

L'AGGIUNTA DI LIRAGLUTIDE NEL DIABETE 2 TRATTATO CON ALTE DOSI DI INSULINA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Sempre più pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) sono trattati con alte dosi di insulina, con il rischio di aumento di peso e ipoglicemia, nonché un gravoso impegno da parte del paziente.

In un recente **studio randomizzato caso-controllo in doppio cieco** pubblicato su JAMA (1) è stato valutato l'impatto in termini di sicurezza ed efficacia dell'aggiunta di liraglutide ad alte dosi di insulina. Lo studio è stato condotto all'Università del Texas dall'agosto 2012 al febbraio 2015, con un **follow-up di 6 mesi**, su **71 pazienti** (35 trattati con liraglutide 1.8 mg/die e 36 *placebo*) **obesi** (BMI medio 41.2 kg/m²), di età media 54.2 anni, lunga durata di malattia (media 17 anni, con uso di insulina da 8 anni), scarso controllo glicemico (HbA1c media 8.9%) e **dose totale di insulina (TDD) > 1.5 U/kg/die (media 247 U/die)**. Sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva per patologie pancreatiche, creatinina *clearance* < 30 mL/min, terapia con incretine nei precedenti 90 giorni e scompenso d'organo in atto.

Tutti i pazienti sono stati trattati con il massimo dosaggio di metformina tollerato, rimasto immutato per tutta la durata dello studio. Alla randomizzazione la TDD di insulina veniva ridotta del 20% nei pz con HbA1c < 8%, per poi tornare al dosaggio iniziale in assenza di ipoglicemia un mese dopo la randomizzazione. Ulteriori modifiche nel dosaggio di insulina venivano effettuate solo in caso di episodi ipoglicemici.

Risultati

- **HbA1c:** gruppo con liraglutide da 9% a 7.9% (p < 0.001); gruppo *placebo* invariata (8.9%); **differenza stimata tra i due gruppi 0.9%** (p = 0.002).
- Glicemia a digiuno: migliorata con liraglutide (p = 0.05); invariata con *placebo* (p = 0.36).
- **TDD: ridotta di circa l'11.5%** (p = 0.2) solo con liraglutide.
- **Peso corporeo:** riduzione di 2 kg con liraglutide (p = 0.007); aumento di 0.4 kg con *placebo* (p = 0.6); **differenza data dal trattamento 2.3 kg** (p = 0.02).
- Tasso di ipoglicemia nel primo mese dopo la randomizzazione: maggiore con liraglutide (2.3 vs 0.91 eventi/persona/mese, p = 0.01); nei mesi successivi, riduzione, senza differenze significative tra i due gruppi (p = 0.11).
- Numero di eventi avversi: sovrapponibile tra i due gruppi.
- **Compliance** al trattamento: liraglutide 97.6%; *placebo* 94.8% (p = 0.02).
- Qualità della vita (analisi questionari): rispetto al *placebo*, con liraglutide miglioramento più netto nella percezione del controllo glicemico (p = 0.004), nella soddisfazione con la terapia insulinica (p = 0.003) e nella volontà di proseguire la terapia insulinica (p < 0.001). Non vi sono state differenze significative nella percezione dello stato generale di salute, nella soddisfazione al trattamento e nell'impatto del trattamento sulla vita del paziente.

I risultati di questo studio sono in linea con quelli ottenuti da un altro studio (2) in una popolazione simile. Le differenze emerse riguardano un maggior effetto su HbA1c, con maggior numero di ipoglicemie durante il primo mese di terapia e minore riduzione del dosaggio di insulina nello studio di JAMA. Tale effetto è da attribuirsi a una minor riduzione di insulina all'inizio della terapia con liraglutide (20% vs 25%) e a una mancata titolazione del dosaggio di insulina durante il *follow-up*.

Alla luce di tali considerazioni, **nei pazienti che iniziano liraglutide viene suggerita una riduzione del dosaggio insulinico del 25%-30%**.

In conclusione, l'aggiunta di liraglutide a un regime insulinico complesso può essere efficace e sicura.

Bibliografia

1. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, et al. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med [2016](#), **176**: [939-47](#).
2. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, et al. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. Diabetes Obes Metab [2014](#), **16**: [827-32](#).

