

L'AGGIUNTA DELLA **LIRAGLUTIDE** ALLA TERAPIA INSULINICA MIGLIORA IL CONTROLLO GLICEMICO , RIDUCE IL PESO CORPOREO ED IL FABBISOGNO INSULINICO NEI DIABETICI TIPO 2 OBESI .

Dott. Antonio Maioli Castriota Scanderbech

antonio.maioli@ospedalesancarolo.it

U.O.D. di Diabetologia - A.O.R. San Carlo - Potenza

Introduzione : La prevalenza sia dell'Obesita' che del Diabete Mellito e' in rapido aumento nel mondo (1) . L'Obesita' , specie quella di tipo viscerale , incrementa il rischio di sviluppare il Diabete tipo 2 , l'ipertensione e l'aterosclerosi suggerendo che i pazienti obesi con DM T2 sono ad alto rischio cardiovascolare (2) . I pazienti obesi con DM T2 possono richiedere la terapia insulinica per migliorare il proprio controllo glicemico . Il trattamento con insulina si accompagna comunemente ad ipoglicemia ed aumento di peso determinato da incremento della massa grassa con ulteriore peggioramento della insulinoresistenza . La circonferenza vita rappresenta un importante predittore di rischio cardiovascolare ; l'aumento di 1 cm della circonferenza vita e' associato ad un incremento del rischio del 2 % di sviluppare eventi cardiovascolari (3) . La **Liraglutide** e' un agonista recettoriale del GLP – 1 , una nuova classe di farmaci usati nella terapia del DM T2 ; essi migliorano la iperglicemia potenziando la secrezione pancreatica di insulina e riducendo la secrezione del glucagone (4 – 5) , inoltre rallentano lo svuotamento gastrico , inducono un aumento della sazietà facilitando un calo ponderale (6) .

In **Liraglutide Effect and Action in Diabetes** (LEAD) 1 – 6 trials e' stato dimostrato un calo significativo della HbA1c determinato dal miglioramento sia della glicemia a digiuno che di quella post – prandiale (7 – 8) . Il trattamento con Liraglutide ha determinato inoltre un calo del peso corporeo ed una riduzione della massa grassa viscerale (9 – 10 – 11) .

Scopo dello studio : Abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della **Liraglutide** alla terapia insulinica in corso in un gruppo di pazienti affetti da DM T2 con Obesita' addominale in cattivo controllo glico – metabolico .

Materiali e metodi : Sono stati selezionati 84 pazienti (50 maschi e 34 femmine) affetti da DM T2 da piu' di 10 anni in trattamento insulinico associato a terapia con ipoglicemizzanti orali , di eta' media 52,7 +/- 10,8 anni , con BMI di 30,4 +/- 3,2 kg/mq , WHR di 10,5 +/-12,6 cm , HbA1c di 8,79 +/- 0,86 % (Tab. 1) . I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi : un primo **gruppo A** in cui al trattamento con Insulina veniva aggiunta la **Liraglutide** alla dose di 0,6 mg /di sc x 7 giorni poi 1,2 mg /di sc ; un secondo **gruppo B** che continuava la sola terapia insulinica titolando la dose necessaria al raggiungimento del controllo glicemico . L'osservazione e' durata 12 settimane . All'inizio ed al termine dello studio sono stati controllati i valori medi di emoglobina glicata , di glicemia a digiuno e post – prandiale , la dose totale di insulina utilizzata , il peso corporeo , la circonferenza vita , gli episodi di ipoglicemia .

Risultati : Al termine dello studio la riduzione media della HbA1c tra il gruppo A ed il gruppo B non e' stata diversa in modo significativo (1,9 % vs 1,7 % p < 0,05). Tuttavia la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il goal di HbA1c < 7 % senza aumento di peso ed episodi di ipoglicemia e' stato significativamente maggiore nel gruppo A (67 %) rispetto al gruppo B (19 %) (Fig. 1) .

Nel gruppo A si e' registrata una riduzione significativa del peso corporeo (5,62 kg p < 0,01) della circonferenza vita (5,70 cm p < 0,01) del BMI (1,39 kg/mq p < 0,01) (Fig. 2 – 3 – 4) ed una riduzione della dose totale di insulina somministrata del 66 % rispetto al basale , passando da 41,2 +/- 17,4 U/di a 14 ,0 +/- 12,5 U/di (p < 0,001) mentre nel gruppo B la dose totale di insulina si e' incrementata del 28 % passando da 41,6 % +/- 16,5 % U/di a 53,5 % +/- 16,8 % U/di (p < 0,001) . L'incidenza degli eventi ipoglicemici e' stata piu' bassa nel gruppo A (12 %) rispetto al gruppo B (31 %) anche se nel primo gruppo sono stati piu' comuni i disturbi gastro – intestinali (57 %) quali nausea , vomito , diarrea peraltro transitori .

Conclusioni : L'aggiunta della **Liraglutide** nei pazienti diabetici di Tipo 2 obesi insulino trattati migliora il controllo glicemico richiedendo minore fabbisogno insulinico con riduzione degli eventi ipoglicemici e riduzione significativa del peso corporeo e della circonferenza vita rivelandosi un'opzione terapeutica di elevato interesse in questa tipologia di pazienti .

Tabella 1 – Caratteristiche dei pazienti arruolati .

	Gruppo A (Liraglutide + insulina) n = 42	Gruppo B (Solo insulina) n = 42	P
Eta' (anni)	51.2 +/- 10.5	52.7 +/- 10.8	NS
Sesso (M / F)	26/16	24/18	NS
Durata del diabete (anni)	9.1 +/- 3.6	8.9 +/- 3.6	NS
Peso corporeo (kg)	88.6 +/- 11.8	86.3 +/- 10.3	NS
BMI (kg/mq)	30.4 +/- 3.2	30.3 +/- 3.0	NS
Circonferenza vita(cm)	105.6 +/- 12.6	104.6 +/- 10.5	NS
HbA1c (%)	8.79 +/- 0.86	8.69 +/- 0.91	NS
Sulfoniluree	7 (16.7 %)	9 (21.4 %)	NS
Glitazoni	17 (40.5 %)	14 (33.3 %)	NS
Inibitori dell'alfa glucosidasi	15 (35.7 %)	13 (31.0 %)	NS
Glinidi	16 (38.1 %)	13 (31.0 %)	NS
Metformina	25 (59.5 %)	27 (64.3 %)	NS
Dose totale di insulina /di (U/di)	41.2 +/- 17.4	41.6 +/- 16.5	NS
Glargine	11 (26.2 %)	13 (31.0 %)	NS
Levemir	18 (42.9 %)	14 (33.3 %)	NS
Miscela di insulina (30/70)	13 (31.0 %)	15 (35.7 %)	NS

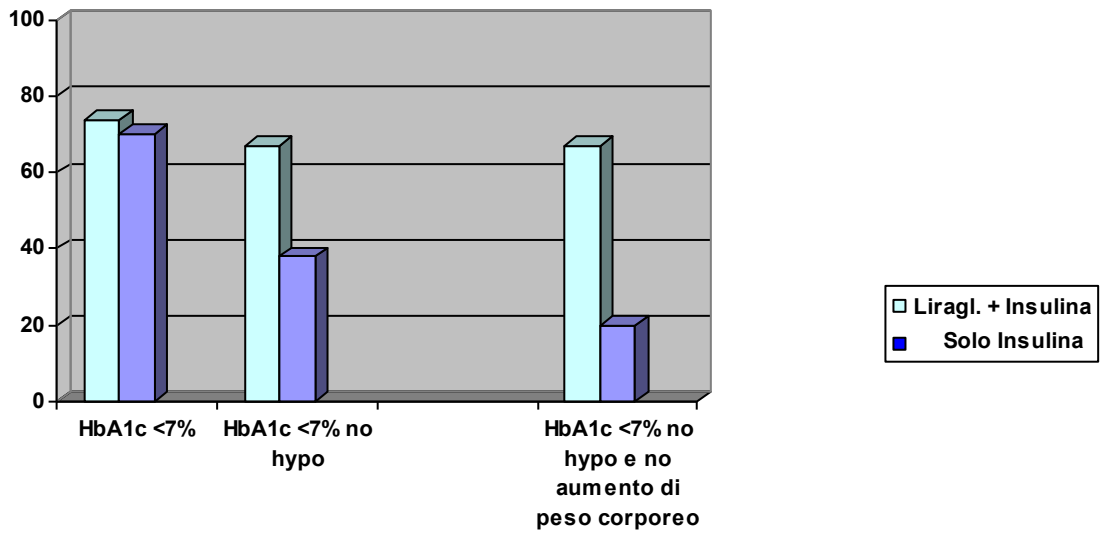


Figura 1 - Percentuale di pazienti che raggiungono il goal di HbA1c <7% senza episodi di ipoglicemia e senza aumento del peso corporeo .

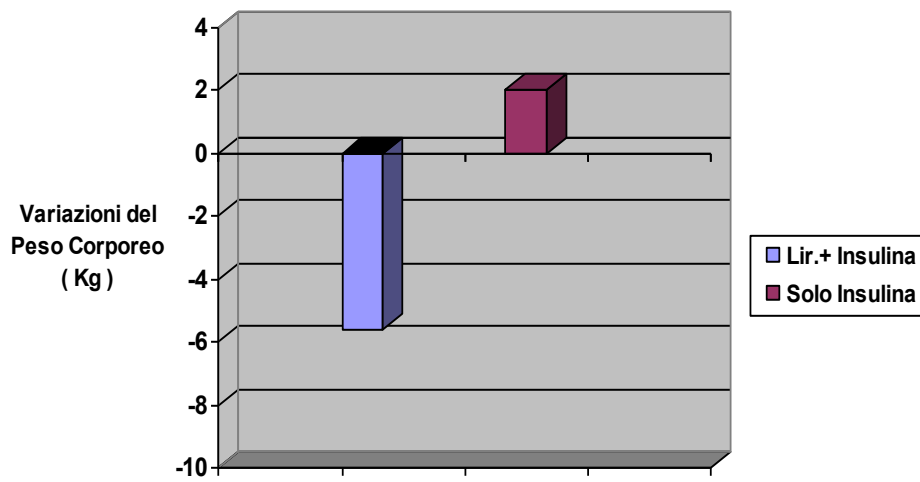


Fig. n. 2

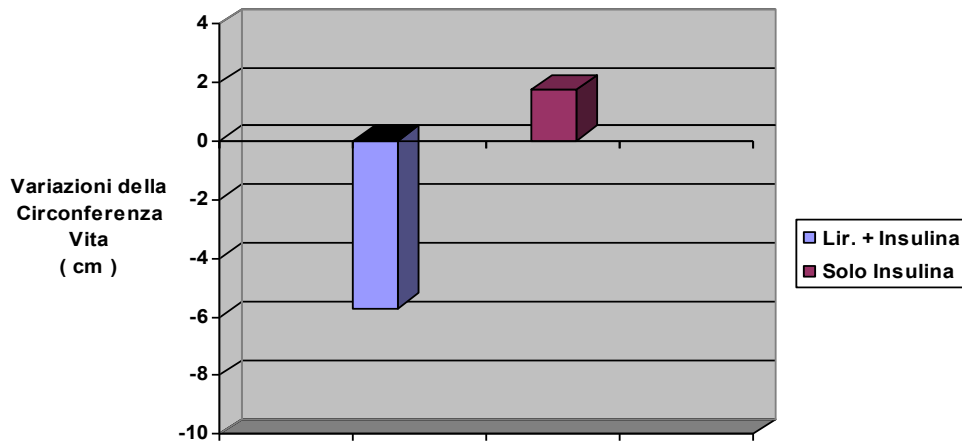


Fig. n. 3

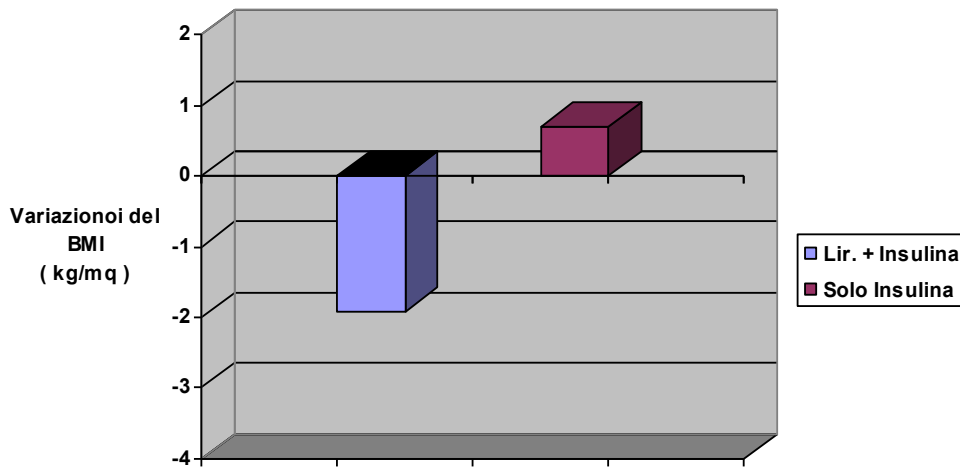


Fig. n. 4

Bibliografia :

- 1) Hossain P. , Kavar B. , El Nahas M : **Obesity and Diabetes in the developing world growing challenge** . N. Engl. J. Med. **356** : 213 - 215 , 2007
- 2) Matsuzawa Y. , Funahashi T. , Kihara S. , Shimomura I. : **Adiponectin and metabolic syndrome** . Atheroscl. Thromb. Vasc. Biol. **24** (1) : 29 – 33 , 2004
- 3) de Koning L. , Merchant AT . , Pogue J. , Anand SS. : **Waist circumference and waist – to –hip ratio as predictors of cardiovascular event : meta – regression analysis of prospective studies** . Eur. Heart J. **28** : 850 – 856 , 2007
- 4) Flint A. , Kapitza C. , Hindsberger C. , Zdravkovic M. : **The once – daily human glucagon – like peptide – 1 (GLP – 1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients** . Adv. Ther. **28** : 213 – 226 , 2011
- 5) Holst JJ. , Vilsboll TT. , Deacon CF . : **The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus** . Mol. Cell. Endocrinol. **15** (1 – 2) : 127 – 136 , 2009
- 6) Lovshin JA. , Drucker DJ : **Incretin - based therapies for type 2 diabetes mellitus** . Nat. Rev. Endocrinol. **15** (1 – 2) : 127 – 136 , 2009
- 7) Marre M., Shaw J. , Branle M. , Bebakar WM., Kamaruddin NA. , Strand J. , Zdravovic M. , Le Thi TD. , Colagiuri S. LEAD – 1 SU study group : **Liraglutide , a once – daily human GLP – 1 analogue , added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD – 1 SU)** . Diabet. Med. **26** : 268 – 278 , 2009
- 8) Buse JB. , Rosenstock J. , Sesti G. , Schmidt WE. , Montanya E. , Brett JH. , Zychma M. , Bolonde L. , LEAD – 6 study group : **Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes : a 26 – week randomised , parallel – group , multinational , open – label trial (LEAD - 6)** . Lancet **374** : 39 47 , 2009
- 9) Nauck M , Frid A. , Hermansen K. , Shah NS. , Tankova T. , Mitha IH. , Zdravkovic M. , Daring M. , Matthews DR . LEAD – 2 study group : **Efficacy and safety comparison of liraglutide , glimepiride and placebo , all in combination with metformin , in type 2 diabetes (LEAD - 2 study)** . Diabetes Care **32** : 84 – 90 , 2009
- 10) Garber a. , Henry R. , Ratner R. , Garcia – Hernandez PA. , Rodriguez – Pattzi H. , Plvera – Alvarez I. , Hale PM. , Zdravkovic M. , Bode B. LEAD - 3 Study Group : **Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes : a randomised , 52 – weeks , phase III , double – blind , parallel – treatment trial (LEAD – 3 study)** . Lancet **373** : 473 – 481 , 2009
- 11) Inoue K. , Maeda N. , Kashine S. , Fujishima J. , Kozawa J. , Hiuge – Shimizu A. , Okita K. , Imagawa A. , Funahashi T. , Shimomura I. : **Short - term effects of liraglutide on visceral fat adiposity , appetite and food preference : a pilot study of obese patients with type 2 diabetes** . Cardiovascular diabetol **10** : 109 – 118 , 2011.

