

GLP-1 РЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ И НИВО НА ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ- СОБСТВЕН ОПИТ

Николай Костадинов¹, Цветелина Тотомирова²

БДУ проф.д-р Асен Златаров¹, Клиника Ендокринология и болести на обмяната, ВМА,
София²
n.kostadinov_m.d@abv.bg

Резюме

GLP-1 рецепторните агонисти стимулират инсулиновата секреция от β -клетките на панкреаса, потискат глюкагоновата секреция, забавят изпразването на стомаха и намаляват апетита. Понижават кръвната захар на гладно и постпрандиално. Прилагат се инжекционно-субкутанно. Целта на настоящия анализ е да се изследва нивото на гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти. От общо 66 пациенти лекувани с GLP-1 рецепторен агонист 26 са мъже (39,4%), а 40 са жени (60.6%) Анализирайки данните от нашето проучване, се съобщава за благоприятно, статистически значимо понижение както на препрандиалната, така и на постпрандиалната кръвната захар на всеки етап на проследяване, след 6 месечно лечение с GLP-1 рецепторни агонисти. При гликирания хемоглобин се установява логично на резултата от кръвно-захарния профил статистически значима редукция след 6 месечно лечение с GLP-1 рецепторни агонисти.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, GLP-1 рецепторни агонисти, гликемичен контрол

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND LEVEL OF GLYCEMIC CONTROL - OWN EXPERIENCE

Nikolay Kostadinov¹, Tsvetelina Totomirova²

Burgas State University Prof. Dr. Asen Zlatarov - Burgas ¹ Clinic of Endocrinology and
Metabolic Diseases, MMA-Sofia²

Abstract

GLP-1 receptor agonists stimulate insulin secretion from pancreatic β -cells, suppress glucagon secretion, delay gastric emptying, and reduce appetite. They lower fasting and postprandial blood sugar. They are administered by injection-subcutaneously. The aim of the present analysis was to investigate the level of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with GLP-1 receptor agonists. Of a total of 66 patients treated with a GLP-1 receptor agonist, 26 were male (39.4%) and 40 were female (60.6%) Analyzing the data from our study, a favorable, statistically significant reduction in both preprandial and postprandial blood glucose was reported at each follow-up stage after 6 months of treatment with GLP-1 receptor agonists. In glycated hemoglobin, a statistically significant reduction was found logically on the result of the blood sugar profile after 6 months of treatment with GLP-1 receptor agonists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, glycemic control

Въведение

В погледа на клинициста пациента е съвкупност от своите настоящи симптоми, рискови фактори и коморбидности именно за това от съществено значение е не само контрол на заболяването според лабораторните показатели, но погледа в бъдещето – превенция, отлагане, ограничаване на усложненията. [1]

GLP-1 рецепторните агонисти стимулират инсулиновата секреция от β -клетките на панкреаса, потискат глюкагоновата секреция, забавят изпразването на стомаха и намаляват апетита. Понижават кръвната захар на гладно и постпрандиално. Прилагат се инжекционно-субкутанно. Най-честите странични ефекти са от страна на гастроинтестиналния тракт. [2] Гаденето е най-често срещаният нежелан страничен ефект при лечение с GLP-1. Повечето пациенти имат леки до умерени епизоди на гадене, които изглежда са дозозависими и намаляват с продължаване на лечението [3] Изразени са опасенията относно възможна връзка при лечението с GLP-1 рецепторни агонисти и възникване на възпаление на панкреаса като страничен ефект. [4] Реакции на мястото на инжектиране (като обрив, еритема или сърбеж) са чести при приложение на GLP-1 рецепторни агонисти. [5,6,7,8] Докладвани са реакции на мястото на инжектиране по-често с продължително, отколкото с кратко действие GLP-1 рецепторни агонисти. [9] Преобладаващата реакция на мястото на инжектиране е сърбеж. Тези реакции са най-често преходни и обикновено не водят до прекратяване на лечението. GLP-1 рецепторните агонисти са полезни медикаменти за лечението на пациентите със ЗД2. Обикновено не причиняват хипогликемия, но е препоръчително да се намали дозата на сулфанилурейните препарати или инсулин при комбинирана терапия за намаляване на риска от хипогликемични епизоди. По отношение на страничните ефекти с най-голяма клинична значимост е изявата на горнодиспептичен синдром, който може да бъде причина за преустановяване на терапия.

Продължителните хипергликемични ефекти засягат всички видове органи и клетки, като ендотелните клетки на капилярите на ретината, бъбречните гломерулни мезангиални клетки, невроните и клетките на Schwann в периферната нервна система са по-податливи на ефектите на хипергликемия. [10]

Данните от голямо проспективното изследване на диабета в Обединеното кралство (UKPDS) 35 показват, че всеки 1% понижение на актуализирания HbA1c (т.е. измерен във времето като актуализирана средна стойност на годишните измервания) намалява риска от микроваскуларни усложнения с 37%. Установено е също, че понижението на нивата на HbA1c с 1% намалява риска от периферно съдово заболяване с 43%, инфаркт на миокарда с 14%, инсулт с 12%, застойна сърдечна недостатъчност с 16%, екстракция на катаракта с 19% и свързана с диабет смъртност с 21%. Доказано е, че рискът е най-нисък при пациенти с нива на HbA1c <6,0% и всяко намаляване на нивата на HbA1c вероятно ще намали риска при пациенти със захарен диабет тип 2. [11]

Материал и методи

Целта на настоящият анализ е да се проучи нивото на гликемичен контрол при болни със захарен диабет тип 2 лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти.

Участниците са подбрани на случаен принцип на база следните **включващи критерии**:

- възраст над 18 години;
- диагноза ЗД тип 2 с давност от минимум 6 месеца. Определили сме този срок с цел да има възможност да бъде оценена евентуална промяна в качеството на живот след промяна в първоначалната терапия.

- лечение с метформин и/или СУП преди включване в проучването. Определили сме тези групи медикаменти, като сме се съобразили с критериите НЗОК за стартиране на лечение при захарен диабет тип 2.
- доброволно съгласие за участие.

Не бяха включени пациенти, отговарящи на следните **изключващи критерии**:

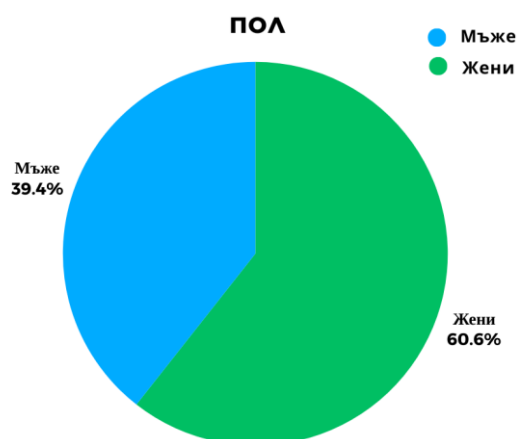
- 3Д тип 1;
- гестационен захарен диабет;
- възраст под 18 години;
- пациенти с когнитивни нарушения и психични заболявания

Източниците за набиране на научна информация са амбулаторни листи, епикризи, лабораторни изследвания, консултации. Всички 66 пациенти включени в проучването са подробно запознати с целта и задачите му и дадоха своето писмено информирано съгласие.

Получените данни са обработени със статистическият пакет SPSS 22.

Резултати и дискусия

От общо 66 пациенти лекувани с GLP-1 рецепторен агонист 26 са мъже (39,4%), а 40 са жени (60.6%) (фиг.1)



фиг.1 Разпределение на пациентите лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти

Средната възраст на пациентите лекувани с GLP-1 рецепторен агонист е $54,74 \pm 10,22$ год. Минималната възраст в тази група е 33 години, а максималната 75 години.

Анализирайки данните (табл.1) се отчита благоприятно, статистически значимо понижение на кръвната захар на всеки етап на проследяване, при лечение с GLP-1 рецепторен агонисти.

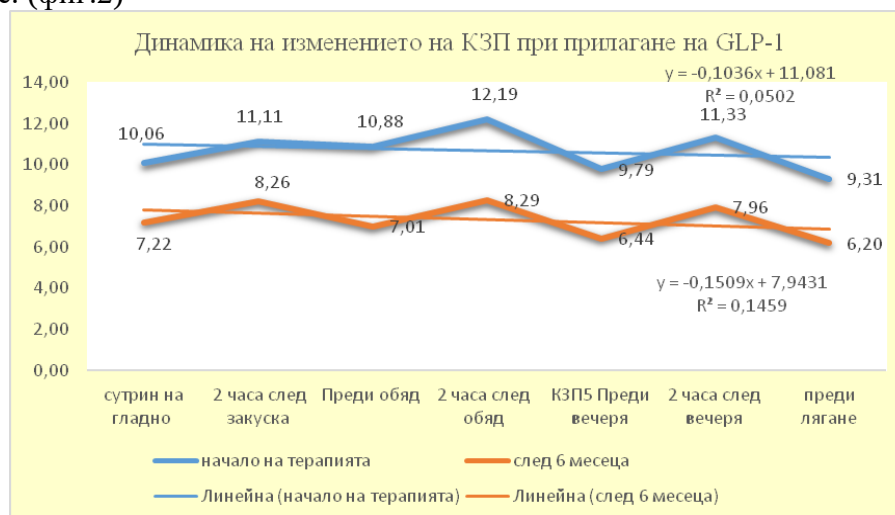
Табл.1 Изменение на кръвно-захарен профил на пациентите лекувани с GLP-1 рецепторен агонист

	Период	Средна стойност	Стандартно отклонение	Статистическа значимост
КЗП сутрин на гладно (ммол/л)	начало	10.06	2.97	*p<0.05
	след 6 месеца	7.21	2.15	
КЗП 2 часа след	начало	11.11	3.03	*p<0.05

закуска (mmol/l)	след месеца	6	8.25	2.08	
КЗП 3 Преди обяд (mmol/l)	начало		10.88	3.54	*p<0.05
	след месеца	6	7.01	2.12	
КЗП4 2 часа след обяд (mmol/l)	начало		12.19	3.51	*p<0.05
	след месеца	6	8.28	2.08	
КЗП5 Преди вечеря (mmol/l)	начало		9.79	3.53	*p<0.05
	след месеца	6	6.43	1.64	
КЗП6 2 часа след вечеря (mmol/l)	начало		11.32	3.28	*p<0.05
	след месеца	6	7.96	2.05	
КЗП7 преди лягане (mmol/l)	начало		9.30	2.15	*p<0.05
	след месеца	6	6.19	1.60	

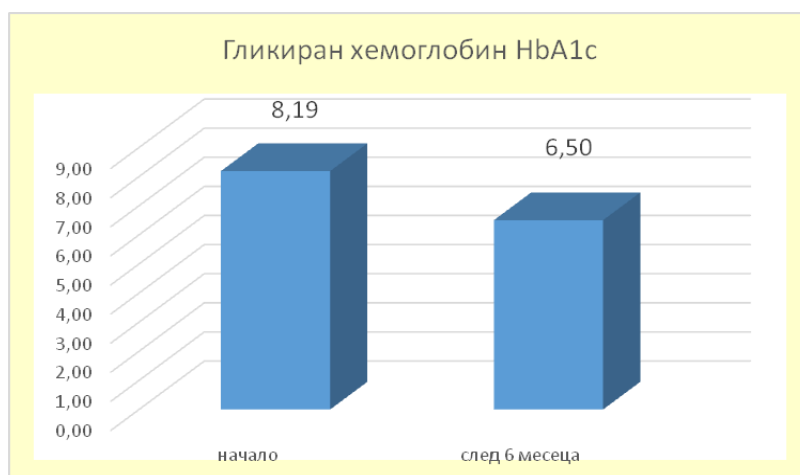
*сигнификантност при $p<0.05$

Динамиката на изменение на кръвно-захарния профил (КЗП) на пациентите, приемали GLP-1 рецепторни агонисти показва, че разликите между средните стойности в началото на изследването и след 6 месеца за седемте етапа на проследяване са статистически значими (* $p<0.05$). Основание за този извод дава Independent Samples T-Test, който показва, че съответните характеристики t имат равнища на значимост $\text{Sig.} < \alpha = 0.05$. Следователно може да се направи заключението, че приложението на GLP-1 рецепторен агонист понижава нивото на КЗ на всеки етап на проследяване на пациентите. (фиг.2)



Фиг.2. Динамика на изменението на КЗП при прилагане на GLP-1 рецепторни агонисти

Средната стойност на HbA1c в началото е $8.18 \pm 1.98\%$, а след 6 месеца е $6.50 \pm 1.19\%$. За HbA1c се установява, че разликата между средните стойности в началото на изследването и след 6 месеца, която възлиза на 1.68% и е статистически значима ($0.000 < \alpha = 0.05$) (* $p<0.05$), тъй като равнището на значимост на характеристики $t = 8.983$ (фиг.3)



Фиг.3. Изменение на гликирания хемоглобин при прилагане на GLP-1 рецепторни агонисти

Следователно може да се направи заключението, че приложението на медикамента GLP-1 рецепторни агонисти понижава нивото на КЗ при проследяване на пациентите, което е свързано и с подобрене на гликирания хемоглобин.

Заклучение

GLP-1 рецепторни агонисти са доказана като ефективност и безопасност глюкозопонижаваща терапия, осигуряваща в дългосрочен план стабилен гликемичен контрол, с незначителен риск от хипогликемия. С допълнителният благоприятен ефект върху понижаването на теленото тегло тази група медикаменти подобрява и качеството на живот при пациентите със захарен диабет.

Референции

1. Clinical Practice Guideline for Diabetes 2017 (Thailand)
2. Танкова Ц. Захарен диабет, 2013г.
3. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164 (2):102-13.
4. Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Kalsekar I, Ruggles J. A discrete-choice experiment to quantify patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist injections in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(2):251-62.
5. Jendle J.1, Birkenfeld A.L., 2 3, Polonsky W.H. 4, Silver R.5, Uusinarauk K. 6, Hansen Th.7, Håkan-Bloch J. 7, Tadayon S. 7, J Davies M.8, *Diabetes Obes Metab.* 2019 Oct;21(10):2315-2326. doi: 10.1111/dom.13816. Epub 2019 Jul 12. Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly semaglutide in the SUSTAIN trials)
6. Jódar E.1 2, Michelsen M. 3, Polonsky W. 4 5, Réa R.6, Sandberg A. 3, Vilsbøll T. 7, Warren M. 8, Harring S. 3, Ziegler U. 3, Bain S., *Diabetes Obes Metab.* 2020 Aug;22(8):1339-1347. doi: 10.1111/dom.14039. Epub 2020 Apr 27. Jódar E.1 2, Michelsen M. 3, Polonsky W.4 5, Réa R.6, Sandberg A.3, Vilsbøll T.7, Warren M. 8, Harring S. 3, Ziegler U. 3, Bain S.9 Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6), National library of medicine, 2020 Aug;22(8):1339-1347. doi: 10.1111/dom.14039. Epub 2020 Apr 27.

7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149
8. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice* . 2014;103:373–381.
- 9.ŞAHİN S., *, 1 HALİLOĞLU O. , 2 KORKMAZ O.P. , 1 DURCAN E., 1 ŞAHİN H.R. , 1 YUMUK V.D. , 1 DAMCI T. , 1 ILKOVA H. ,SİVA Z.O.1, Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with Type 2 diabetes mellitus?, *Turk J Med Sci*. 2021; 51(2): 735–742.)
10. Pashkunova S., Ivanov V., Savov A., A modern view of the pathogenesis of diabetic nephropathy, *Topmedika*, 1,47-50
11. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405–412.