

LA TERAPIA COMBINATA AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 E INSULINA BASALE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Sono stati pubblicati di recente i risultati di una metanalisi che dimostra **nel diabetico tipo 2 (DMT2) l'efficacia e i benefici della terapia combinata con agonisti del recettore del GLP-1 + insulina basale rispetto ad altri trattamenti anti-diabetici.**

Studi inclusi nell'analisi ed esiti valutati

Tra 2905 studi pubblicati da gennaio 1950 a luglio 2014 (ritrovati utilizzando motori di ricerca come *Pubmed*, *Embase*, *Cochrane*, *FDA.gov* e *ClinicalTrials.gov*), gli autori hanno selezionato **15 studi** pubblicati dal 2011 al 2014, di cui 12 multicentrici, con 4348 partecipanti.

Criteri di inclusione: studi **randomizzati controllati**; adulti con DMT2; terapia combinata tra analoghi del GLP-1 e insulina basale; durata dello studio di almeno 8 settimane.

La **durata** media degli studi era di 24.8 settimane (*range* 12-36).

All'inizio degli studi i pazienti presentavano un valore basale medio di HbA1C di 8.13% (*range* 7.4-8.8), BMI medio di 32.9 kg/m² (*range* 25.2-39.6) e durata media di DMT2 di 12.2 anni (*range* 7.9-17.1).

Gli **anti-diabetici usati** negli studi sono stati:

- analoghi del GLP-1: Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide e Albiglutide;
- insuline basali: Detemir, Glargine e Degludec;
- anti-diabetici orali: metformina, glitazonici, sulfaniluree, glinidi e inibitori della α -glucosidasi;
- insuline: premiscelate e pronta in infusione continua mediante minipompa;
- placebo.

Gli **esiti valutati** sono stati:

- variazioni di HbA1C dall'inizio alla fine dello studio;
- numero di pazienti che raggiungevano HbA1C \leq 7%;
- numero di pazienti che mostravano ipoglicemie;
- variazioni del peso corporeo.

Risultati

Rispetto alle altre terapie, l'associazione insulina basale e analoghi del GLP-1 ha ottenuto (i dati sono espressi come differenza fra i 2 bracci degli studi):

- in 15 studi HbA1C medio inferiore: - 0.44% (IC 95% -0.60, -0.29);
- in 14 studi HbA1C < 7% in un numero maggiore di pazienti (RR 1.92; IC 95% 1.43-2.56);
- in 11 studi (3356 partecipanti) un rischio di ipoglicemie non aumentato (RR 0.99; IC 95% 0.76-1.29);
- in 12 studi (3941 partecipanti) calo ponderale medio maggiore: 3.22 kg (IC 95% 1.54-4.9).

Il confronto con la terapia insulinica *basal-bolus* ha mostrato riduzione media di HbA1C di -0.1% (IC 95% -0.17, -0.02), calo ponderale medio di 5.66 kg (IC 95% 1.51-9.8) e minor rischio di ipoglicemie (RR 0.67, IC 95% 0.56-0.80).

Tutti questi dati sono risultati statisticamente significativi.

Conclusioni

Alla luce dei risultati di questa metanalisi, il **trattamento combinato degli analoghi del GLP-1 con insulina basale** sembra capace di ottenere una forte triade terapeutica:

- a. **target glicemici ottimali;**
- b. **minor rischio di ipoglicemie;**
- c. **calo ponderale significativo.**



COMMENTI

Non bisogna sottovalutare la **possibile eterogeneità dei dati per le formulazioni di analoghi del GLP-1** (somministrazione biquotidiana, monoquotidiana o monosettimanale), che hanno un **diverso impatto con l'insulina basale**: gli analoghi *long-acting* agiscono controllando meglio la glicemia pre-prandiale, mentre gli *short-acting* la post-prandiale, rendendoli preferibili in associazione con l'insulina basale.

Non sono note né la persistenza di durata né la sicurezza di questa strategia terapeutica, da valutare con ulteriori studi.

Nonostante ciò, **gli analoghi del GLP-1 rappresentano un'ottima alternativa terapeutica** da offrire ai diabetici, con un **buon rapporto costo/beneficio a lungo termine**; sarebbe auspicabile la loro prescrivibilità in associazione anche con insulina, al momento non rimborsabile in Italia.

Bibliografia

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* [2006, 368: 1696-705](#).
2. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* [2012, 344: d7771](#).
3. 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, 15: 485-502](#).
4. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [2014, doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](#).