσολογία 0,1–12 mg για 14 ημέρες και αποδείχθηκε ότι ήταν καλά ανεκτή, με μόνη εξαίρεση την αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα στις υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Επίσης, παρατηρήθηκε μια μικρή δοσοεξαρτώμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας στη δοσολογία $\geq 1,0$ mg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στη δοσολογία $\geq 3,0$ mg. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου ήταν 90 ώρες, με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να επιτυγχάνεται μεταξύ 24 και 48 ωρών στα περισσότερα άτομα. Σε κανένα άτομο δεν αναπτύχθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα.³²

Σε άλλη κλινική δοκιμή για την ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική, η ντουλαγλουτίδη χορηγήθηκε σε 43 ασθενείς με ΣΔ2 που είτε ακολουθούσαν πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης είτε βρίσκονταν σε μονοθεραπεία με κάποιο αντιδιαβητικό δισκίο. Ασθενείς που ελάμβαναν είτε γλιταζόνη είτε μετφορμίνη συνέχισαν την αγωγή τους, ενώ οι υπόλοιποι πριν από την ένταξή τους στη μελέτη αντικατέστησαν την αγωγή τους με μετφορμίνη. Στα άτομα της μελέτης χορηγήθηκαν 5 εβδομαδιαίες δόσεις ντουλαγλουτίδης των 0,05 mg, 0,3 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg και 8 mg. Η χορήγηση του φαρμάκου συνοδεύτηκε από μείωση τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής ($p < 0,01$) για τις δόσεις ≥ 1 mg. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της HbA_{1c} για όλες τις δόσεις εκτός από αυτή των 0,3 mg. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία, η κεφαλαλγία, ο έμετος και η διάρροια.³³

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλαγλουτίδης εξετάστηκαν σε 262 ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή χωρίς να επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους (ηλικία: 57 ± 12 ετών, ΔΜΣ: $33,9 \pm 4,1$ kg/m² και HbA_{1c}: $8,24 \pm 0,93$ %). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο ή ντουλαγλουτίδη μία φορά/εβδομάδα στη δόση των 0,5 mg για 4 εβδομάδες και ακολούθως στη δόση του 1 mg για 12 εβδομάδες, 1 mg για 16 εβδομάδες, 1 mg για 4 εβδομάδες και 2 mg για 12 εβδομάδες. Μετά από 16 εβδομάδες, η HbA_{1c} παρουσίασε μείωση κατά $0,24 \pm 0,12$ %, $1,38 \pm 0,12$ %, $1,32 \pm 0,12$ % και $1,59 \pm 0,12$ % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 0,5/1,0%,

1/1% και 1/2%, αντίστοιχα ($p < 0,001$). Αντίστοιχη μείωση παρουσίασε η γλυκόζη πλάσματος νηστείας και η μεταγευματική γλυκόζη. Η απώλεια βάρους ήταν δοσοεξαρτώμενη και κυμαινόταν από $1,34 \pm 0,39$ kg έως $2,55 \pm 0,40$ kg ($p < 0,05$). Στις υψηλές δόσεις της ντουλαγλουτίδης, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία, η διάρροια και η επιγαστραλγία. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν λίγα επεισόδια υπογλυκαιμίας.³⁴

Στη μελέτη AWARD-1, διάρκειας 52 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ντουλαγλουτίδης συγκρίθηκαν με αυτές της εξενατίδης και του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση της HbA_{1c} ήταν $1,51 \pm 0,06$ % για την ντουλαγλουτίδη 1,5 mg, $1,30 \pm 0,06$ % για την ντουλαγλουτίδη 0,75 mg, $0,99 \pm 0,06$ % για την εξενατίδη και $0,46 \pm 0,08$ % για το εικονικό φάρμακο. Όλες οι δόσεις της ντουλαγλουτίδης υπερέιχαν έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της HbA_{1c} την 26η εβδομάδα και έναντι της εξενατίδης στις εβδομάδες 26 και 52. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το στόχο της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την εξενατίδη ($p < 0,001$). Το ποσοστό εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν μικρότερο στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg σε σύγκριση με την εξενατίδη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια.³⁵

Στη μελέτη AWARD-3, διάρκειας 26 εβδομάδων, συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με 1,5 mg ντουλαγλουτίδης με τη μετφορμίνη όσον αφορά στη μεταβολή της HbA_{1c}. Την 26η εβδομάδα, η μείωση της HbA_{1c} ήταν $0,78 \pm 0,06$ % στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg, $0,71 \pm 0,06$ % στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 0,75 mg και $0,56 \pm 0,06$ % στην ομάδα της μετφορμίνης. Το ποσοστό των ασθενών όπου επιτεύχθηκε ο στόχος της HbA_{1c} $< 7,0$ % και $\leq 6,5$ % ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg έναντι της μετφορμίνης ($p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκε κάποιο επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας, ενώ οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες της μελέτης ήταν η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια.³⁶

Στη μελέτη AWARD-5, διάρκειας 52 εβδομάδων, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg έναντι της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη και δεν πετύχαιναν το γλυκαιμικό στόχο (HbA_{1c}: 8,1%). Μετά από 52 εβδομάδες παρακολούθησης, η μέση μείωση της HbA_{1c} ήταν $1,10 \pm 0,06$ %, $0,87 \pm 0,06$ % και $0,39 \pm 0,06$ % στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg, και στην ομάδα της σιταγλιπτίνης, αντίστοιχα. Η μέση μείωση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 1,5 mg ($3,03 \pm 0,22$ kg) και 0,75 mg ($2,60 \pm 0,23$ kg) έναντι της ομάδας της σιταγλιπτίνης ($1,53 \pm 0,22$ kg) ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι πιο συχνές

ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης ήταν η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια, ενώ δεν παρατηρήθηκαν υπογλυκαιμικά επεισόδια.³⁷

Στη μελέτη AWARD-6, συγκρίθηκε η ντουλαγλουτίδη με τη λιραγλουτίδη σε 599 ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη και δεν πετύχαιναν τους θεραπευτικούς στόχους. Η μέση μείωση της HbA_{1c} ήταν 1,42% στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης και 1,36% στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία, η διάρροια, ο έμετος και η δυσπεψία σε παρόμοια ποσοστά και στις δύο ομάδες της μελέτης. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας ήταν 0,34 και 0,52 ανά ασθενή ανά έτος, αντίστοιχα, χωρίς να παρατηρηθούν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.³⁸

Η δοσοεξαρτώμενη μείωση της HbA_{1c} με την ντουλαγλουτίδη επιβεβαιώθηκε και σε δύο ακόμη κλινικές μελέτες, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ασθενείς με ΣΔ2 που είτε δεν ελάμβαναν θεραπεία είτε ελάμβαναν μετφορμίνη. Ανάλογη ήταν η ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο σωματικό βάρος, χωρίς ωστόσο η παρατηρούμενη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία και η διάρροια.^{39,40}

Είναι γνωστό ότι η θεραπεία με αγωνιστές GLP-1 συσχετίζεται με μια μικρή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Σε μια μελέτη, με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, η ντουλαγλουτίδη στη δόση των 1,5 mg μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,8 mmHg ($p \leq 0,001$), ενώ προκάλεσε αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 1,6 bpm ($p \leq 0,02$). Δεν παρατηρήθηκε κάποια μεταβολή στη συστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα στην ομάδα της ντουλαγλουτίδης 0,75 mg.⁴¹

4. ΑΛΒΙΓΛΟΥΤΙΔΗ

Η αλβιγλουτίδη (albiglutide) έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη για χορήγηση σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες και βασική ινσουλίνη όταν δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι, και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη θεραπεία με τη μετφορμίνη. Στις ΗΠΑ, η αλβιγλουτίδη έχει λάβει ένδειξη χορήγησης μετά από το δεύτερο θεραπευτικό βήμα. Ο FDA ενέκρινε την κυκλοφορία της αλβιγλουτίδης στις ΗΠΑ τον Απρίλιο του 2014 με την εμπορική ονομασία Tanzeum. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) ενέκρινε την κυκλοφορία της αλβιγλουτίδης το Μάρτιο του 2014, με την εμπορική ονομασία Eperzan.⁴²

Η αλβιγλουτίδη χορηγείται στη δόση των 30 mg μία φορά την εβδομάδα και μπορεί να αυξηθεί στα 50 mg εφ' όσον δεν επιτευχθούν οι θεραπευτικοί στόχοι. Τα αποτε-

λέσματα των κλινικών μελετών έδειξαν ότι η αλβιγλουτίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, προκαλεί μικρή μείωση του σωματικού βάρους και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA_{1c} (0,55–0,9%) με τα υπόλοιπα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Ωστόσο, σε σύγκριση με τη λιραγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη είναι λιγότερο αποτελεσματική όσον αφορά στη μείωση του σωματικού βάρους και της HbA_{1c}. Η αλβιγλουτίδη παρουσιάζει καλό προφίλ ασφάλειας, αν και έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση διαταραχών από το γαστρεντερικό σύστημα, τοπικές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.^{43,44} Επίσης, η αλβιγλουτίδη δεν επηρεάζει αρνητικά τους απανηθητικούς μηχανισμούς στην υπογλυκαιμία.⁴⁵

Μετά την υποδόρια χορήγησή της, η αλβιγλουτίδη απορροφάται μέσω του λεμφικού συστήματος και φθάνει στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από 3–5 ημέρες, ενώ η συγκέντρωσή της παραμένει σταθερή για 4–5 εβδομάδες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 5 ημέρες.⁴⁶ Η αλβιγλουτίδη δεν επηρεάζει το διάστημα QT, ενώ έχει μικρή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα των διαβητικών ατόμων.⁴⁷ Όσον αφορά στις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της αλβιγλουτίδης, πειραματικό μοντέλο έδειξε ότι αυτή μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία μετά από πρόκληση ισχαιμίας στο μυοκάρδιο αρουραίων.⁴⁸

Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της αλβιγλουτίδης εξετάστηκαν σε 39 υγιή άτομα (ηλικία: 18–60 ετών, ΔΜΣ: 19,9–35,0 kg/m²) που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο είτε αλβιγλουτίδη (n=29) στις ημέρες 1 και 8 στις ακόλουθες δόσεις: 0,25+1 mg, 3+6 mg, 16+24 mg, 48+60 mg, 80+104 mg. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου ήταν 6–8 ημέρες και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 3–4 ημέρες. Η αλβιγλουτίδη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης πλάσματος, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, ναυτία και δυσκοιλιότητα) δεν διέφερε από αυτή του εικονικού φαρμάκου.⁴⁹ Σε άλλη μελέτη φαρμακοκινητικής, η αλβιγλουτίδη χορηγήθηκε σε 54 εθελοντές σε δόση των 9 mg, 16 mg, και 32 mg. Στην ομάδα που έλαβε 32 mg αλβιγλουτίδης η παρατηρηθείσα μείωση της γλυκόζης πλάσματος ήταν 34,8 mg/dL και 56,4 mg/dL (95% ΔΕ: 54,1–15,5 και 82,2–30,5) τις ημέρες 2 και 9, αντίστοιχα, χωρίς υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου ήταν 6–7 ημέρες και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν σε ναυτία και κεφαλαλγία.⁵⁰

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 συχνά παρουσιάζουν νεφρική νόσο και για το λόγο αυτόν η φαρμακοκινητική της αλβιγλουτίδης στη δόση των 30 mg εξετάστηκε σε 41 άτομα με διαφορετικού βαθμού νεφρική νόσο. Τα αποτελέ-

σματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο, χωρίς ωστόσο να υπάρχει επαρκής εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο. Για το λόγο αυτόν, στην εν λόγω κατηγορία των ασθενών η αβιγλουτίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης διάρροιας, ναυτίας και εμέτου.⁵¹

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβιγλουτίδης σε τρεις διαφορετικές δοσολογίες (εβδομαδιαία 4 mg, 15 mg, 30 mg, 2 φορές/εβδομάδα 15 mg, 30 mg, 50 mg, μηνιαία 50 mg, 100 mg) εκτιμήθηκε έναντι της εξενατίδης 2 φορές/ημέρα σε 356 ασθενείς με ΣΔ2 που είτε βρίσκονταν σε δίαιτα και άσκηση είτε λάμβαναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη (HbA_{1c}: 8,0%). Η παρατηρηθείσα μείωση της HbA_{1c} στην ομάδα της αβιγλουτίδης ήταν δοσοεξαρτώμενη και η ίδια στις ομάδες που έλαβαν αβιγλουτίδη 30 mg την εβδομάδα, 50 mg κάθε 2 εβδομάδες, και 100 mg το μήνα (0,87%, 0,79% και 0,87%, αντίστοιχα) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,17%, $p < 0,004$) και της εξενατίδης (0,54%). Η απώλεια βάρους ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες της αβιγλουτίδης (1,1 kg–1,7 kg). Η ομάδα που έλαβε αβιγλουτίδη 30 mg την εβδομάδα παρουσίασε τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα.⁵²

Στη μελέτη HARMONY 1, διάρκειας 52 εβδομάδων, η αβιγλουτίδη σε δόση 30 mg χορηγήθηκε σε 310 διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με πιογλιταζόνη (±μετφορμίνη) και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Στο τέλος της μελέτης, η μείωση της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αβιγλουτίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,8%, 95% ΔΕ: 1,0–0,6, $p < 0,0001$). Η προσθήκη της αβιγλουτίδης στην πιογλιταζόνη δεν επηρέασε το σωματικό βάρος, ενώ τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν σπάνια. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η ναυτία, η διάρροια και ο έμετος.⁵³

Στη μελέτη HARMONY 3, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αβιγλουτίδης 30 mg έναντι της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης και του εικονικού φαρμάκου. Στο τέλος της μελέτης, η μείωση της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αβιγλουτίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,9%, $p < 0,0001$), της σιταγλιπτίνης (0,4%, $p = 0,0001$) και της γλιμεπιρίδης (0,3%, $p = 0,0033$). Η παρατηρηθείσα απώλεια βάρους ήταν: στην ομάδα της αβιγλουτίδης 1,21 kg (95% ΔΕ: 1,68–0,74), του εικονικού φαρμάκου 1 kg (95% ΔΕ: 1,81–0,20), της σιταγλιπτίνης 0,86 kg (95% ΔΕ: 1,32–0,39) και της γλιμεπιρίδης 1,17 kg (95% ΔΕ: 0,70–1,63). Η συχνότητα της εμφάνισης υπογλυκαιμιών ήταν 59,2% ($p < 0,0001$), 36,4% ($p = 0,0118$) και 32,7% ($p = 0,1504$), αντίστοιχα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η ναυτία και η διάρροια.⁵⁴

Στη μελέτη HARMONY 4, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αβιγλουτίδης έναντι της ινσουλίνης glargine σε 779 ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη με ή χωρίς σουλφονουλουρία και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Μετά από 52 εβδομάδες παρακολούθησης, στην ομάδα της αβιγλουτίδης η HbA_{1c} μειώθηκε από 8,28±0,90% σε 7,62±1,12%. Ανάλογη ήταν η μείωση της HbA_{1c} στην ομάδα της ινσουλίνης glargine (από 8,36±0,95% σε 7,55±1,04%). Το σωματικό βάρος παρουσίασε αύξηση στην ομάδα της ινσουλίνης glargine και μείωση στην ομάδα της αβιγλουτίδης, με μέση διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες 2,61 kg (95% ΔΕ: 3,20–2,02, $p < 0,0001$). Οι υπογλυκαιμίες ήταν συχνότερες στην ομάδα της ινσουλίνης glargine έναντι της ομάδας της αβιγλουτίδης (27,4% έναντι 17,5%, $p = 0,0377$).⁵⁵

Στη μελέτη HARMONY 5, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης αβιγλουτίδης 30 mg έναντι της πιογλιταζόνης σε τριπλή αγωγή με μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη. Μετά από 52 εβδομάδες παρακολούθησης, η μεταβολή της HbA_{1c} στην ομάδα της αβιγλουτίδης ήταν 0,87% (95% ΔΕ: 1,07–0,68, $p < 0,001$) έναντι του εικονικού φαρμάκου και 0,25% (95% ΔΕ: 0,10–0,40) έναντι της πιογλιταζόνης. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 14% στην ομάδα της αβιγλουτίδης, 25% στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 14% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μεταβολή του σωματικού βάρους ήταν μείωση κατά 0,42 (±0,2) kg στην ομάδα της αβιγλουτίδης, αύξηση κατά 4,4 (±0,2) kg ($p < 0,001$) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και μείωση κατά 0,40 (±0,4) kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αντίδραση στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκε στο 13% των ασθενών που έλαβαν αβιγλουτίδη και μόνο σε 4 ασθενείς διακόπηκε το φάρμακο (1,4%).⁵⁶

Στη μελέτη HARMONY 6, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αβιγλουτίδης έναντι της ινσουλίνης lispro ως επί πλέον αγωγή σε ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη glargine και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Μετά από 262 εβδομάδες παρακολούθησης, στην ομάδα της αβιγλουτίδης η HbA_{1c} μειώθηκε κατά 0,82±0,06% έναντι 0,66±0,06% στην ομάδα της ινσουλίνης lispro. Το σωματικό βάρος παρουσίασε μείωση στην ομάδα της αβιγλουτίδης και αύξηση στην ομάδα της ινσουλίνης lispro (μείωση κατά 0,73±0,19 kg έναντι αύξησης κατά 0,81±0,19 kg). Οι υπογλυκαιμίες ήταν πιο συχνές στην ομάδα της ινσουλίνης lispro έναντι της ομάδας της αβιγλουτίδης (15,8% έναντι 29,9%). Στην ομάδα της αβιγλουτίδης, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία (11,2%), ο έμετος (6,7%) και η αντίδραση στη θέση της ένεσης (9,5%).⁵⁷

Στη μελέτη HARMONY 7, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αβιγλουτίδης έναντι της λιραγλουτίδης σε

841 ασθενείς που ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία και είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Μετά από 32 εβδομάδες παρακολούθησης, στην ομάδα της αλβιγλουτίδης η HbA_{1c} μειώθηκε κατά 0,78% (95% ΔΕ: 0,87–0,69) έναντι 0,99% (95% ΔΕ: 1,08–0,90) στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Στην ομάδα της αλβιγλουτίδης, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αντίδραση στη θέση της ένεσης (12,9% έναντι 5,4%), ενώ στην ομάδα της λιραγλουτίδης (49,0% έναντι 35,9%) οι διαταραχές από το πεπτικό σύστημα.⁵⁸

Τέλος, σε μια μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση αλβιγλουτίδης έναντι της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, οι οποίοι επί πλέον είχαν και νεφρική νόσο. Μετά από 26 εβδομάδες παρακολούθησης, η μείωση της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αλβιγλουτίδης έναντι της ομάδας της σιταγλιπτίνης (0,83% έναντι 0,52%, $p=0,0003$). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το πεπτικό σύστημα ήταν: συνολικά, 31,7%, 25,2%, διάρροια 10,0%, 6,5%, ναυτία 4,8%, 3,3%, και έμετος 1,6%, 1,2%, αντίστοιχα.⁵⁹

5. ΣΕΜΑΓΛΟΥΤΙΔΗ

Η σεμαγλουτίδη (semaglutide) είναι το πλέον πρόσφατο εβδομαδιαίο ανάλογο GLP-1, το οποίο βρίσκεται υπό ανάπτυξη, με χρόνο ημίσειας ζωής τις 160 ώρες. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα μόνο δύο μελετών, ενώ βρίσκεται σε εξέλιξη το πρόγραμμα SUSTAIN που θα δώσει απάντηση σε ερωτήματα τα οποία αφορούν στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου, καθώς και στις επιδράσεις του στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η πρώτη μελέτη, που διεξήχθη σε υγιή άτομα, αφορούσε στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της σεμαγλουτίδης και έδειξε ότι το φάρμακο μπορεί να χορηγείται μία φορά την εβδομάδα, με πολύ καλά αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η ναυτία, η δυσπεψία, ο έμετος και η κεφαλαλγία. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν υπογλυκαιμικά επεισόδια. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση του φαρμάκου συνοδεύτηκε αφ' ενός από μείωση της όρεξης και αύξηση του αισθήματος του κορεσμού και αφ' ετέρου από ελάττωση του σωματικού βάρους.⁶⁰

Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, η σεμαγλουτίδη συγκρίθηκε με τη λιραγλουτίδη σε 411 ασθενείς με ΣΔ2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA_{1c}: 8,1%).⁶¹ Σε όλες τις ομάδες της σεμαγλουτίδης $\geq 0,2$ mg παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική, δοσοεξαρτώμενη μείωση της HbA_{1c} έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου, $\geq 0,8$ mg, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε

το στόχο της HbA_{1c} <7% σε σύγκριση με τη λιραγλουτίδη σε δόσεις των 1,2 mg και 1,8 mg. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά 4,8 kg έναντι 1,2 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p<0,01$ για τις δόσεις $\geq 0,8$ mg). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία και ο έμετος. Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν λίγα (5 στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και 3 στην ομάδα της λιραγλουτίδης). Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια παγκρεατίτιδας ή διαταραχής των επιπέδων της καλσιτονίνης.⁶¹

6. ΤΑΣΠΟΓΛΟΥΤΙΔΗ

Η τασπογλουτίδη (tasproglutide) είναι ένα ακόμη εβδομαδιαίο ανάλογο GLP-1, που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία του ΣΔ2. Τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι καθυστερεί την απορρόφηση της τροφής και προκαλεί ταχύ κορεσμό, με ευεργετικά αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο και το σωματικό βάρος και με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμιών.^{62–65} Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχθηκαν στο πρόγραμμα των κλινικών μελετών φάσης III T-emerge σε 6.000 ασθενείς, στους οποίους η τασπογλουτίδη χορηγήθηκε στη δοσολογία των 10 mg και 20 mg μία φορά την εβδομάδα και συγκρίθηκε με την εξενατίδη, τη σιταγλιπτίνη, την πιογλιταζόνη και την ινσουλίνη glargine. Αν και τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για τη φαρμακευτική ουσία, το Σεπτέμβριο του 2010 η εταιρεία παραγωγής της τασπογλουτίδης διέκοψε το πρόγραμμα των κλινικών μελετών λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν κυρίως σε αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και διαταραχές από το πεπτικό σύστημα.^{62–65}

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, οι εβδομαδιαίοι GLP-1 αγωνιστές προκαλούν σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, ενώ, παράλληλα, μειώνουν το σωματικό βάρος στους ασθενείς με ΣΔ2. Επί πλέον, με τους συγκεκριμένους παράγοντες η εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι σχετικά σπάνια λόγω της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη δράσης τους. Η ναυτία και ο έμετος είναι οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις θεραπείες, αν και μειωμένες σε σχέση με τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες των βραχείας δράσης αγωνιστών GLP-1. Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερις εβδομαδιαίοι αγωνιστές GLP-1 που είτε είναι διαθέσιμοι είτε βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης, ενώ αναμένεται η ολοκλήρωση των κλινικών δοκιμών τους προκειμένου να καθοριστεί η θέση τους στη διαχείριση των ασθενών με ΣΔ2.

ABSTRACT

Weekly antidiabetic treatment with GLP-1 agonists: Efficacy and safety

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(5):535–545

Targeting the incretin system with glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists has become an important therapeutic approach for treating type 2 diabetes mellitus (DM). Recently, weekly administration of GLP-1 agonists has been shown to improve glycemic control while reducing body weight in patients with type 2 DM. With these agents the incidence of hypoglycemia is relatively low, because of their glucose-dependent mechanism of action. The main adverse events that have been observed with this treatment are nausea and vomiting. Currently, four weekly GLP-1 agonists are either available or currently being developed. This is a review of the efficacy and safety of weekly GLP-1 receptor agonists and their impact on the management of patients with type 2 DM.

Key words: Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Semaglutide, Taspoglutide

Βιβλιογραφία

- GROSSMAN SS. Pathophysiological and pharmacological rationale for the use of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2014, 31:247–263
- MADSBAD S, KIELGAST U, ASMAR M, DEACON CF, TOREKOV SS, HOLST JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists – available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:394–407
- TZEFOS M, HARRIS K, BRACKETT A. Clinical efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 agonists in development for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Ann Pharmacother* 2012, 46:68–78
- POLONSKY WH, FISHER L, HESSLER D, BRUHN D, BEST JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:144–149
- RYAN GJ, MONIRI NH, SMILEY DD. Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2013, 70:1123–1131
- DeYOUNG MB, McCONNELL L, SARIN V, TRAUTMANN M, HERBERT P. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011, 13:1145–1154
- ARODA VR, DeYOUNG MB. Clinical implications of exenatide as a twice-daily or once-weekly therapy for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2011, 123:228–238
- TRAINA AN, LULL ME, HUI AC, ZAHORIAN TM, LYONS-PATTERSON J. Once-weekly exenatide as adjunct treatment of type 1 diabetes mellitus in patients receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Can J Diabetes* 2014, 38:269–272
- KIM D, McCONNELL L, ZHUANG D, KOTHARE PA, TRAUTMANN M, FINEMAN M ET AL. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30:1487–1493
- DRUCKER DJ, BUSE JB, TAYLOR K, KENDALL DM, TRAUTMANN M, ZHUANG D ET AL. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008, 372:1240–1250
- MALLOY J, MELONI A, HAN J. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective analysis of pooled clinical trial data. *Postgrad Med* 2013, 125:58–67
- BUSE JB, DRUCKER DJ, TAYLOR KL, KIM T, WALSH B, HU H ET AL. DURATION-1: Exenatide once weekly produces sustained glycaemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 2010, 33:1255–1261
- BERGENSTAL RM, WYSHAM C, MACCONNELL L, MALLOY J, WALSH B, YAN P ET AL. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. *Lancet* 2010, 376:431–439
- WYSHAM C, BERGENSTAL R, MALLOY J, YAN P, WALSH B, MALONE J ET AL. DURATION-2: Efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med* 2011, 28:705–714
- DIAMANT M, VAN GAAL L, STRANKS S, NORTHRUP J, CAO D, TAYLOR K ET AL. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): An open-label randomised trial. *Lancet* 2010, 375:2234–2243
- DIAMANT M, VAN GAAL L, GUERCI B, STRANKS S, HAN J, MALLOY J ET AL. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2:464–473
- DIAMANT M, VAN GAAL L, STRANKS S, GUERCI B, MACCONNELL L, HABER H ET AL. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care*

- 2012, 35:683–689
18. RUSSELL-JONES D, CUDDIHY RM, HANEFELD M, KUMAR A, GONZÁLEZ JG, CHAN M ET AL. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012, 35:252–258
 19. BLEVINS T, PULLMAN J, MALLOY J, YAN P, TAYLOR K, SCHULTEIS C ET AL. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1301–1310
 20. BUSE JB, NAUCK M, FORST T, SHEU WH, SHENOUDA SK, HEILMANN CR ET AL. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet* 2013, 381:117–124
 21. MELONI AR, DeYOUNG MB, HAN J, BEST JH, GRIMM M. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: Achievement of glycemic and cardiovascular goals. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12:48
 22. SCOTT DA, BOYE KS, TIMLIN L, CLARK JF, BEST JH. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo. *Diabetes Obes Metab* 2013, 15:213–223
 23. PENCEK R, BRUNELL SC, LI Y, HOOGWERF BJ, MALONE J. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Clinical results in subgroups of patients using different concomitant medications. *Postgrad Med* 2012, 124:33–40
 24. CHIQUETTE E, TOTH PP, RAMIREZ G, COBBLE M, CHILTON R. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vasc Health Risk Manag* 2012, 8:621–629
 25. BERGENSTAL RM, LI Y, PORTER TK, WEAVER C, HAN J. Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a composite index of an HbA_{1c} <7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks. *Diabetes Obes Metab* 2013, 15:264–271
 26. STONEHOUSE A, WALSH B, CUDDIHY R. Exenatide once-weekly clinical development: Safety and efficacy across a range of background therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011, 13:1063–1069
 27. BEAUDET A, PALMER JL, TIMLIN L, WILSON B, BRUHN D, BOYE KS ET AL. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ* 2011, 14:357–366
 28. GAEBLER JA, SOTO-CAMPOS G, ALPERIN P, COHEN M, BLICKENS-DERFER A, WINTLE M ET AL. Health and economic outcomes for exenatide once weekly, insulin, and pioglitazone therapies in the treatment of type 2 diabetes: A simulation analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2012, 8:255–264
 29. GUILLERMIN AL, LLOYD A, BEST JH, DeYOUNG MB, SAMYSHKIN Y, GAEBLER JA. Long-term cost-consequence analysis of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes patients in the United States. *J Med Econ* 2012, 15:654–663
 30. SAMYSHKIN Y, GUILLERMIN AL, BEST JH, BRUNELL SC, LLOYD A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *J Med Econ* 2012, 15(Suppl 2):6–13
 31. JIMENEZ-SOLEM E, RASMUSSEN MH, CHRISTENSEN M, KNOP FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther* 2010, 12:790–797
 32. BARRINGTON P, CHIEN JY, TIBALDI F, SHOWALTER HD, SCHNECK K, ELLIS B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:434–438
 33. BARRINGTON P, CHIEN JY, SHOWALTER HD, SCHNECK K, CUI S, TIBALDI F ET AL. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:426–433
 34. UMPIERREZ GE, BLEVINS T, ROSENSTOCK J, CHENG C, ANDERSON JH, BASTYR EJ 3rd ET AL. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: The EGO study. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:418–425
 35. WYSHAM C, BLEVINS T, ARAKAKI R, COLON G, GARCIA P, ATISSO C ET AL. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014, 37:2159–2167
 36. UMPIERREZ G, TOFÉ Povedano S, PÉREZ MANGHI F, SHURZINSKE L, PECHTNER V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014, 37:2168–2176
 37. NAUCK M, WEINSTOCK RS, UMPIERREZ GE, GUERCI B, SKRIVANEK Z, MILICEVIC Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014, 37:2149–2158
 38. DUNGAN KM, Povedano ST, FORST T, GONZÁLEZ JG, ATISSO C, SEALLS W ET AL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014, 384:1349–1357
 39. GRUNBERGER G, CHANG A, GARCIA SORIA G, BOTROS FT, BSHARAT R, MILICEVIC Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med* 2012, 29:1260–1267
 40. TERAUCHI Y, SATOI Y, TAKEUCHI M, IMAOKA T. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Endocr J* 2014, 61:949–959
 41. FERDINAND KC, WHITE WB, CALHOUN DA, LONN EM, SAGER PT, BRUNELLE R ET AL. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014, 64:731–737
 42. POOLE RM, NOWLAN ML. Albiglutide: First global approval. *Drugs* 2014, 74:929–938
 43. MUSCOGIURI G, GASTALDELLI A. Albiglutide for the treatment of

- type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2014, 50:665–678
44. TRUJILLO JM, NUFFER W. Albiglutide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2014, 48:1494–1501
 45. HOMPESCH M, JONES-LEONE A, CARR MC, MATTHEWS J, ZHI H, YOUNG M ET AL. Albiglutide does not impair the counter-regulatory hormone response to hypoglycaemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, stepped glucose clamp study in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:82–90
 46. YOUNG MA, WALD JA, MATTHEWS JE, SCOTT R, HODGE RJ, ZHI H ET AL. Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist. *Postgrad Med* 2014, 126:84–97
 47. DARPO B, ZHOU M, MATTHEWS J, ZHI H, YOUNG MA, PERRY C ET AL. Albiglutide does not prolong QTc interval in healthy subjects: A thorough ECG study. *Diabetes Ther* 2014, 5:141–153
 48. BAO W, ARAVINDHAN K, ALSAID H, CHENDRIMADA T, SZAPACS M, CITERONE DR ET AL. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: Evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One* 2011, 6:e23570
 49. BUSH MA, MATTHEWS JE, DE BOEVER EH, DOBBINS RL, HODGE RJ, WALKER SE ET AL. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2009, 11:498–505
 50. MATTHEWS JE, STEWART MW, DE BOEVER EH, DOBBINS RL, HODGE RJ, WALKER SE ET AL. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4810–4817
 51. YOUNG MA, WALD JA, MATTHEWS JE, YANG F, REINHARDT RR. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgrad Med* 2014, 126:35–46
 52. ROSENSTOCK J, REUSCH J, BUSH M, YANG F, STEWART M; ALBIGLUTIDE STUDY GROUP. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: A randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009, 32:1880–1886
 53. REUSCH J, STEWART MW, PERKINS CM, CIRKEL DT, YE J, PERRY CR ET AL. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16:1257–1264
 54. AHRÉN B, JOHNSON SL, STEWART M, CIRKEL DT, YANG F, PERRY C ET AL. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014, 37:2141–2148
 55. WEISSMAN PN, CARR MC, YE J, CIRKEL DT, STEWART M, PERRY C ET AL. HARMONY 4: Randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulphonylurea. *Diabetologia* 2014, 57:2475–2484
 56. HOME PD, SHAMANNA P, STEWART M, YANG F, MILLER M, PERRY C ET AL. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:179–187
 57. ROSENSTOCK J, FONSECA VA, GROSS JL, RATNER RE, AHRÉN B, CHOW FC ET AL. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: A comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014, 37:2317–2325
 58. PRATLEY RE, NAUCK MA, BARNETT AH, FEINGLOS MN, OVALLE F, HARMAN-BOEHM I ET AL. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2:289–297
 59. LEITER LA, CARR MC, STEWART M, JONES-LEONE A, SCOTT R, YANG F ET AL. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care* 2014, 37:2723–2730
 60. KAPITZA C, LYNGE J, DÜRING M, JENSEN C. Safety, tolerability, pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of single escalating doses of semaglutide, a unique once weekly GLP-1 analogue, in healthy male subjects. 48th EASD Annual Meeting, Berlin, 2012 (Poster 826)
 61. NAUCK MA, PETRIE JR, SESTI G, MANNUCCI E, COURRÈGES JP, ATKIN S ET AL. The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbA_{1c} and body weight in patients with type 2 diabetes. 48th EASD Annual Meeting, Berlin, 2012
 62. ROSENSTOCK J, BALAS B, CHARBONNEL B, BOLLI GB, BOLDRIN M, RATNER R ET AL. The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: The T-emerge 2 trial. *Diabetes Care* 2013, 36:498–504
 63. RAZI I, FONSECA V, KIPNES M, DURRWELL L, HOEKSTRA J, BOLDRIN M ET AL. Efficacy and safety of taspoglutide monotherapy in drug-naive type 2 diabetic patients after 24 weeks of treatment: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (T-emerge 1). *Diabetes Care* 2012, 35:485–487
 64. PRATLEY RE, UROSEVIC D, BOLDRIN M, BALENA R; T-EMERGE 6 STUDY GROUP. Efficacy and tolerability of taspoglutide versus pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: A randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes Obes Metab* 2013, 15:234–240
 65. BERGENSTAL RM, FORTI A, CHIASSON JL, WOLOSCHAK M, BOLDRIN M, BALENA R. Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-emerge 4 trial). *Diabetes Ther* 2012, 3:13
- Corresponding author:*
- A. Papazafiropoulou, 1 Zanni and Afentouli street, GR-185 36 Pireus, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr